

EFECTIVIDAD DE LAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS EN LA PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

Revisión crítica de la literatura

TRABAJO FIN DE GRADO

Autora: Ainara Durán Rodríguez

Director: Gorka Díaz Martínez

Curso académico: 2018-2019

Número de palabras: 6.108

Vitoria-Gasteiz, 10 de mayo del 2019

INDICE

1.	RESUMEN	2
2.	MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN	3
3.	OBJETIVO	7
4.	METODOLOGÍA.....	7
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
5.1	Terapia de frío: Crioterapia	9
5.2	Antisépticos bucales	12
5.2.1.	Povidona yodada.....	12
5.2.2.	Clorhexidina.....	12
5.3	Agentes naturales.....	14
5.3.1	Propóleo	14
5.3.2	Miel	15
5.3.3	Aloe vera	16
5.3.4	Melaza de Morera Negra.....	17
6.	CONCLUSIONES Y LIMITACIONES	18
7.	BIBLIOGRAFÍA	19
8.	ANEXOS.....	22
	ANEXO 1: Escalas para evaluar la severidad de la mucositis	22
1.1.	Escala de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud.....	22
1.2.	Escala de toxicidad oral del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)	22
1.3.	Escala Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)	23
	ANEXO 2: Tabla de sinónimos y palabras clave de la búsqueda dirigida al objetivo.....	24
	ANEXO 3: Tabla de proceso de búsqueda.	27
	ANEXO 4: Diagrama de flujo.....	33
	ANEXO 5: Tabla de resultados de la literatura crítica	34
5.1	Lectura crítica de estudios de investigación cuantitativa	34
5.2	Tabla resumen de lectura crítica de estudios de investigación cuantitativa.....	37
	ANEXO 6: Tabla resumen de la literatura consultada	39
	ANEXO 7: Árbol categorial	60

1. RESUMEN

La mucositis oral es una complicación frecuente y potencialmente grave asociada con la quimioterapia y/o radioterapia. Los pacientes perciben la mucositis como uno de los eventos adversos más debilitantes de los tratamientos antineoplásicos, afectando a su calidad de vida. Las complicaciones derivadas de la mucositis pueden requerir la reducción o incluso la suspensión del tratamiento antineoplásico, pudiendo empeorar gravemente el pronóstico del paciente.

Para responder al objetivo, se ha llevado a cabo un estudio próximo a una revisión crítica de la literatura. Para ello, se ha seguido un proceso estructurado y planificado basado en una búsqueda de información en diferentes bases de datos, revistas, y organizaciones basadas en la evidencia.

Esta revisión crítica de la literatura pretende analizar la efectividad de distintas medidas no farmacológicas como la crioterapia, enjuagues de povidona yodada y clorhexidina, propóleo, miel, aloe vera y melaza de morera negra, apoyándose en la evidencia científica existente, con el fin de intentar prevenir dicha complicación.

En conclusión, según la bibliografía consultada, son necesarios estudios adicionales con un diseño y tamaño muestral adecuado para demostrar la efectividad de las medidas analizadas en la prevención de la mucositis.

2. MARCO TEORICO Y JUSTIFICACION

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo¹. Se produce por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso en varias etapas que consiste en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son debidas a los factores genéticos y agentes externos, como carcinógenos físicos (radiaciones ultravioletas e ionizantes), carcinógenos químicos (amianto, componente del humo de tabaco, las aflatoxinas, contaminantes de los alimentos y el arsénico, contaminante del agua), y por último, los carcinógenos biológicos (virus, bacterias y parásitos)¹. Se considera que los principales factores de riesgo de cáncer en el mundo son el consumo de tabaco y de alcohol, la mala alimentación y la inactividad física^{1,2}. Entre el 30% y el 50% de los cánceres se pueden evitar. Para ello, es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas¹.

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad del mundo. Las estimaciones poblacionales indican que la incidencia aumente en un 70% en las próximas décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035². A su vez, en España se estiman 315.413 casos para dicho año². En la Comunidad Autónoma del País Vasco, en 2009-2013 se diagnosticaron 67.409 casos de cáncer, lo que supone 13.482 nuevos casos al año³.

Un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana¹.

La radioterapia (RT) es un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. Se utiliza en tumores pequeños o para pacientes que no pueden someterse a una cirugía. Se puede usar antes de la cirugía para destruir las células cancerosas y reducir el tumor, y después de la cirugía para destruir las células cancerígenas que permanezcan en el área. La radioterapia funciona dañando el ADN de las células que se dividen rápidamente para que los mecanismos habituales de reparación de ADN no funcionen y las células mueran⁴.

La quimioterapia (QMT) es otra de las terapias utilizadas para el tratamiento contra el cáncer, en el que se administra medicamentos citotóxicos. Estos medicamentos actúan atacando a las células cancerosas que se dividen rápidamente, interrumpiendo su crecimiento y destruyéndolas⁵.

Los tratamientos antineoplásicos (radioterapia, quimioterapia) tienen un gran impacto en el estado nutricional de los enfermos oncológicos, ya que en algunas ocasiones son la causa de anorexia debido a la sintomatología y complicaciones que se producen, como las náuseas y vómitos, alteraciones en la percepción gustativa y olfativa de la comida, mucositis, xerostomía, etc., que pueden contribuir a reducir la ingesta de alimentos, y agravar el estado de desnutrición⁶.

La bibliografía se refiere a la mucositis oral (MO) como uno de los eventos adversos (EA) observado en pacientes con cáncer asociado con la administración de quimioterapia y/o radioterapia, siendo una complicación frecuente y potencialmente grave. Puede, incluso llegar a ser el EA de la quimioterapia que más incomoda a los pacientes^{7,8,9}. Además, los pacientes perciben la mucositis como uno de los EA más debilitantes de los tratamientos antineoplásicos¹⁰. Es un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa de la cavidad oral, dando lugar a áreas eritematosas en combinación con úlceras que pueden alcanzar un gran tamaño. Es causada por la destrucción del epitelio de la mucosa oral y la supresión de su crecimiento secundario al tratamiento antineoplásico como la quimioterapia y/o radioterapia⁹.

La MO ocurre en 4 fases: fase inflamatoria o vascular, fase epitelial, fase ulcerativa y fase de curación. La fase inflamatoria, se caracteriza por la liberación de citoquinas causando daño tisular en el epitelio. En la fase epitelial, se presenta reducción en la renovación epitelial, con atrofia y ulceración por la liberación de citoquinas. La fase ulcerativa, suele ocurrir una semana después de la iniciación del tratamiento antineoplásico. En esta fase, la pérdida del epitelio y el exudado fibrinoso da lugar a la formación de pseudomembranas y úlceras. Por último, la duración de la fase de curación suele ser de 12 a 16 días dependiendo de la proliferación epitelial y el restablecimiento de la flora microbiana local y la ausencia de factores que puedan interferir con la curación, como infecciones o irritaciones mecánicas¹⁰.

Existen diferentes grados de severidad de la MO, esta severidad puede evaluarse utilizando diferentes escalas, de las cuales las más utilizadas son la escala de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)^{10,11}. Además también se puede evaluar mediante la escala Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)¹². **(ANEXO 1)**

La incidencia de MO varía de 40% a 76% en pacientes sometidos a quimioterapia, en 75% de los expuestos a altas dosis de quimioterapia, en trasplantados de médula ósea el riesgo de mucositis es de un 75% y más del 90% en pacientes en tratamiento de radioterapia en la cabeza y cuello^{8,13}. Según otro artículo, los quimioterápicos mieloablativos (destrucción de médula ósea mediante radiación o quimioterapia) están asociados con un riesgo de mucositis de 60-100% mientras que la combinación de quimioterapia y radioterapia implica un riesgo de casi el 100%¹⁴.

Las manifestaciones clínicas de la MO se hacen visibles hasta 4-5 días después del inicio de la quimioterapia, con la detección de áreas eritematosas en la cavidad oral. Después de 7-10 días comienzan a desarrollarse úlceras; estas crecen en número y tamaño, y tienden a fusionarse formando grandes zonas ulceradas, produciendo dolor intenso y causando dificultades en la deglución y masticación, originando graves deficiencias nutricionales^{7,8,9,13}. En conclusión, la MO presenta alteraciones secundarias como dolor, debilitamiento de la inmunidad de barrera y hemorragias secundarias a la ulceración de la mucosa y desnutrición por ingesta disminuida y malabsorción⁷.

Algunos tipos de terapias utilizadas favorecen el desarrollo de la MO. Dependerán del agente antineoplásico, la zona donde se encuentra el tumor, la dosis, la frecuencia del tratamiento, el uso de terapia concomitante, el estado nutricional y el estado de salud del paciente; todas estas variables determinan la intensidad y gravedad en la aparición de las lesiones^{11,15}. Los medicamentos tienen diferentes tipos de toxicidad lo que producen diferentes efectos en los tejidos orales. Entre los medicamentos se encuentran los antimetabolitos tipo Metotrexato (inhibe la síntesis del DNA), agente alquilantes como el 5 fluorouracilo(5-FU) y los antibióticos como la Adriamicina¹¹.

Tanto el cáncer como los efectos secundarios de los tratamientos son responsables de una mala nutrición de los pacientes oncológicos que se asocia con un incremento de la morbi-mortalidad (20-30% de los fallecimientos por cáncer)⁶.

Las consecuencias de la desnutrición en el pronóstico del paciente oncológico repercuten en la evolución clínica, en el cumplimiento terapéutico y en la esfera psicosocial. Se reduce la efectividad de la quimioterapia y de la radioterapia, aumenta el riesgo de toxicidad por las mismas, disminuye la masa muscular y la capacidad funcional, se incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, se prolonga la estancia hospitalaria y empeora su calidad de vida¹⁶.

La MO afecta a la calidad de vida del paciente ya que cursa con dolor intenso y úlceras que dificultan la alimentación, la deglución y el habla. Además de eso, se pueden detectar varias necesidades humanas básicas afectadas, que pueden ser resumidas en necesidades de confort, alimentación e higiene^{13,14}. Asimismo, se asocia a más días de fiebre, de alimentación parenteral, de administración de opiáceos y a mayor riesgo de infecciones, que puede conducir a una infección sistémica, lo que representa una amenaza para la vida del paciente y su ingreso al hospital. Estas complicaciones pueden requerir la reducción o incluso la suspensión del tratamiento antineoplásico, con el riesgo de empeorar gravemente el pronóstico del paciente, así como se puede prolongar la estadía hospitalaria y el aumento del costo de la atención¹⁴.

Se estima que aproximadamente el 38% de los pacientes con MO sufren de depresión. El dolor es el síntoma más distintivo de la MO, siendo este muy angustiante para los pacientes. La MO agrava el estado clínico y causa síntomas orales dando lugar a un consumo inadecuado de alimentos y líquidos. Esta ingesta insuficiente conduce a períodos de malnutrición, deshidratación y pérdida de peso, que representan cambios en la salud física y mental que alteran la calidad de vida de los pacientes¹⁷.

Considero importante que el profesional de enfermería, al acoger al paciente oncológico con MO, identifique aquellos pacientes oncológicos con RT y/o QMT susceptibles de desarrollar MO, e integren en sus cuidados aquellas medidas no farmacológicas eficaces para prevenir su aparición. Los cuidados tienen como objetivo prevenir las lesiones, asegurándose así a través del uso adecuado de las medidas no farmacológicas, se consiga una prevención de las lesiones

para que estos hechos no interfieran en la comodidad y seguridad del paciente al ser expuestos a diversos tratamientos antineoplásicos¹⁸.

En conclusión, dada la incidencia creciente del cáncer y de los tratamientos asociados (quimioterapia, radioterapia...) creo que es importante que la disciplina enfermera integre en sus planes de cuidados aquellas medidas y cuidados más eficaces en la prevención de la MO. Para ello, me gustaría analizar la efectividad de diferentes medidas no farmacológicas para la prevención de la MO.

3. OBJETIVO

Analizar la efectividad de medidas no farmacológicas para prevenir la mucositis oral en pacientes con cáncer en tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia.

4. METODOLOGIA

Para dar respuesta al objetivo de este trabajo, se realizó un diseño cercano a una revisión crítica de la literatura.

Para ello, el primer paso fue desglosar el objetivo con el fin de obtener una lista de búsqueda. Tras ello, se buscaron los sinónimos y se tradujeron al inglés. Posteriormente, estos términos se tradujeron al lenguaje normalizado utilizando los tesauros de las diferentes bases de datos, logrando de esta forma las palabras clave/descriptores de cada concepto. **(ANEXO 2)** Tras encontrar los descriptores/palabras clave se formaron diferentes ecuaciones de búsqueda combinándolos entre sí con los Boléanos AND y OR. **(ANEXO 3)**

Las bases de datos consultadas para realizar la búsqueda bibliográfica fueron Medline, Cochrane Cinahl, Cuiden y Pubmed a través de la plataforma My Athens y a través de los recursos bibliográficos de la UPV/EHU. Además, se realizaron búsquedas manuales en revistas científicas como European Journal of Oncology Nursing y Science Direct, así como se realizaron búsquedas en guías de práctica basadas en la evidencia como, RNAO (Registered Nurses Association of Ontario) y NICE (National Institute for Health and Care Excellence). En total se realizaron 29 búsquedas.

Para la selección de los distintos artículos y realizar una primera selección, se plantearon una serie de criterios de inclusión y exclusión, los cuales permitieron limitar la búsqueda:

- **Criterios de inclusión:**
 - **Tipo de población:**
 - Pacientes oncológicos con cualquier tipo de cáncer
 - Pacientes mayores de 18 años
 - En tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia
 - Hombres y mujeres
 - **Tipo de publicación:**
 - Artículos científicos o de investigación que incluyan ensayos clínicos (controlado aleatorizado, controlado, no controlado) y revisiones sistemáticas de la literatura.
 - **Idioma:** Artículos publicados en inglés y/o castellano.
 - **Años de publicación:**
 - Artículos publicados en los últimos 10 años. Con el objetivo de que la información sea lo más reciente posible.

- **Criterios de exclusión:**
 - **Tipo de población:**
 - Estudios realizados con animales
 - **Tipo de publicación:**
 - Artículos sin acceso a texto completo, literatura gris como actas de congresos, tesis doctorales, posters, weblogs...

La selección de artículos se llevó a cabo tras la búsqueda en las diferentes bases de datos, revistas y organizaciones basadas en la evidencia. 484 artículos en total. La selección crítica de estos artículos se dividió en 3 fases. La primera fase, fue realizada mediante la lectura de título y/o abstract. Además, los artículos se seleccionaron según si respondían al objetivo y según si cumplían los criterios de inclusión (se descartaron 420 artículos por no responder al objetivo y por no cumplir criterios de inclusión). De esta forma, se obtuvieron 64 artículos. En la segunda fase, se procedió a buscar el acceso a texto completo de estos artículos para su posterior lectura. De los 64 artículos, 25 artículos fueron descartados por no poder acceder a texto completo. En total, se seleccionaron 39 artículos a texto completo los cuales pasaron a lectura completa. De ellos, 24 artículos fueron desechados. Este proceso de selección fue reflejado en el diagrama de flujo **(ANEXO 4)**. En la tercera fase, los 15 artículos fueron sometidos a un proceso de análisis a través del guion de lectura crítica con el fin de determinar la calidad de los artículos. **(ANEXO 5)**

Finalmente, se incluyeron un total de 15 artículos en el trabajo. En primer lugar, se realizó un preanálisis para obtener una idea general de la información tratada en cada artículo. Para ello, se realizó una tabla-resumen donde se reflejaron los datos más significativos de los artículos **(ANEXO 6)**. Después, se realizó un análisis más exhaustivo con una segunda lectura y relectura, para interiorizar la información de los artículos. Además, se elaboró un árbol categorial agrupando la información en categorías (terapia de frío: crioterapia, antisépticos bucales y agentes naturales) y subcategorías (povidona yodada, clorhexidina, propóleo, miel, aloe vera y melaza de morera negra), este esquema fue válido como herramienta de ayuda. **(ANEXO 7)**

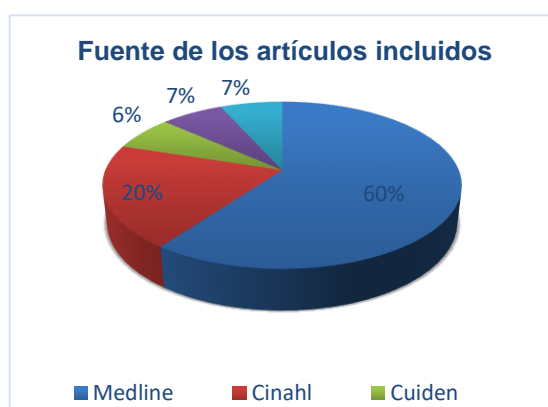
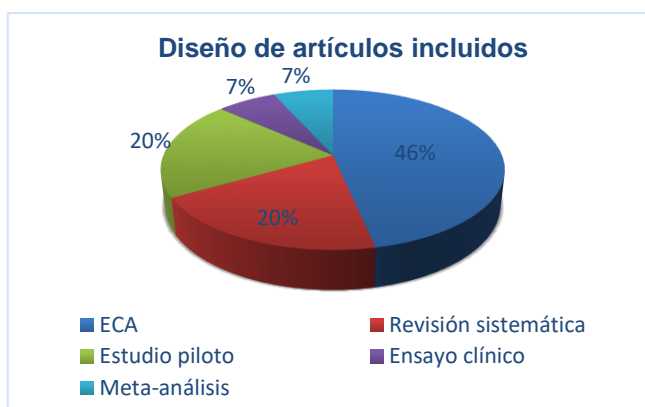
Tras este proceso de selección, fue necesaria una lectura exhaustiva, delimitando la información que era de interés y la que no para realizar el trabajo.

5. RESULTADOS Y DISCUSION

Tras el proceso de selección crítica de la literatura se incluyeron 15 artículos: 7 ECAs, 3 estudios piloto, 3 revisiones sistemáticas, 1 metaanálisis y 1 ensayo clínico.

La mayoría de dichas publicaciones tienen el inglés como idioma primario, aunque uno de los artículos es en castellano.

Para dar respuesta al objetivo planteado, la información se ha agrupado en las siguientes categorías: terapia de frío: crioterapia, antisépticos bucales y agentes naturales. Estas se dividieron en subcategorías (povidona yodada, clorhexidina, propóleo, miel, aloe vera y melaza de morera negra) siguiendo la estructura del árbol categorial.



5.1 Terapia de frío: Crioterapia

La crioterapia oral consiste en el enfriamiento local de la cavidad oral con hielo. Dicho enfriamiento induce una vasoconstricción, la cual disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa oral, dando como resultado menores concentraciones de agentes quimioterapéuticos¹⁹⁻²².

El ECA realizado por Katranci et al¹⁹, donde evaluaron la efectividad de la crioterapia en la prevención de la MO en pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo y leucovorina, demostró que tras administrar crioterapia en el grupo experimental 5 minutos antes del tratamiento, durante y 15 minutos después, se podía reducir la incidencia y la gravedad de la MO comparado con un cuidado rutinario de la boca.

La MO fue evaluada durante los días 7, 14, 21 y los resultados fueron los siguientes:

Grupo		Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
		Grupo experimental				
	Día 7	83,4%	13,3%	3,3%	-----	-----
	Día 14	60,0%	23,3%	13,3%	3,3%	-----
	Día 21	63,4%	20%	13,3%	3,3%	-----
Grupo control						
	Día 7	40%	40%	16,6%	3,4%	-----
	Día 14	23,3%	26,6%	36,6%	10,0%	3,5%
	Día 21	40%	20%	20%	20%	-----

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos en los días 7 y 14. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el día 21 ($p > 0,05$), ya que en ambos grupos se desarrolló mucositis grado 1 en un 20% y no se observó ningún caso grado 4.¹⁹

El estudio concluye que la crioterapia es un método seguro, barato y práctico para prevenir la mucositis, y que existe evidencia de que la crioterapia, puede reducir la incidencia y gravedad de la MO relacionada con la quimioterapia. Además, indican que la crioterapia es un método no invasivo y puede ser administrado con seguridad, especialmente por las enfermeras. Sin embargo, este estudio menciona varias limitaciones como que no todos los pacientes acudieron a un dentista antes de la quimioterapia y no todos recibieron información para un cuidado rutinario de la cavidad oral¹⁹. Este estudio no indica que hubiera estrategias de enmascaramiento del investigador, ni de los participantes, por lo que considero que los resultados pudieron verse influidos por estos aspectos.

A diferencia del estudio anterior, el realizado por Idayu et al²⁰ en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a quimioterapia con fluorouracilo, evaluó el efecto de la crioterapia oral en la prevención de la MO, seguido de un enjuague bucal con bicarbonato de sodio. Los participantes del grupo experimental recibieron trozos de hielo seguido del enjuague bucal 3 veces/día después de la quimioterapia hasta la siguiente dosis. El grupo control recibió solo el enjuague bucal con bicarbonato, durante el mismo periodo de tiempo.

Al igual que en el anterior estudio, este estudio evaluó el grado de mucositis en base a la escala de la OMS. Los resultados mostraron que 38 participantes del grupo control desarrollaron MO grado 2 o mayor. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones medias de mucositis del grupo intervención (0,28) y del grupo control (2,85) siendo la $p < 0,05$.²⁰

	Grupo control	Grupo experimental
Grado de MO		
Grado 0	1	29
Grado 1	1	11
Grado 2	7	-----
Grado 3	25	-----
Grado 4	6	-----

El presente estudio observó que los pacientes que recibieron crioterapia oral junto con el enjuague bucal desarrollaron menor grado de mucositis, en comparación con el grupo control que utilizaron solo el enjuague bucal. Esto ofrece soporte para el uso de la crioterapia oral en combinación con un enjuague bucal con bicarbonato de sodio para prevenir la MO²⁰.

No se encontraron diferencias significativas respecto a las variables demográficas, entre ambos grupos, excepto en el estado de fumador ($p < 0,05$). Además, se encontró una asociación

significativa entre el hábito de fumar y la mucositis ($p=0.016$) lo que puede llegar a ser un factor de confusión ya que en el grupo control tenía un mayor número de fumadores, y ello podría ser una posible explicación de la gravedad de la mucositis observada en ese grupo²⁰. Otra de las limitaciones que se debe tener en cuenta, es que la muestra se reclutó en un centro de tratamiento. Por lo tanto, los hallazgos no pueden generalizarse a una población de pacientes que reciben quimioterapia con fluorouracilo. Por otro lado, el artículo no menciona que existieran estrategias de enmascaramiento, aunque considero que es un aspecto complicado debido al tipo de intervención.

En contraste, un estudio piloto empleó la crioterapia con infusión de manzanilla. Este estudio mostró que la crioterapia hecha con infusión de manzanilla podía reducir la aparición de MO en comparación con la crioterapia solo con agua (grupo control). Dicho estudio fue realizado en pacientes oncológicos sometidos a 5-fluorouracilo y leucovorina. Se instruyó a ambos grupos para mantener el hielo en la cavidad oral durante 30 minutos, comenzando 5 minutos antes de la quimioterapia. En los resultados, se vio que el 30% de los participantes del grupo experimental (el 50% grupo control) desarrollaron MO en algún momento del tratamiento, pero ninguno de los pacientes desarrolló mucositis grado 2 o superior. Por lo tanto, las propiedades antiinflamatorias de la manzanilla pueden ser un aditivo para aumentar los efectos de la crioterapia²¹.

Este estudio en su diseño tuvo algunas limitaciones, ya que fue imposible cegar a los pacientes con respecto al sabor y el color, ya que los trozos de hielo eran incoloros para el grupo control y amarillos para el grupo experimental. Además, el pequeño tamaño muestral también resultó ser una limitación²¹.

Varias revisiones sistemáticas como Tejada et al¹⁸, De Melo Manzi et al²² y Worthington et al²³ coincidieron en que los estudios mostraron que la crioterapia reduce la gravedad e incidencia de la MO en pacientes con cáncer sometidos a tratamientos de quimioterapia(5-FU)^{18,22} y radioterapia²³. Por otro lado, la revisión sistemática realizada por Tejada et al menciona que no existen pruebas suficientes para apoyar o rechazar el hecho de que 60 minutos de crioterapia sea más efectivo que 30 minutos¹⁸.

En conclusión, se ha visto que la crioterapia es un método seguro, barato y práctico y que, existe evidencia de que la crioterapia, puede reducir la incidencia de la MO¹⁸⁻²². Varios estudios coinciden en que este método es eficaz para prevenir la MO en pacientes sometidos a agentes citostáticos con una vida media corta como el 5-FU^{18,19,21,22,23}. Esto es debido a que se reduce la absorción de este, debido a la vasoconstricción inducida por el hielo²². Sin embargo, considero que los componentes asociados a la crioterapia como la infusión de manzanilla o el enjuague con bicarbonato de sodio pueden ser factores confusores y que sería necesario realizar estudios de un diseño adecuado en el que se pueda analizar la efectividad de la crioterapia por sí sola.

5.2 Antisépticos bucales

5.2.1. Povidona yodada

Tejada et al¹⁸, incluyeron en su revisión sistemática 2 ECAs donde compararon la povidona yodada sin alcohol con el agua estéril y solución salina, en ninguno de los 2 estudios se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos. En el primer estudio realizado, el 80% de los pacientes del grupo experimental desarrollaron mucositis frente al 100% del grupo control. El segundo estudio tampoco mostró diferencias en cuanto a la prevención¹⁸. Al igual que Tejada et al, la revisión sistemática llevada a cabo por Worthington et al²³, donde se incluyeron dos ensayos en los que comparaban la povidona yodada con agua o solución salina, concluye con que no hay evidencia de que la povidona yodada sea más efectiva que el suero salino.

5.2.2. Clorhexidina

El ECA realizado por Sorensen et al²⁴, evaluó la prevención de la MO con clorhexidina (grupo A) en comparación con una solución salina (grupo B) y con la crioterapia (grupo C) en pacientes con 5-FU en el cáncer gastrointestinal.

Grupo	Participantes	Intervención	Resultados
Grupo A	73	Se enjuagaron durante un 1 minuto con un enjuague bucal con clorhexidina al 0,1% (10 ml) 3 veces/día durante 3 semanas	- El 43% del grupo A no experimentaron ningún grado de MO - La frecuencia de los grados 3 o 4 de MO fue del 12% - La duración media de MO fue de 3 días (p=0.035).
Grupo B	66	Recibió la misma dosis y frecuencia que el grupo A, pero con solución salina	- El 23% de los pacientes del grupo B no experimentaron ningún grado de MO - La frecuencia de los grados 3 o 4 de MO fue del 32% - La duración media de MO fue de 5 días
Grupo C	67	Utilizaron la crioterapia 10 minutos antes y hasta 35 minutos después del comienzo de la quimioterapia.	- El 43% de los pacientes del grupo C no experimentaron ningún grado de MO. - La frecuencia de los grados 3 o 4 de MO fue del 10% - La duración media de MO fue de 1 día (p=0.003)

Se observó que la frecuencia de MO grado 3-4 fue significativamente menor en el grupo A (p<0.01) y en el grupo C (p<0.005) en comparación con el grupo B, mientras que los grupos A y C fueron similares. Solo 1 paciente desarrolló grado 4, estando en el grupo A²⁴.

Los resultados indican que el grupo A y C fueron más eficaces que el B, por lo que la clorhexidina y la crioterapia pueden prevenir la aparición de MO. Además, la clorhexidina tiene la ventaja de que su uso no es restringido con agentes de quimioterapia con una vida media corta, como sucede con la crioterapia²⁴.

Este estudio presenta algunas limitaciones ya que el estudio no menciona que se siguiera ningún protocolo ni guía para realizar la intervención. Además, a pesar de que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos considero que hubiese sido de interés que hubiesen incluido el valor de la p.

A diferencia del anterior estudio, en la revisión sistemática de Tejada et al¹⁸ menciona que en los 7 ensayos clínicos encontrados que estudiaron la clorhexidina, ninguno aportó información suficiente para apoyar o rechazar que este antiséptico fuera más o menos efectivo que otro¹⁸. Además, añade que enjuagues bucales con agua o suero salino resultan igual de efectivos que la clorhexidina, conclusión a la que también llega la revisión de Worthington et al^{18,23}. En acuerdo con las dos revisiones anteriores, De Melo Manzi et al señalan que no es posible indicar el uso de la clorhexidina para la prevención de la MO²².

A diferencia de los anteriores que realizaron el estudio con enjuague de clorhexidina, un estudio piloto, evaluó la efectividad del gel bioadhesivo de clorhexidina 0.2% como intervención preventiva de la MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con QMT/RT. El grupo experimental se aplicó el gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2%, y el grupo control, un gel placebo. Ambos grupos se aplicaron el gel 5 veces/día, desde el inicio del tratamiento hasta 2 semanas después de completarlo. Se observó que la integridad de la mucosa fue ligeramente mayor en el grupo experimental, pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$)²⁵. Como limitación del estudio cabe mencionar que se calculó una muestra necesaria de 96 pacientes y el estudio se realizó con 7 participantes, por lo que no se respetó el tamaño muestral calculado, por ello, los datos deben interpretarse con precaución debido al reducido tamaño muestral. En conclusión, el uso de gel de clorhexidina bioadhesivo 0.2% no tuvo impacto en la prevención de la MO.

En resumen, la bibliografía consultada no demuestra efectividad de la clorhexidina en forma de gel bioadhesivo al 0,2% o como enjuague. Por ello, considero que hacen falta estudios con un diseño y tamaño muestral adecuados.

5.3 Agentes naturales

5.3.1 Propóleo

El propóleo es una sustancia resinosa que recolectan las abejas de los exudados de las plantas. Contiene resina y aceites esenciales, cera, flavonoides, pólenes y otras sustancias orgánicas y minerales²⁶. Además, contiene propiedades antimicrobianas, antisépticas, antiinflamatorias, antimicóticas y antioxidantes^{26,27}.

Un estudio piloto, evaluó la incidencia de MO en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida. La intervención se realizó durante el primer ciclo de quimioterapia, comenzando el día después de recibir la quimioterapia, durante 15 días. El grupo experimental recibió un enjuague con bicarbonato sódico 3 veces/día, además de un comprimido de 80mg de extracto de propóleo y 8-12% de galangina (2-3 veces/día entre comidas)²⁶.

Según los resultados obtenidos el 76,7% del grupo experimental no desarrolló ningún grado de MO, un 23,3% desarrolló grado 1, y ningún paciente desarrolló MO>grado 1²⁶. Por lo que se observó que el propóleo más el enjuague de bicarbonato resultó más eficaz que el enjuague solo. A pesar de ello, en este estudio se reconocen algunas limitaciones. Por un lado, no fue posible producir un placebo con un aspecto, textura y sabor similares al propóleo para el grupo control. Por otro lado, no fue posible lograr el cegamiento de los pacientes ni de los investigadores²⁶. Además, la evaluación de la MO se realizó por teléfono, sin observación directa. Por último, el estudio menciona que es difícil estandarizar la composición del propóleo y que no se puede asegurar que un propóleo diferente actuara de la misma manera, aunque los propóleos utilizados en este estudio se titularon en galangina, que es uno de los elementos más eficaces del propóleo²⁶. Además, el 20% de los pacientes del grupo experimental tuvieron sospecha de alergia, sensación desagradable por el bicarbonato, molestias gástricas y náuseas²⁶.

A diferencia del anterior estudio, el realizado por Noronha et al²⁷, utilizó un gel mucoadhesivo que contenía propóleo al 5,0%, en vez de un comprimido. Este estudio analizó la efectividad de un gel de propóleo mucoadhesivo en la prevención de la MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Se recomendó a 20 pacientes usar el gel mucoadhesivo 3 veces/día, comenzando un día antes de la radioterapia y concluyendo 2 semanas después.

El 83,33% de los pacientes no desarrollaron MO, el 8,33% desarrolló MO grado 1 y el 8,33% desarrolló MO grado 2 con regresión al grado 1. Tras responder a un cuestionario, más del 80% de los pacientes recomendó el uso del producto. Además, todos los pacientes indicaron que no tuvieron sensación de "boca seca" durante el tratamiento y no se observó ninguna alteración en la cavidad oral²⁷. A pesar de ello, considero que el tipo de diseño de Noronha et al es una fuente de sesgos, ya que no tiene grupo control para comparar y tal vez si hubiese un grupo control los resultados serían similares o iguales.

En conclusión, tanto el enjuague de propóleo más bicarbonato, como el gel de propóleo mucoadhesivo, podrían considerarse una alternativa para prevenir la MO, aunque se recomienda realizar más estudios con un mayor número de pacientes^{26,27}. Además, considero que sería interesante realizar los futuros estudios con sesgos controlados y sin componentes adicionales como el enjuague con bicarbonato.

5.3.2 Miel

La miel tiene propiedades antibacterianas, además es inhibidora del crecimiento bacteriano por la producción de peróxido de hidrógeno y por el efecto deshidratante que produce el alto contenido en azúcar²⁸.

En un metaanálisis combinaron varios resultados de estudios en un gran estudio. Los tres ensayos informaron una reducción de la incidencia de mucositis inducida por radiación en el grupo experimental con miel versus grupo control. En conclusión, el metaanálisis demostró una reducción del riesgo relativo global del 80% en el grupo experimental en comparación con el grupo control²⁸.

Aunque es favorable, los datos deben abordarse con precaución debido al sesgo potencial en los 3 estudios incluidos, criterios que debilitan la confianza de los resultados²⁸. Conclusión a la que llega también la revisión sistemática de Worthington et al²³.

Uno de los ECAs incluido en los dos anteriores estudios, evaluó la eficacia de la miel pura en la profilaxis de la MO inducida por radioterapia y quimioterapia. Los participantes del grupo experimental mantuvieron 20ml de miel en la boca y la tragaron lentamente; 15 minutos antes, 15 minutos después y 6 horas después de la radioterapia²⁹. Durante las 7 semanas en las que fueron evaluados, ningún paciente del grupo experimental desarrolló mucositis grado 4 y solo el 15% desarrolló mucositis grado 3.²⁹

A pesar de que los resultados muestran que la miel puede reducir la incidencia de MO, un riesgo de sesgo puede surgir de la falta de descripción del método de asignación aleatoria. Además, la falta de cegamiento de los pacientes y del investigador aumenta aún más el riesgo de sesgo²⁹.

En resumen, hay resultados poco fiables de que la miel se asocie con un beneficio respecto a la prevención de MO. Además, considero necesario realizar estudios adicionales con un diseño y tamaño muestral adecuado para demostrar la efectividad de la miel en la prevención de la MO.

5.3.3 Aloe vera

Las revisiones sistemáticas de Tejada et al¹⁸ y Worthington et al²³ llegan a la conclusión de que no se puede afirmar que existieran pruebas para apoyar o rechazar el aloe como más o menos efectivo que el placebo y que en general, hay pruebas poco fiables de que el aloe vera puede ser beneficioso en la prevención de mucositis.

Como peculiaridad, el ECA realizado por Marucci et al³⁰, realizó un estudio en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con una mezcla de 4 agentes naturales: propóleo, aloe vera, caléndula y manzanilla versus placebo. La compañía proporcionó el compuesto placebo en botellas idénticas. Los pacientes se enjuagaron con 7ml de enjuague 4 veces/día (antes de cada comida principal y sesión de radioterapia) entre semana y 3 veces/día (antes de cada comida principal) durante los fines de semana.

Se vio que el 58,6% de los pacientes desarrollaron mucositis grado 3 durante el tratamiento, sin diferencias entre los grupos ($p=0,665$). En conclusión, este estudio no pudo detectar un efecto preventivo, por lo que la mezcla de estos 4 agentes naturales fue ineficaz en la prevención de la MO³⁰.

Finalmente, otro ECA tuvo como objetivo evaluar el efecto de la solución de aloe vera en la MO en pacientes sometidos a quimioterapia. Los pacientes del grupo experimental se enjuagaron la boca con 5ml de solución de aloe vera durante 2 minutos, 3 veces/día durante 14 días. Los pacientes del grupo de control utilizaron enjuagues bucales rutinarios. La cavidad oral de los pacientes fue examinada los días 1, 3, 5, 7 y 14. Los resultados mostraron que la solución de aloe vera redujo significativamente la intensidad de la MO en el grupo experimental evitando su aumento, ya que se observó una diferencia significativa entre los dos grupos los días 3 y 14 ($p=0.001$). El estudio concluye con que el enjuague bucal con aloe vera no solo es útil para prevenir la MO inducida por quimioterapia, sino que además puede reducir la intensidad cuando ya ha aparecido³¹.

En general, he podido observar, que la evidencia científica aporta resultados poco concluyentes en cuanto al efecto del aloe vera. Además, como sucede con estudios anteriores, el efecto de aloe vera se estudia junto con otros componentes, lo que considero un factor de confusión.

5.3.4 Melaza de Morera Negra

El ECA llevado a cabo por Demir et al³², evaluó la efectividad de la melaza de morera negra versus placebo en la prevención de la MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento con radioterapia.

El grupo experimental se enjuagó (lo ingirió después) la boca 3 veces/día con melaza de morera negra durante 1-3 minutos y 15-20 minutos antes y después de la radioterapia, y nuevamente al de 6 horas³².

En la primera semana del tratamiento y 90 días después, ninguno de los pacientes desarrolló MO. En la segunda semana de radioterapia se desarrolló la primera MO en el grupo control. Sin embargo, en el grupo experimental se desarrolló en la tercera semana³².

La incidencia de MO fue significativamente mayor en el grupo control la tercera($p=0,006$) cuarta ($p=0.005$) y séptima($p=0.0001$) semana de radioterapia. Además, la severidad fue significativamente mayor en el grupo control en la cuarta($p=0,01$) y sexta($p=0,007$) semana³².

Cabe mencionar que la melaza de morera negra representó una reducción del 38% en la formación de MO y dolor. Además, el grupo de control tuvo un puntaje de calidad de vida más bajo en comparación con el grupo experimental³².

Este estudio mostró que el uso de melaza de morera negra es un método eficaz en la prevención de la MO inducida por radiación, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. A pesar de ello, se recomiendan más estudios experimentales para fundamentar estos hallazgos ya que no se han realizado estudios previos que investiguen la efectividad de la melaza en la prevención de la MO³². Por lo que considero que sería de interés realizar estudios adicionales para analizar la efectividad de esta medida.

6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

A pesar de que existan varias medidas no farmacológicas para la prevención de la MO, muchos de los artículos leídos mencionan la importancia de realizar más estudios.

Tras analizar la efectividad de las diferentes medidas no farmacológicas he podido observar que la crioterapia oral hasta el momento parece una de las medidas más prometedoras respecto a la prevención de la MO, ya que la vasoconstricción inducida por hielo disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa oral, dando como resultado menores concentraciones de agentes quimioterapéuticos. Además, varios artículos mencionan que es un método seguro, barato y práctico, aunque se limita al uso profiláctico con agentes citostáticos como 5-FU con una vida media muy corta. Considero que la crioterapia es una medida fácil de integrar en los cuidados de enfermería, aunque creo que los futuros estudios se deberían de realizar sin componentes adicionales que puedan resultar factores confusores (infusión de manzanilla, enjuague de bicarbonato...). Por otro lado, no se ha observado suficiente evidencia de que los antisépticos bucales como la povidona yodada y la clorhexidina puedan prevenir la MO. Asimismo, a pesar de que los agentes naturales contienen propiedades antimicrobianas, antisépticas, antiinflamatorias y antimicóticas, la mayoría de los artículos coinciden en que se necesitan realizar más estudios con diseños y tamaños muestrales adecuados, ya que no existe una evidencia científica clara que demuestre su efectividad.

También, he podido observar que la literatura de enfermería relacionada con la prevención de MO es bastante limitada. Por ello, pienso que, dado que es una intervención que la enfermería puede recomendar, incluir en su plan de cuidados y hacer un seguimiento, sería interesante realizar más estudios con diseños y tamaño muestrales adecuados liderados por enfermeras. Por lo tanto, considero que el equipo de enfermería necesita ser regularmente involucrado en la educación continua, para mantenerse al día sobre la práctica clínica fundamentada en la evidencia científica.

Respecto a las limitaciones de esta revisión de la literatura, muchos de los estudios analizados cuentan con sesgos importantes, los cuales hacen interpretar los resultados con precaución. Además, hay medidas no farmacológicas que no se han estudiado en su profundidad como en el caso de la melaza de morera negra ya que solo he podido encontrar un estudio que analice su efectividad. Al igual que en el caso de la povidona yodada que he podido encontrar solo 2 revisiones sistemáticas que analicen su efectividad como medida preventiva ante la MO. Además, dada la heterogeneidad de las intervenciones analizadas en la evidencia científica disponible, me ha resultado complicado realizar tablas comparativas entre los estudios.

La mayoría de los artículos analizados han utilizado la escala de la OMS para evaluar el grado de MO, aunque también se han utilizado en otros artículos las escalas NCI y RTOG.

En conclusión, considero necesario promover la realización de estudios que conduzcan a acciones de prevención basadas en la evidencia científica, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos con riesgo de padecer este tipo de lesiones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer [sede Web]. Francia; 2018 [acceso 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2018. Madrid: SEOM; 2018
3. Gobierno Vasco, Departamento de Salud. Informe 2016. Salud pública y adicciones. País Vasco: Gobierno Vasco; 2016
4. Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(12):1-95
5. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(4):1-235
6. Sánchez Hernández L, Rihuete Galve MI. Influencia de las distorsiones sensoriales sobre el estado nutricional del paciente oncológico. *Index de Enfermería*. 2016; 25(4):233-237.
7. Ruiz Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Revista médica de Chile*. 2011; 139(3):373-381.
8. Owlia F, Kazemeini SK, Gholami N. Prevention and management of mucositis in patients with cancer: a review article. *Iran J Cancer Prev*. 2012;5(4):216-220.
9. Alvarino-Martin C, Sarrion-Perez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(1):74-80
10. Giraldo Milena S, Guzmán René J. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. *Medicina upb*. 2010;29(2):135-143.
11. 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
12. Mallick, S, Benson, R., Rath, G. K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2015; 273(9): 2285–2293.
13. Mesquita Araújo S, Barros Araújo Luz M, Freitas da Silva G, Rangel Andrade E, Cunha Nunes L, Oliveira Moura R. El paciente oncológico con mucositis oral: desafíos para el cuidado de enfermería. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2015;23(2):267-274
14. Peña Molinero C, Manso Melgosa AB, González Casado R, Santillán García A, Febrero Ortiz de Quintana, Arantzazu, Ortega Barriuso R. Cuidados de enfermería en la mucositis del paciente oncológico: revisión de evidencias. 2017;11(2):10-13.
15. Mora-Montoya D, Gómez-García F, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Avances en Odontoestomatología*. 2016;32(6):291-300.
16. Fernández López M, Saez Fernández C, de Sas Prada M, Alonso Urrutia S, Bardasco Alonso M, Alves Pérez M et al. Desnutrición en pacientes con cáncer; una experiencia de cuatro años. *Nutrición Hospitalaria*. 2013; 28(2):372-381.

17. Gutiérrez Vargas R, Díaz-García ML, Villasís-Keever MÁ, Portilla-Robertson J, Zapata-Tárres M. Instruments to measure the quality of life in patients with oral mucositis undergoing oncological treatment: a systematic review of the literature. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2016;73(6):457-466.
18. Tejada Domínguez F, Ruiz Domínguez M. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enfermería Global*. 2010;(18):1-22
19. 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):339–344
20. 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):555-560.
21. Diniz dos Reis PE, Ciol MA, De Melo NS, De Souza Figueiredo PT, Leite AF, De Melo Manzi N. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2016; 24(10):4393–4398.
22. De Melo Manzi N, De Campos RC, Diniz dos Reis PE. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: Systematic review. *J Adv Nurs*. 2016; 72(4): 735–746.
23. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (4): 1-290.
24. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2008; 112(7):1600–1606.
25. Sanchez RMD, Ibáñez JP, Conde FM, Caballero ÁR, Pérez JLG, Lagares DT. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2015;20(3):378-385
26. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care*. 2017; 26(6):1–9.
27. Noronha VR, Araujo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN, et al. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. *Current clinical pharmacology* 2014;9(4):359-364
28. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Adv Skin Wound Care* 2012;25(1):23-28.

29. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2009; 123(2): 223-228
30. Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D, et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2017;39(9):1761-1769.
31. 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. *International journal of community based nursing and midwifery.* 2016;4(2):119-126
32. Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med.* 2017; 23(12):971–979

8. ANEXOS

ANEXO 1: Escalas para evaluar la severidad de la mucositis

1.1. Escala de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud

Escala	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
OMS** WHO	Normalidad <i>Normality</i>	Eritema generalizado Mucosa enrojecida. No dolor. Voz normal	Eritema. Úlceras poco extensas. Se mantiene la deglución de sólidos. Dolor ligero	Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Se mantiene la capacidad de deglutir líquidos. Dolor. Dificultad para hablar.	Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infecciones. No hay saliva. Imposibilidad de deglutir. Soporte enteral o parenteral. Dolor muy extenso.

De La Torre F, Alfaro C. Terapia de láser de baja potencia en mucositis oral. Revista Estomatológica Herediana. 2016;26(1):47-55.

1.2. Escala de toxicidad oral del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

Escala	Terapia antineoplásica	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
NCI-CTC	QT	Ninguno	No dolor, úlceras, eritema, o dolor leve en ausencia de lesiones	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede comer o tragar.	Dolor, eritema, edema o úlceras. Requiere hidratación intravenosa.	Ulceración severa o requiere nutrición enteral o parenteral o intubación profiláctica.
NCI-CTC	RT	Ninguno	Eritema mucoso	Lesiones Pseudo membranosa irregulares, generalmente de 1,5 cm. de diámetro y no contiguas.	Lesiones Pseudo membranosa-confluentes, y generalmente mayores de 1,5 cm. de diámetro.	Necrosis o ulceraciones profundas, puede incluir sangrado no inducido por traumas menores o abrasiones.

De La Torre F, Alfaro C. Terapia de láser de baja potencia en mucositis oral. Revista Estomatológica Herediana. 2016;26(1):47-55.

1.3. Escala 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 confluyente. Dolor severo	Ulceración. Hemorragia. Necrosis.

De La Torre F, Alfaro C. Terapia de láser de baja potencia en mucositis oral. Revista Estomatológica Herediana. 2016;26(1):47-55.

ANEXO 2: Tabla de sinónimos y palabras clave de la búsqueda dirigida al objetivo

Lenguaje Natural			Lenguaje controlado en las bases de datos
Conceptos	Sinónimo (Antónimo, si precisa)	Inglés	Búsqueda en el Tesauro de las diferentes Bases de datos
Mucositis oral	Estomatitis	Stomatitis Oral mucositis	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Stomatitis, Mucositis - Cochrane: Stomatitis, Oral mucositis - Cuiden: Estomatitis, mucositis - Cinahl (Descriptor de CINAHL): Stomatitis, mucositis, oral mucositis - Pubmed: mucositis, stomatitis
Prevención	Medidas preventivas	Prevention	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Primary prevention, prevention.mp (palabra clave) - Cochrane: Primary prevention, prevention - Cuiden: Prevención, prevención primaria - Cinahl (Descriptor de CINAHL): Prevention, primary prevention - Pubmed: Prevention
Radioterapia		Radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Radiotherapy - Cochrane: Radiotherapy - Cuiden: Radioterapia - Cinahl (Descriptor de CINAHL): Radiotherapy - Pubmed: Radiotherapy
Quimioterapia	Antineoplásicos	Chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Drug Therapy - Cochrane: Drug Therapy - Cuiden: Quimioterapia

			<ul style="list-style-type: none"> - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Chemotherapy - Pubmed: Chemotherapy
Medidas no farmacológicas	Remedios naturales Agentes naturales Medidas farmacológicas (antónimo)		<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Este concepto no existe como lenguaje controlado - Cochrane: Este concepto no existe como lenguaje controlado - Cuiden: Este concepto no existe como lenguaje controlado - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Este concepto no existe como lenguaje controlado - Pubmed: Este concepto no existe como lenguaje controlado
Efectividad	Eficacia	Effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Comparative effectiveness research - Cochrane: Comparative effectiveness research - Cuiden: Efectividad - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Clinical effectiveness - Pubmed: Comparative effectiveness research
Crioterapia	Terapia por frio Escamas de hielo	Cryotherapy	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Cryotherapy - Cochrane: Cryotherapy - Cuiden: Crioterapia - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Cryotherapy - Pubmed: Cryotherapy
Miel		Honey	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Honey - Cochrane: Honey - Cuiden: Miel - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Honey - Pubmed: Honey
Propóleo	Cola de abeja	Propolis	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Propolis - Cochrane: Propolis - Cuiden: Propóleo

			<ul style="list-style-type: none"> - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Propolis - Pubmed: Propolis
Aloe vera		Aloe vera	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Aloe - Cochrane: Aloe - Cuiden: Aloe vera - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Aloe - Pubmed: Aloe
Povidona yodada		Povidone iodine	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Povidone iodine - Cochrane: Povidone iodine - Cuiden: Povidona - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Povidone iodine - Pubmed: Povidone iodine
Clorhexidina		Chlorhexidine	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Chlorhexidine - Cochrane: Chlorhexidine - Cuiden: Clorhexidina - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Chlorhexidine - Pubmed: Chlorhexidine
Melaza de morera negra		Black Mulberry Molasses	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (MeSH): Este concepto no existe como lenguaje controlado - Cochrane: Este concepto no existe como lenguaje controlado - Cuiden: Este concepto no existe como lenguaje controlado - Cinahl (Descriptoros de CINAHL): Este concepto no existe como lenguaje controlado - Pubmed: Este concepto no existe como lenguaje controlado

ANEXO 3: Tabla de proceso de búsqueda.

Objetivo: Analizar la efectividad de medidas no farmacológicas para prevenir la mucositis oral en pacientes con cáncer en tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia				
Base de datos	Ecuación de búsqueda	Resultados		Observaciones
		Encontrados	Válidos	
Medline 1	(Stomatitis OR mucositis) AND (primary prevention)	11	1	Búsqueda válida, aunque de los 11 artículos, 1 artículo no responde al objetivo y 9 no cumplen los criterios de inclusión del año de publicación
Medline 2	(Stomatitis OR mucositis) AND (radiotherapy OR drug therapy)	415	-----	Búsqueda demasiado amplia, decido reducir resultados mediante filtro de año.
Medline 3	(Stomatitis OR mucositis) AND (radiotherapy OR drug therapy) Limit to year: 2008-2019	173	9	Búsqueda efectiva. La mayoría de los artículos encontrados no responden al objetivo, 150 artículos exactamente. 6 artículos son rechazados porque no cumplen el criterio de inclusión de tipo de población, 2 artículos son rechazados por idioma, 3 por el tipo de publicación y finalmente, 3 artículos son rechazados por no poder acceder a texto completo.
Medline 4	(Stomatitis OR mucositis) AND (primary prevention) AND (cryotherapy)	2	0	Dado que no he podido encontrar un descriptor/palabra clave para "medidas no farmacológicas" he optado por buscar directamente las medidas no farmacológicas como descriptores en las bases de datos. Búsqueda no efectiva. No se encuentran resultados válidos.
Medline 5	(Stomatitis OR mucositis) AND (Honey)	22	0	Búsqueda mal formulada, me doy cuenta de que, al no especificar, me salen artículos tanto de prevención como de tratamiento de la mucositis. Por ello, pruebo a formular otra ecuación de búsqueda especificando la prevención.

Medline 6	(Stomatitis OR mucositis) AND (Honey) AND (primary prevention)	0	0	Búsqueda no efectiva. Considero que no realizo una búsqueda adecuada ya que no encuentro resultados. Por ello, en la próxima búsqueda, formularé la ecuación rechazando el descriptor "primary prevention" y ampliando la búsqueda utilizando la opción multicampo ("prevention.mp").
Medline 7	(Stomatitis OR mucositis) AND (honey) AND (prevention.mp.)	7	4	Búsqueda efectiva. 2 artículos son rechazados por no responder al objetivo establecido y 1 artículo es rechazado porque no cumple el criterio de inclusión de tipo de población.
Medline 8	(Stomatitis OR mucositis) AND (drug therapy OR radiotherapy) AND (prevention.mp.)	160	-----	En la siguiente búsqueda decido filtrar por año.
Medline 9	(Stomatitis OR mucositis) AND (drug therapy OR radiotherapy) AND (prevention.mp.) Limit to year: 2008-2019	60	0	Búsqueda no efectiva. 52 artículos no responden al objetivo. 3 de los artículos que seleccionaría ya han aparecido en una búsqueda anterior, y otros 5 artículos son rechazados ya que no cumplen el criterio de inclusión de tipo de población.
Medline 10	(Stomatitis OR mucositis) AND (cryotherapy) AND (prevention.mp.) Limit to year: 2008-2019	26	11	Búsqueda muy efectiva. 10 artículos han sido rechazados por no responder al objetivo, 1 artículo porque no cumple el criterio de inclusión de tipo de población, otros 3 artículos porque eran artículos narrativos por lo que no sirven para el apartado de resultados y finalmente, el ultimo artículo ha sido rechazado ya que ha aparecido en una búsqueda anterior.
Medline 11	(Stomatitis OR mucositis) AND (propolis) AND (prevention.mp.)	8	3	Búsqueda efectiva. De los 8 artículos, 2 artículos son rechazados por no cumplir el criterio de inclusión de tipo de población, otros 2 artículos son rechazados por no cumplir el criterio de inclusión de año de

				publicación y el ultimo es rechazado porque ya ha aparecido en una búsqueda previa.
Medline 12	(Stomatitis OR mucositis) AND (aloe) AND (prevention.mp.)	5	2	Búsqueda efectiva. El primer artículo es rechazado porque ya ha aparecido en búsquedas previas y otros 2 por no cumplir el criterio de inclusión de año de publicación. Los artículos seleccionados parecen tener poca evidencia científica. Por ello, decido realizar otra búsqueda en otra base de datos con la misma ecuación de búsqueda.
Medline 13	(Stomatitis OR mucositis) AND (Black Mulberry Molasses.mp) AND (prevention.mp.)	1	0	Búsqueda no efectiva. El artículo que aparece ya ha aparecido en una búsqueda anterior.
Cochrane 1	(Stomatitis OR oral mucositis) AND (aloe) AND (prevention)	7	2	Búsqueda efectiva. 2 artículos son rechazados por no responder al objetivo, 1 artículo es rechazado por no cumplir el criterio de inclusión de año de publicación, y otros 2 artículos ya han aparecido en búsquedas previas
Cochrane 2	(Stomatitis OR oral mucositis) AND (propolis) AND (prevention)	12	5	Búsqueda efectiva a pesar de que 4 artículos no respondan al objetivo, 1 no cumpla el criterio de inclusión de tipo de población y 2 ya hayan sido seleccionados en una búsqueda previa.
Cochrane 3	(Stomatitis OR oral mucositis) AND (chlorhexidine) AND (prevention) Limit to year: 2008-2018	23	5	Búsqueda efectiva. Aunque se han descartado 13 porque no responden al objetivo establecido, 2 artículos ya han aparecido en búsquedas anteriores y 3 artículos no cumplen con el criterio de inclusión de tipo de población.

Cochrane 4	(Stomatitis OR oral mucositis) AND (povidone iodine) AND (prevention)	11	0	Búsqueda no efectiva. Se han descartado 7 artículos porque no responden al objetivo, 3 artículos por no cumplir el criterio de inclusión de año de publicación, y el último artículo ha sido descartado porque ya ha aparecido en una búsqueda anterior.
Cuiden 1	(Estomatitis OR mucositis) AND (prevención)	12	3	Búsqueda poco efectiva. 2 artículos son rechazados porque no responden al objetivo establecido y otros 2 artículos son rechazados porque son artículos narrativos. Por último, 4 artículos son rechazados porque no cumplen con el criterio de inclusión de año de publicación.
Cuiden 2	(Estomatitis OR mucositis) AND (aloe vera)	0	0	Búsqueda no efectiva ya que no se ha obtenido ningún resultado.
CINAHL 1	(Stomatitis OR mucositis OR oral mucositis) AND (Povidone iodine) AND (prevention)	5	1	Búsqueda poco efectiva. 1 artículo no responde al objetivo establecido, 2 artículos han sido descartados por no cumplir el criterio de inclusión de año de publicación y otro artículo es descartado por no cumplir el criterio de inclusión de tipo de población.
CINAHL 2	(Stomatitis OR mucositis OR oral mucositis) AND (honey) AND (prevention)	14	5	Búsqueda efectiva. 2 artículos son rechazados porque no responde al objetivo, 2 porque no cumplen el criterio de inclusión de tipo de población, otro artículo porque no cumple el criterio de inclusión de año de publicación, 1 porque no cumple el criterio de inclusión de idioma y 3 artículos no se han seleccionado porque ya han aparecido en búsquedas anteriores.
CINAHL 3	(Stomatitis OR mucositis OR oral mucositis) AND (Cryotherapy) AND (prevention)	40	7	Búsqueda efectiva. De todos los artículos, 12 artículos han sido rechazados porque no responden al objetivo establecido, otros 12 artículos son rechazados ya que han aparecido en búsquedas anteriores, 5

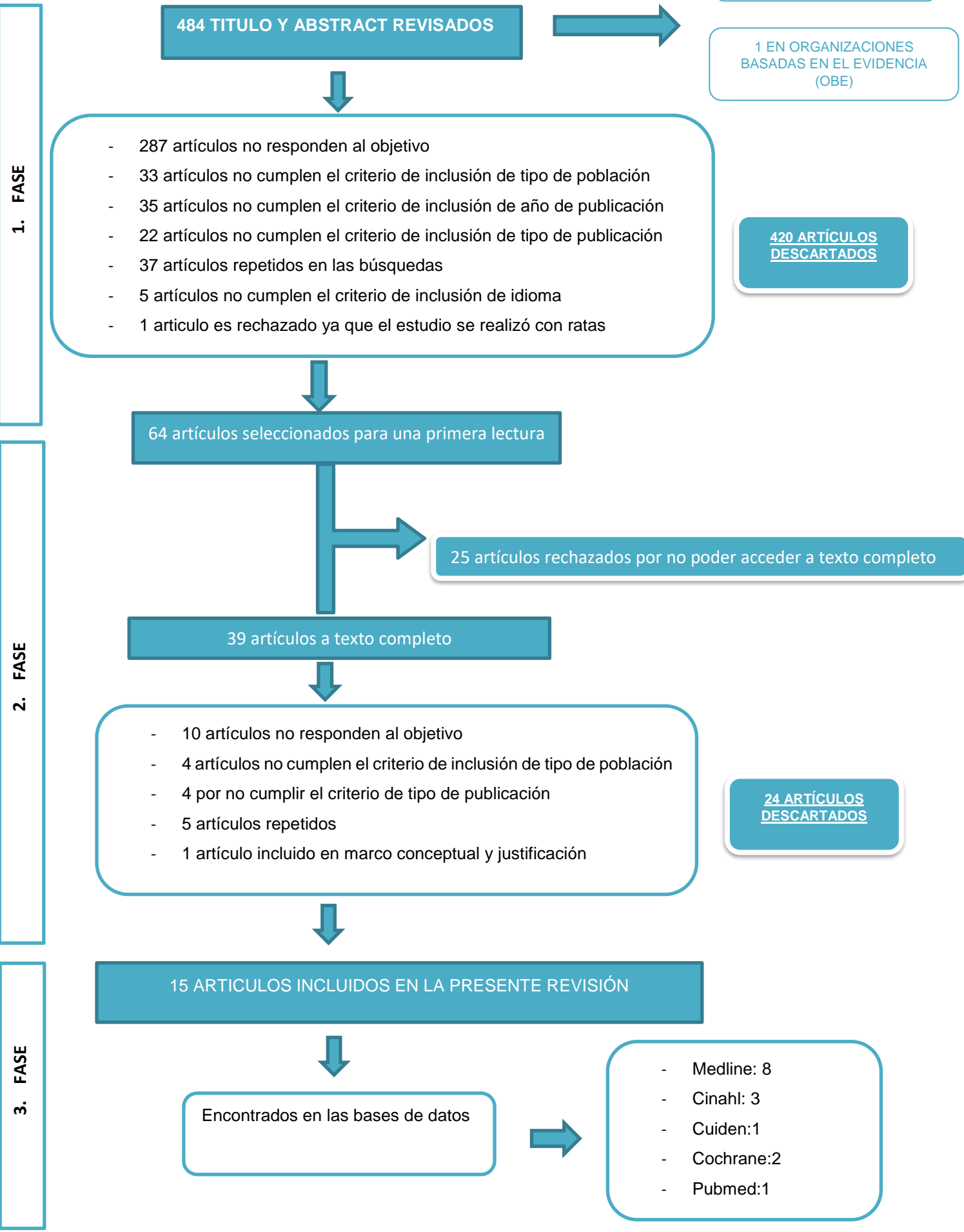
	Limit to year: 2008-2018			artículos no cumplen con el criterio de inclusión de tipo de población, otro artículo es rechazado porque no cumple el criterio de inclusión de idioma, 4 artículos son rechazados porque son artículos narrativos por lo que no sirve para resultados.
CINAHL 4	(Stomatitis OR mucositis OR oral mucositis) AND (honey) Limit to year: 2008-2018	37	4	Búsqueda efectiva. 16 artículos han sido rechazados por no responder al objetivo, 2 artículos son rechazados por no cumplir el criterio de inclusión de año de publicación, 6 artículos porque no cumplen el criterio de inclusión de tipo de población, 6 artículos son rechazados por no cumplir con el criterio de inclusión de tipo de publicación, 1 artículo porque no cumple el criterio de inclusión de idioma. Por último, 2 artículos son rechazados porque ya han aparecido en búsquedas anteriores.
PUBMED 1	(Stomatitis OR oral mucositis) AND (Povidone iodine) AND (prevention) Limit to year: 2008-2018	4	1	Búsqueda poco efectiva. Uno de los artículos es descartado por no responder al objetivo, otro artículo es descartado por ser un artículo narrativo y el último artículo es rechazado porque ya ha aparecido en una búsqueda anterior.
PUBMED 2	(Stomatitis OR oral mucositis) AND (aloe vera)	27	1	Búsqueda efectiva. 11 artículos han sido rechazados por no responder al objetivo, 5 artículos ya habían aparecido en búsquedas previas, 9 artículos han sido rechazados por no cumplir el criterio de inclusión de año de publicación y el último artículo ha sido rechazado ya que realiza el estudio con ratas.

Práctica basada en la evidencia	Ecuación de búsqueda	Resultados		Observaciones
		Encontrados	Válidos	
RNAO (Registered Nurses' Association of Ontario)	Mucositis AND prevention	0	0	Búsqueda no efectiva ya que no se ha obtenido ningún resultado.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Mucositis AND prevention	1	0	Búsqueda no efectiva. El artículo encontrado es rechazado ya que no responde al objetivo.

Búsqueda manual

Revistas	Ecuación de búsqueda	Resultados		Observaciones
		Encontrados	Válidos	
European Journal of Oncology Nursing	(Mucositis) AND (prevention) AND (non pharmacological) Limit to date:2008 -2019	21	2	Búsqueda efectiva. La mayoría de los artículos que han aparecido en esta búsqueda no responden al objetivo, exactamente 14 artículos. Por otro lado, 2 artículos han sido rechazados porque no cumplen el criterio de tipo de población y 3 artículos ya han aparecido en búsquedas previas por lo que también han sido rechazados.
Science Direct	Mucositis AND aloe vera AND prevention Years: 2008-2019	86	2	Búsqueda poco efectiva. 63 artículos son rechazados ya que ninguno responde a mi objetivo, 19 artículos son rechazados por el tipo de publicación y 2 artículos son rechazados ya que han aparecido en búsquedas previas.

ANEXO 4: Diagrama de flujo



ANEXO 5: Tabla de resultados de la literatura crítica

5.1 Lectura crítica de estudios de investigación cuantitativa

Artículo: Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebocontrolled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oralcooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. Cancer. 2008; 112(7):1600–1606.			
Objetivos e hipótesis	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Si	¿Por qué? El objetivo comienza con un verbo de acción “evaluar”. Después, indica el fenómeno sobre el que se quiere investigar, y posteriormente indica el tipo de sujeto a ser estudiado. <u>P (Tipo de paciente):</u> Pacientes con cáncer gastrointestinal en tratamiento con fluorouracilo <u>I (Intervención):</u> Clorhexidina <u>C (Comparación):</u> Crioterapia y enjuague de suero salino <u>O (Resultados):</u> Prevención de la mucositis oral.
	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Si	¿Por qué? Se trata de un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA) que cuenta con 3 grupos el grupo A (clorhexidina) que es comparado con el grupo B (enjuague de suero salino) y grupo C (crioterapia), por lo que puede comparar los tres grupos.
Diseño	Si se trata de un estudio de intervención/experimental, ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?	Si/No	¿Por qué? Si. Porque se puede replicar ya que describe la intervención. Los participantes del grupo A se tuvieron que enjuagar durante un 1 minuto con un enjuague bucal de clorhexidina al 0,1% (10 ml) 3 veces/día durante 3 semanas. El grupo B recibió la misma dosis y frecuencia que el grupo A, pero con una solución salina. Los participantes del grupo C utilizaron la crioterapia 10 minutos antes y hasta 35 minutos después del comienzo de la quimioterapia. No. A pesar de que los investigadores fuesen médicos, en el artículo no se menciona que se siguiera ningún protocolo ni guía para realizar la intervención, por ello, no se puede asegurar que la intervención se implante sistemáticamente.

Población y muestra	¿Se identifica y describe la población?	Si	¿Por qué? Indica que la población de pacientes seleccionados consistió en pacientes que tenían cáncer gástrico o colorrectal y que debían recibir quimioterapia con 5-FU. Los pacientes debían de tener la mucosa oral sana y los consentimientos informados firmados.
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	Si	¿Por qué? Es muy difícil que la estrategia de muestreo sea aleatorizada, por lo que lo más seguro, aunque no lo mencionen en el artículo, es que se haya realizado mediante un muestreo accidental. Se considera como válido.
	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	Si	¿Por qué? El tamaño muestral se calculó teniendo en cuenta que con un error de 2 caras tipo I del 5% y un error de tipo II del 20%, 75 pacientes serían aleatorizados en cada brazo para un total de 225 pacientes.
Medición de las variables	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Si	¿Por qué? El efecto de la intervención profiláctica se evaluó después del primer curso de tratamiento en el momento en que los pacientes acudieron al inicio del segundo curso en el día 28. Los pacientes autoevaluaron la gravedad y la duración de la MO, junto con los efectos secundarios en un cuestionario en los días 14 y 28 y recibieron instrucciones para observar y registrar diariamente los signos y síntomas de la cavidad bucal y escribirlos en los cuestionarios. Por otro lado, la MO fue evaluada mediante la Escala del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE).

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?	Si	¿Por qué? Se realiza una asignación aleatoria. Además, el artículo menciona que las características con respecto al diagnóstico, sexo, edad, hábitos de fumar y estado de desempeño fueron igualmente repartidas entre los grupos. También facilitan una tabla especificando con más claridad las características demográficas de estos participantes.
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada	SI	¿Por qué? El artículo refiere que tanto los pacientes como los médicos fueron cegados con respecto al contenido del líquido del enjuague bucal en el brazo A y B, y que se empaquetaron en frascos de 500 ml idénticos etiquetados como "X" y "Y". Aunque es cierto que también refiere que no pudo ser cegado el grupo de intervención con crioterapia (Grupo C).
Resultados,	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Si	¿Por qué? El artículo indica que la frecuencia de los grados 3 o 4 MO fue 12%, 32% y 10% en los brazos A, B y C. Esta frecuencia fue significativamente menor en el brazo A ($p < 0.01$) y en el brazo C ($p < 0.005$) en comparación con el brazo B, mientras que los brazos A y C fueron similares. Por lo que el artículo concluye que tanto la crioterapia como la clorhexidina pueden prevenir la aparición de MO.
Valoración Final	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Si	¿Por qué? Los resultados de este estudio dan respuesta a mi objetivo del TFG y, además, sus resultados aportan datos relevantes para mi trabajo.

5.2 Tabla resumen de lectura crítica de estudios de investigación cuantitativa

Artículos:

- 1 Diniz dos Reis PE, Ciol MA, De Melo NS, De Souza Figueiredo PT, Leite AF, De Melo Manzi N. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2016; 24(10):4393–4398.
- 2 Sanchez RMD, Ibáñez JP, Conde FM, Caballero ÁR, Pérez JLG, Lagares DT. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2015;20(3):378-385
- 3 Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D, et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2017;39(9):1761-1769.
- 4 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):339–344.
- 5 Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med*. 2017; 23(12):971–979.
- 6 Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 2009; 123(2): 223–228
- 7 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):555-560.
- 8 Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care*. 2017; 26(6):1–9.
- 9 Noronha VR, Araujo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN, et al. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. *Current clinical pharmacology* 2014;9(4):359-364
- 10 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. *International journal of community based nursing and midwifery* 2016;4(2):119-126

	Criterios	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Objetivo e hipótesis	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Diseño	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
	Si se trata de un estudio de intervención/experimental, ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Población y muestra	¿Se identifica y describe la población?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	No	No	No	Si	Si	No	No	No	No	Si
Medición de las variables	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
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?	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	No (debido al diseño del estudio)	Si
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada	Si	No	Si	No	No	No	No	No	No	No
Resultados,	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Valoración Final	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

ANEXO 6: Tabla resumen de la literatura consultada

ARTICULO: Diniz dos Reis PE, Ciol MA, De Melo NS, De Souza Figueiredo PT, Leite AF, De Melo Manzi N. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. Support Care Cancer. 2016; 24(10):4393–4398.	
FUENTE	Medline
AUTOR	Paula Elaine Diniz dos Reis, Marcia A. Ciol, Nilce Santos de Melo, Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, André Ferreira Leite, Natália de Melo Manzi
AÑO/PAÍS	2016, Brasil
TIPO DE ARTICULO	Estudio piloto aleatorizado.
OBJETIVO	El objetivo de este estudio es comparar la crioterapia solo con agua y la crioterapia con infusión de manzanilla para prevenir y reducir la intensidad de la mucositis oral en pacientes con cáncer que reciben 5-fluorouracilo y leucovorina.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes con cáncer gástrico o colorrectal que recibieron quimioterapia ambulatoria con 5-fluorouracilo y leucovorina administrados por vía intravenosa. ○ Mayores de 18 años que se someten a quimioterapia por primera vez, presentan mucosa oral intacta y saludable ○ Sin problemas dentales y sin antecedentes de hipersensibilidad o reacción adversa a la manzanilla o cualquier planta de la familia Asteraceae o Compositae. - Muestra: Se seleccionaron 38 pacientes en total. Grupo que recibe crioterapia con infusión de manzanilla (grupo experimental, n = 20) y grupo que recibe crioterapia hecho solo con agua (grupo control, n = 18).
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes del grupo control recibieron trozos de hielo hechos con agua pura, mientras que los pacientes del grupo de manzanilla recibieron trozos de hielo hechos con infusión de manzanilla al 2,5% - El 50% de los pacientes en el grupo de control y el 30% en el grupo de intervención desarrollaron mucositis oral en algún momento durante su tratamiento - En el grupo de intervención no desarrollaron mucositis de grado 2 o superior. - Se registró la aparición de MO y se puntuó el grado de mucositis oral utilizando el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) - En este estudio, solo el dentista fue cegado a la aleatorización.

	<ul style="list-style-type: none"> - No fue posible cegar a los pacientes con respecto al sabor y el color de los trozos de hielo porque eran incoloros para el grupo control y amarillos para el grupo experimental. - No se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos, demostrando que eran comparables en cuanto a edad, sexo, estado de fumador, uso de prótesis dentales, presencia de boca seca al inicio del estudio y tipo de cáncer. - Los resultados de este estudio concluyen que la crioterapia hecha con infusión de manzanilla (grupo de intervención) puede reducir la aparición de mucositis oral en comparación con la crioterapia solo con agua (grupo control).
PALABRAS CLAVE	Oral care, cryotherapy, chemotherapy, cancer, oral mucositis

ARTICULO: Tejada Domínguez, F.J. Ruiz Domínguez MR. Mucositis Oral: Decisiones Sobre El Cuidado Bucal En Oral Mucositis: Decisiones Regarding the Oral Care of Patients Under. Enferm glob. 2010; (18):1–22

FUENTE	Cuiden
AUTOR	Tejada Domínguez FJ, Ruiz Domínguez MR.
AÑO/PAÍS	España, 2010
TIPO DE ARTICULO	Revisión sistemática
OBJETIVO	Identificar la evidencia científica existente en la literatura respecto a las intervenciones preventivas y de tratamiento específico de la mucositis oral inducida por los tratamientos antineoplásicos como son la radioterapia y la quimioterapia.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes que presentan cualquier tipo de cáncer y que recibieron quimioterapia o radioterapia o ambas. - Muestra: 67 ensayos clínicos
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Crioterapia <ul style="list-style-type: none"> o Se encontraron tres ECA que partieron de la hipótesis de que la aplicación de frío sobre la mucosa oral en forma de hielo durante la administración de fármacos citotóxicos como el 5-Fluorouracilo (5-FU) podría reducir la absorción del mismo y, por tanto, prevenir la mucositis. o La crioterapia resulta ser beneficiosas en la prevención y o disminución de la gravedad de la mucositis en pacientes tratados con 5- FU o Otro estudio con 178 participantes pudo demostrar no existir diferencias significativas entre el chupar astillas de hielo durante 30 o 60 minutos en el tratamiento con 5-FU en bolo. - Clorhexidina <ul style="list-style-type: none"> o De los 7 ensayos clínicos encontrados, ninguno aportó información suficiente para apoyar o rechazar que la clorhexidina fuera más o menos efectivo que otro antiséptico. o Los resultados encontrados en una revisión sistemática llegaron a la conclusión de que los enjuagues bucales con agua o suero salino resultaban ser de igual efectividad que la clorhexidina. - Povidona Yodada <ul style="list-style-type: none"> o Dos ensayos compararon la povidona yodada sin alcohol con el agua estéril y solución salina no encontrándose diferencias estadísticas entre ambos grupos. - Miel

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Un ensayo con 40 pacientes mostró que la aplicación tópica de miel pura (20 ml. 15 min. antes y 15 min. y 6 horas después de la radioterapia disminuía la prevalencia de la mucositis grave (grados 3-4) ○ En otro estudio realizado con 40 pacientes, utilizaron la misma intervención que en el punto anterior y demostraron en el grupo experimental una reducción significativa de la mucositis.
PALABRAS CLAVE	Mucositis oral, radioterapia, quimioterapia, higiene bucal, cuidado oral, recomendaciones

ARTICULO: Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D, et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 2017;39(9):1761-1769.

FUENTE	Medline
AUTOR	Laura Marucci, MD, Alessia Farneti, Paolo Di Ridolfi, Paola Pinnaro, Raul Pellini, Diana Giannarelli, Patrizia Vici, Mario Conte, Valeria Landoni, Giuseppe Sanguineti,
AÑO/PAÍS	2017, Italia
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (ECA)
OBJETIVO	Probar la efectividad de estos 4 compuestos naturales (propóleo, aloe vera, caléndula y manzanilla) para prevenir la mucositis aguda durante la QMT/RT para el cáncer de cabeza y cuello.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a QMT/RT ○ Mayores de 18 años - Muestra: 104 pacientes en total (n= 51 grupo control y n= 53 grupo experimental)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - En este estudio se probaron 4 agentes naturales: propóleo, aloe vera, caléndula y manzanilla versus placebo. - Los pacientes se asignaron al azar para recibir una mezcla de agentes naturales el primer día de la QMT/RT. - La misma compañía proporcionó el compuesto placebo en botellas anónimas idénticas (200 ml). - En cada visita semanal, el paciente fue sometido a una entrevista estructurada y un examen físico por parte de una enfermera y un

	<p>oncólogo. También se evaluó el cumplimiento del tratamiento asignado.</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 104 pacientes, 51 (49%) fueron asignados para recibir el placebo y 53 (51%) fueron asignados para recibir el agente natural. - Respecto al cumplimiento del tratamiento del estudio, 7 pacientes (2 pacientes que recibieron placebo y 5 pacientes que recibieron Faringel) suspendieron los enjuagues bucales antes de completar el tratamiento. 4 pacientes se quejaron de su sabor o consistencia. - En total, 61 pacientes (58,6%) desarrollaron mucositis objetiva de grado 3 durante el tratamiento, sin diferencias entre los brazos. - Plantas medicinales, como el aloe vera, manzanilla y la caléndula contienen compuestos fenólicos que son antioxidantes comunes y productos naturales que eliminan radicales libres. El propóleo, conocido como "cola de abeja", también contiene compuestos fenólicos y ha demostrado ser antiséptico, antiinflamatorio, antimicótico, y tener propiedades bacteriostáticas también. - No se pudo detectar un efecto preventivo de una mezcla que contiene estos 4 agentes naturales en el desarrollo de mucositis de grado 3 durante la QMT/RT para el cáncer de cabeza y cuello. - En conclusión, la manzanilla, el aloe vera, la caléndula y el propóleo fueron ineficaces en la prevención de la mucositis.
PALABRAS CLAVE	Chemotherapy, head and neck cancer, mucositis, natural agents, prophylaxis, radiotherapy

ARTICULO: 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):339-344

FUENTE	Medline
AUTOR	Nilgün Katranci, Nimet Ovayolu, Ozlem Ovayolu, Alper Sevinc.
AÑO/PAÍS	Turquía, 2012
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)
OBJETIVO	El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de la crioterapia en la prevención de la mucositis oral en pacientes en tratamiento con quimioterapia.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Pacientes oncológicos en tratamiento con 5-fluorouracilo y leucovorina. - Muestra: Se seleccionaron 60 pacientes para ser incluidos en los grupos experimental y control (30 en el grupo control y 30 en el grupo experimental).
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Se administró crioterapia en el grupo experimental 5 minutos antes del tratamiento, durante y 15 minutos después. - En el séptimo día: <ul style="list-style-type: none"> o Se encontró mucositis de grado 0 en el 40,0% del grupo de control y en el 83,4% del grupo experimental. o Se encontró mucositis de grado 1 en 40.0% del grupo control y 13.3% del grupo experimental o Se encontró mucositis de grado 2 en el 16.6% de grupo control y 3,3% del grupo experimental o No se observó mucositis de grado 3 en el grupo experimental, pero si en el grupo control (3,4%). o No se observó mucositis de grado 4 ni en el grupo experimental ni en el grupo control. - Día 14: <ul style="list-style-type: none"> o Se encontró mucositis de grado 0 en el 23,3% del grupo control y 60,0% en el grupo experimental o La tasa de mucositis de grado 1 fue del 26,6% en el grupo control, y 23,3% en el grupo experimental. o Se observó en una tasa mucho más alta respecto a la mucositis de grado 2 en el grupo control (36.6%) en comparación con el grupo experimental (13,3%) o Se encontró mucositis de grado 3 en el 10,0% del grupo control, pero solo el 3,3% de los experimentales. o No se observó mucositis de grado 4 en el grupo experimental, pero si en el grupo control (3,5%)

	<ul style="list-style-type: none"> - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos en los días 7 y 14. - Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente ($p > 0,05$) significativa en el día 21 - Existe evidencia de que la crioterapia, puede reducir la incidencia y la gravedad de la mucositis oral relacionada con la quimioterapia. - Los pacientes deben colocarse cubitos de hielo en la boca 5 minutos antes del inicio de la quimioterapia durante el tratamiento y 15 min después del tratamiento. - Los pacientes completaron el procedimiento muy cómodamente, sin ningún problema durante la aplicación. - Se puede recomendar la crioterapia como un método seguro, barato y práctico para prevenir la mucositis. - Debido al número limitado de estudios realizados con crioterapia, se necesitan estudios más amplios y completos.
PALABRAS CLAVE	Chemotherapy, oral mucositis, cryotherapy, patients, nursing

ARTICULO: Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): 1-290.

FUENTE	Cinahl
AUTOR	Helen V Worthington, Jan E Clarkson, Gemma Bryan, Susan Furness1, Anne-Marie Glenny, Anne Littlewoo, Martin G McCabe, Stefan Meyer, Tasneem Khalid
AÑO/PAÍS	2011, Manchester
TIPO DE ARTICULO	Revisión sistemática
OBJETIVO	Evaluar la efectividad de agentes profilácticos para la mucositis oral en pacientes con cáncer que reciben tratamiento, en comparación con otras intervenciones, placebo o ningún tratamiento.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Un total de 10.514 pacientes. - Muestra: 131 Ensayos clínicos controlados aleatorizados. Los ensayos incluidos en esta revisión han evaluado 43 intervenciones diferentes y han reclutado un total de 10.514 pacientes.
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Solución de Aloe vera versus placebo <ul style="list-style-type: none"> o Dos ensayos con un total de 119 pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia o QMT/RT compararon una solución de aloe vera con placebo. Ambos mostraron un beneficio estadísticamente significativo a favor del aloe vera ($p= 0,02$). o El estudio realizado por Su 2004 encontró una reducción estadísticamente significativa en la mucositis severa en el grupo de aloe vera. Sin embargo, Puataweepong 2009 no encontró diferencia entre los grupos con respecto a la prevención de mucositis. o En general, hay pruebas poco fiables de que el aloe vera puede ser beneficioso en la prevención de mucositis. - Clorhexidina versus placebo/ no tratamiento <ul style="list-style-type: none"> o No hubo evidencia de que la clorhexidina fuera más efectiva que el placebo en la prevención de la mucositis. - Crioterapia versus no tratamiento <ul style="list-style-type: none"> o Seis ensayos compararon la crioterapia con ningún tratamiento o placebo (solución salina) de control. o Se encontró que cuatro de estos estudios estaban en un nivel alto de riesgo de sesgo, y dos estudios se encontraron en un riesgo incierto de sesgo.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hubo evidencia de un beneficio asociado con el uso de trozos de hielo. ○ Se identificó heterogeneidad sustancial, que probablemente esté relacionada con la diversidad de las condiciones clínicas y los tratamientos. ○ Estos seis ensayos heterogéneos proporcionan evidencia, con riesgo sustancial de sesgo, que las astillas de hielo son eficaces para prevenir o reducir la severidad de la mucositis en pacientes que reciben quimioterapia y / o radioterapia. <p>- Miel versus no tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tres ensayos, cada uno con 40 pacientes aleatorizados, compararon la miel con un no tratamiento de control para la prevención de la mucositis. ○ Hay pruebas débiles y poco fiables de que la miel se asocie con un beneficio moderado respecto a la prevención de la mucositis. Además, debido al alto riesgo de sesgo estos resultados se deben interpretar con cautela. <p>- Povidona yodada versus agua</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dos ensayos compararon la povidona con agua o solución salina ○ No hay evidencia de estos dos estudios de que la povidona sea más o menos efectiva que el placebo para prevenir la mucositis.
PALABRAS CLAVE	En este artículo no aparecen palabras clave

ARTICULO: Sánchez RMD, Ibáñez JP, Conde FM, Caballero ÁR, Pérez JLG, Lagares DT. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. 2015;20(3):378-385

FUENTE	Cochrane
AUTOR	Rosa-Maria Diaz-Sanchez, Jerónimo Pachón-Ibáñez, Fátima Marín-Conde, Ángela Rodríguez-Caballero, Jose-Luis Gutierrez-Perez, Daniel Torres-Lagares
AÑO/PAÍS	2015, España
TIPO DE ARTICULO	Estudio piloto doble ciego, aleatorizado
OBJETIVO	Evaluar la efectividad del gel bioadhesivo de clorhexidina 0.2% versus placebo como una intervención preventiva y terapéutica de la mucositis oral inducida por radioterapia y quimioterapia en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello tratados con QMT/RT.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes de 18 a 65 años con carcinoma escamoso en la región de la cabeza y el cuello en los estadios III y IV y que recibieron tratamiento combinado de radiación y quimioterapia. - Muestra: 7 pacientes (4 en el grupo experimental y 3 en el grupo control)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Se realizó una aplicación tópica con un gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2% en el grupo de estudio, y el gel placebo para el grupo de control en 5 aplicaciones por día, desde el inicio del tratamiento hasta 2 semanas después de completar el tratamiento de QMT/RT. - La integridad de la mucosa se evaluó mediante los criterios de la OMS para la clasificación de la mucositis oral. - La integridad de la mucosa en la escala de la OMS para la mucositis fue ligeramente mayor en el grupo experimental que en el grupo de control, pero sin obtener diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) - Los resultados deben interpretarse con cautela debido al reducido tamaño muestral. - El uso de un gel bioadhesivo de clorhexidina al 0.2% no contribuyó al mejoramiento clínico de la mucositis oral inducida por la radioterapia y la quimioterapia.
PALABRAS CLAVE	Chlorhexidine, mucositis, head and neck cancer.

ARTICULO: Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. J Altern Complement Med. 2017; 23(12):971–979	
FUENTE	Medline
AUTOR	Melike Demir Dogan, Gulbeyaz Can, Rasim Meral
AÑO/PAÍS	2017, Turquía
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)
OBJETIVO	El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de la melaza de morera negra en la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben RT.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes con cáncer de cabeza y cuello que han recibido radioterapia en la mucosa orofaríngea. o Mayores de 18 años - Muestra: El grupo de investigación consistió en 80 pacientes (38 pacientes en el grupo de intervención y 42 pacientes en el grupo control)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - El grupo experimental tomó melaza de morera negra durante unos minutos (1–3min) y la tragó tres veces al día: 15–20 min antes de la RT, 15–20min después de la RT, y nuevamente, 6 h más tarde. - En la primera semana del tratamiento y el día 90 después del tratamiento, ninguno de los pacientes había desarrollado MO. - En la segunda semana de RT se desarrolló la primera MO relacionada con el tratamiento en el grupo control. Sin embargo, en el grupo experimental se desarrolló la primera MO en la tercera semana de RT. - La incidencia de mucositis oral fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo experimental, en la tercera ($p=0,006$), cuarta ($p=0,005$) y séptima ($p= 0,0001$) semana de RT - Además, la severidad oral de la mucositis fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo experimental en la cuarta ($p=0,01$) y sexta ($p=0,007$) semana del tratamiento. - El grupo de control tuvo un puntaje de calidad de vida más bajo en comparación con el grupo experimental. - La melaza de morera negra representó una reducción del 38% en la formación de la mucositis, la reducción de la sensibilidad de las encías y el dolor. - No se han realizado estudios previos que investiguen la efectividad de la melaza de morera negra en la prevención y el tratamiento de la

	<p>mucositis inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Este estudio controlado aleatorio mostró que el uso de melaza de morera negra es un método eficaz en la prevención de la MO inducida por radiación, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, se recomiendan más estudios experimentales para fundamentar estos hallazgos.
PALABRAS CLAVE	Radiation therapy, mucositis, mulberry molasses, head, neck cancer

ARTICULO: 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):555-560.

FUENTE	Cinahl
AUTOR	Ros Idayu Mat Nawi, Ping Lei Chui, Wan Zamaniah Wan Ishak, Caryn Mei Hsien Chan.
AÑO/PAÍS	2018, Malasia
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)
OBJETIVO	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.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes adultos con cáncer colorrectal programados para quimioterapia con fluorouracilo en su primer ciclo de quimioterapia. o Edad entre los 21 y 60 años - Muestra: 80 pacientes. (n=40 en el grupo experimental y n=40 en el grupo control)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Los cubitos de hielo oral inducen vasoconstricción a los vasos sanguíneos de la cavidad oral. Esta hipotermia previene y reduce la cantidad de fármaco que llega a las membranas de la mucosa oral. - Los participantes del grupo experimental recibieron trozos de hielo para mantener en la boca durante la quimioterapia, seguido de un enjuague bucal con bicarbonato de sodio (3 veces al día) después de la quimioterapia hasta la siguiente dosis.

	<ul style="list-style-type: none"> - El grupo control (n = 44) recibió el mismo enjuague bucal con bicarbonato de sodio (tres veces al día) después de la quimioterapia hasta el siguiente ciclo - Se envió un recordatorio a los participantes (grupo control y grupo experimental) los días 7, 14, 21 y 28 después de la quimioterapia para asegurar la adherencia al uso de enjuagues bucales. - Los investigadores siguieron el protocolo que recomienda 30 minutos de crioterapia oral durante la administración de la quimioterapia (MASCC, 2014). - La clasificación de la mucositis oral se evaluó en base a la escala de la Organización Mundial de la Salud. - No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo control respecto a edad, sexo, estado civil, nivel de educación o tipo de quimioterapia. Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) en el estado de fumar. - 29 participantes en el grupo de intervención presentaron mucositis oral grado 0 y 11 participantes presentó mucositis grado 1. - Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones medias de mucositis en los grupos de intervención y grupo control ($p < 0,05$). - Los pacientes que recibieron crioterapia oral junto con el enjuague bucal fueron menos propensos a informar de la aparición de mucositis y dolor, en comparación con los pacientes que utilizaron solo el enjuague bucal. Esto ofrece soporte para el uso de la crioterapia oral en combinación con un enjuague bucal con bicarbonato de sodio para prevenir y controlar la mucositis oral. - Una de las limitaciones del estudio es que la muestra se reclutó en un centro de tratamiento. Además, el grupo control tenía un mayor número de fumadores en comparación con el grupo de intervención.
PALABRAS CLAVE	Chemotherapy, oral cryotherapy, mucositis, pain, cancer, oral care, ice chips

ARTICULO: Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. J Laryngol Otol. 2009; 123(2): 223–228	
FUENTE	Cinahl
AUTOR	Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN
AÑO/PAÍS	2009, Egipto (Assiut)
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)
OBJETIVO	Evaluar la eficacia de la miel natural pura como profilaxis contra la mucositis inducida por RT/ QMT
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello que recibieron quimioterapia y radioterapia concomitantes - Muestra: 40 pacientes (20 pacientes en el grupo control y 20 pacientes en el grupo de intervención).
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Al grupo experimental se les recomendó que se enjuagaran con miel la mucosa oral y luego lo tragan lentamente (20 ml de miel pura, 15 minutos antes, 15 minutos después y 6 horas después de la radioterapia). - Los pacientes fueron evaluados clínicamente todas las semanas para detectar el desarrollo de MO por radiación, utilizando el sistema de clasificación del Grupo de Oncología de Radioterapia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). - Grupo de intervención: ningún paciente desarrolló mucositis de grado 4 y solo tres pacientes (15%) desarrollaron mucositis de grado 3. - Grupo control: 13 pacientes (15%) desarrollaron mucositis de grado 4 y 9 pacientes (45%) desarrollaron mucositis del grado 3. - Los resultados de este estudio muestran que la miel puede reducir notablemente la incidencia de mucositis oral inducida por RT/ QMT de los grados 3 y 4. - El estudio muestra que el uso profiláctico de miel natural pura fue eficaz para reducir la mucositis inducida por RT/ QMT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
PALABRAS CLAVE	Head and Neck neoplasms, radiotherapy, honey, mucositis

ARTICULO: Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. Adv Skin Wound Care 2012;25(1):23-28.

FUENTE	Medline
AUTOR	Jason J. Song, Philip Twumasi-Ankrah, Richard Salcido
AÑO/PAÍS	2012, Estados Unidos
TIPO DE ARTICULO	Metaanálisis
OBJETIVO	Analizar e integrar los datos de todos los ensayos conocidos que informan efectos protectores con el uso de miel en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia. - Muestra: 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Los estudios incluidos en el metaanálisis utilizaron criterios RTOG o OMS en la evaluación de la severidad de la mucositis por radiación. - En este metaanálisis, los autores examinaron 3 ensayos controlados (n = 120) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para determinar si la miel tenía efectos protectores contra mucositis oral inducida por radiación. Los artículos seleccionados fueron los de Biswal et al, Rashad et al, y Khanal et al. - Los estudios por Biswal et al y Khanal et al utilizaron la escala RTOG y el estudio de Rashad et al utilizó la escala de la OMS. - Los 3 ensayos informaron una reducción en la incidencia de mucositis inducida por radiación en el grupo experimental versus grupo control. - El metaanálisis demostró una reducción del riesgo relativo global del 80% en el grupo de intervención con miel en comparación con el grupo control (con un intervalo de confianza del 95%) - Aunque es favorable, los datos deben abordarse con precaución debido a la falta de descripción del método de asignación al azar y al sesgo potencial en los 3 estudios incluidos en el metaanálisis. - Estos criterios debilitan seriamente la confianza de los resultados. - Se necesitan más estudios para fortalecer la evidencia actual antes de que se dé una recomendación clínica firme. - Los futuros estudios deben abordar mejor la descripción adecuada del método de asignación al azar y ocultamiento de la asignación.
PALABRAS CLAVE	Honey, radiation-induced oral mucositis, medical uses for honey

ARTICULO: Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. Eur J Cancer Care. 2017; 26(6): 1–9

FUENTE	Medline
AUTOR	M. Piredda, G. Facchinetti, V. Biagioli, D. Giannarelli, G. Armento MD, G. Tonini, M.G. De Marinis
AÑO/PAÍS	2017, Italia
TIPO DE ARTICULO	Estudio piloto aleatorizado y controlado.
OBJETIVO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar la seguridad, la tolerabilidad y el cumplimiento con propóleo en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida. 2. Evaluar la eficacia clínica del propóleo en la prevención de la MO inducida por la quimioterapia 3. Evaluar prospectivamente la incidencia y la severidad de la MO durante los diferentes ciclos de la quimioterapia.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes diagnosticados de cáncer de mama en tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida. o Los participantes fueron todo mujeres. o Mayores de 20 años - Muestra: 60 pacientes (grupo intervención n=30 y grupo control n=30)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes del grupo experimental recibieron un enjuague bucal con bicarbonato de sodio 3 veces al día, más unos comprimidos de un extracto seco de propóleo dividido en 2–3 veces / día entre las comidas. (Cada comprimido contenía 80 mg de propóleo y 8% –12% de galangina). - La intervención con propóleo se realizó durante el primer ciclo de quimioterapia, comenzando el día después de recibir la quimioterapia, durante 15 días. - La MO se evaluó utilizando la Escala del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE). - Ningún paciente en el grupo experimental desarrolló MO> G1, mientras que en el brazo de control MO>G1 fue del 16,7% (p = 0,02). - La incidencia de MO G1-G3 fue de 43.3% y la de la MO grave (G3) fue del 3,3% en el brazo de control. - Este estudio mostró que el propóleo más bicarbonato fue efectivo en la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer de mama tratados con doxorubicina y ciclofosfamida.
PALABRAS CLAVE	Breast cancer, chemotherapy adverse effects, complementary therapies, oral mucositis, propolis

ARTICULO: Noronha VR, Araujo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN, et al. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. Current clinical pharmacology 2014;9(4):359-364

FUENTE	Medline
AUTOR	Vladimir R.A.S. Noronha, Gustavo S. Araújo, Rafael T. Gomes, Samara H. Iwanaga, Maralice C. Barbosa, Evandro N. Abdo, Efigenia Ferreira e Ferreira, Ana C. Viana Campos, Alexandre A. Souza, Sheila R.L. Abreu, Vagner R. Santos,
AÑO/PAÍS	2014, Brasil
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico
OBJETIVO	Determinar la efectividad de un gel de propóleo mucoadhesivo en la prevención de la mucositis oral inducida por radiación.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes irradiados en la región de cabeza y cuello o Rango de edad desde 38 a 72 años (media \pm 56.9 años) - Muestra: 24 pacientes (19 hombres y 5 mujeres)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Se les recomendó a los pacientes usar un gel mucoadhesivo que contenía propóleo al 5,0% tres veces al día, comenzando un día antes de la radioterapia y concluyendo después de 2 semanas de la radioterapia. - Se les aconsejó aplicar el gel con un hisopo o con su dedo con un guante de látex. - La evaluación del grado de mucositis oral inducida por radiación se basó en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. - 20 pacientes no desarrollaron mucositis, 2 pacientes desarrollaron mucositis de grado 1 y 2 pacientes desarrollaron mucositis de grado 2 desde la 6a semana con regresión hasta grado 1 después de la 8a semana. - No se observó dolor durante el estudio. - El gel de propóleo mucoadhesivo podría considerarse como una alternativa tópica potencial para prevenir la mucositis oral inducida por radiación. - Debería ser llevado a cabo otro estudio con el fin de evaluar este producto en un mayor número de pacientes y en comparación con otras terapias. - Al final de las 9 semanas de uso del producto, los 24 pacientes respondieron al cuestionario, y un número superior a 80% recomendó el uso del producto.
PALABRAS CLAVE	Head and neck cancer, mucoadhesive gel, oral mucositis, propolis, radiotherapy.

ARTICULO: Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. Cancer. 2008; 112(7):1600–1606.

FUENTE	Medline
AUTOR	Jens Benn Sorensen, Torben Skovsgaard, Ellen Bork, Lars Damstrup, Sten Ingeberg
AÑO/PAÍS	2008, Dinamarca
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)
OBJETIVO	Evaluar la prevención de la mucositis oral (MO) con clorhexidina en comparación con placebo (solución salina) y con crioterapia en pacientes en tratamiento con fluorouracilo (5-FU) en el cáncer gastrointestinal (GI).
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes con cáncer gástrico o colorrectal o Pacientes que van a recibir tratamiento con quimioterapia fluorouracilo (5-FU) o Pacientes con mucosa oral sana o Consentimientos informados firmados - Muestra: <ul style="list-style-type: none"> o 206 pacientes en total <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo A (clorhexidina): 73 ▪ Grupo B (solución salina, placebo): 66 ▪ Grupo C (crioterapia): 67
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Brazo A (clorhexidina): Los pacientes con cáncer GI no tratado previamente que recibían bolo de 5-FU /leucovorina fueron asignados al azar a un enjuague bucal con clorhexidina 3 veces/ día durante 3 semanas - Brazo B (solución salina): La misma dosis y frecuencia que en el brazo A. - Brazo C (crioterapia): Con hielo troceado durante 45 min. - Brazo A: Clorhexidina, enjuague bucal al 0,1%, 10 ml, los pacientes se enjuagaron durante 1 minuto 3 veces al día, los días 1 a 21. Fue sin alcohol y con aditivos de sabor - Brazo B: Solución salina normal con los mismos aditivos de sabor que en el brazo A. - Brazo C: Los pacientes utilizaron crioterapia con hielo picado en la boca desde 10 minutos antes hasta 35 minutos después del inicio de la quimioterapia. - El 23% de los pacientes en el brazo B no experimentaron ningún grado de MO

	<ul style="list-style-type: none"> - El 43% de los pacientes no presento ningún grado de mucositis en el grupo A y C. - Solo 1 paciente en toda la población tenía grado 4 MO (en el brazo A). - La frecuencia de los grados 3 o 4 MO fue 12%, 32% y 10% en los brazos A, B y C. Esta frecuencia fue significativamente menor en el brazo A ($P < 0.01$) y en el brazo C ($P < 0.005$) en comparación con el brazo B, mientras que los brazos A y C fueron similares. - Las duraciones medias de MO en los brazos A, B y C fueron 3 días, 5 días y 1 día. - Además, los grados 3-4 MO fueron algo más frecuentes de lo esperado, siendo el 32% en pacientes que recibieron enjuague de solución salina (Grupo B). - La crioterapia fue significativamente mejor que el enjuague bucal con solución salina ($p < 0.005$) - La crioterapia cuenta con el lado positivo de que es barato, fácilmente disponible, y sin efectos secundarios severos. Sin embargo, su uso es limitado en agentes citostáticos como 5-FU con una vida muy corta. Otra de las limitaciones de este estudio es la falta de cegamiento del grupo experimental. - No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al cumplimiento de los regímenes profilácticos o los efectos secundarios como dolor de cabeza o alteraciones del gusto. - Los resultados indican que se puede utilizar la clorhexidina para la prevención de la MO en pacientes adultos con tumores sólidos, tratados con quimioterapia en dosis convencionales.
PALABRAS CLAVE	Oral mucositis, chlorhexidine, fluorouracil, cryotherapy.

ARTICULO: 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. International journal of community based nursing and midwifery. 2016;4(2):119-126

FUENTE	Pubmed
AUTOR	Parisa Mansouri, Maryam Haghghi, Noushin Beheshtipour, Mani Ramzi
AÑO/PAÍS	2016, Irán
TIPO DE ARTICULO	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)
OBJETIVO	Evaluar el efecto de la solución de aloe vera sobre la estomatitis y la intensidad del dolor en pacientes sometidos a quimioterapia.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda sometidos a quimioterapia o Pacientes entre 18 y 88 años - Muestra: 64 pacientes en total (n=32 en el grupo control y n=32 en el grupo intervención)
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Se pidió a los pacientes del grupo de intervención que se enjuagaran la boca con 5 ml de solución de aloe vera durante 2 minutos, 3 veces al día durante 14 días. Se les pidió también a los pacientes que evitaran comer y beber durante los siguientes 30 minutos durante 2 semanas. - Los pacientes del grupo control, utilizaron los enjuagues bucales rutinarios (como la clorhexidina, solución salina y nistatina). También se pidió a los pacientes del grupo de control que usaran los enjuagues bucales de rutina 3 veces al día y que evitaran comer y beber durante los siguientes 30 minutos durante 2 semanas. - Dos ayudantes examinaron la cavidad oral de los pacientes para detectar estomatitis los días 1, 3, 5, 7 y 14 (Los dos asistentes no conocían el objetivo y el tipo de intervención) - La intensidad de la MO se registró de acuerdo con la escala de la OMS. - No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$) - No se encontraron diferencias significativas entre experimental y control en la primera visita ($p > 0.05$), pero si se observó una diferencia significativa entre los dos grupos en los días 3-14 ($p = 0,001$ para la intensidad de la mucositis, $p = 0,001$ para el dolor). - Los hallazgos de este estudio mostraron niveles más altos de MO y dolor en el grupo control. - En conclusión, el enjuague bucal con aloe vera puede ser útil para prevenir y tratar la estomatitis inducida por quimioterapia.
PALABRAS CLAVE	Aloe vera, Chemotherapy, Leukemia, Lymphoma, Stomatitis

ARTICULO: De Melo Manzi N, De Campos RC, Diniz dos Reis PE. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: Systematic review. J Adv Nurs. 2016; 72(4): 735–746.	
FUENTE	Medline
AUTOR	Natalia de Melo Manzi, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira, Paula Elaine Diniz dos Reis
AÑO/PAÍS	2015, Brasil
TIPO DE ARTICULO	Revisión sistemática
OBJETIVO	Identificar, analizar y sintetizar la evidencia en la literatura de los últimos 10 años sobre las intervenciones utilizadas como profilaxis para la mucositis oral inducida por la quimioterapia antineoplásica ambulatoria.
POBLACION Y/O MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia - Muestra: 22 ensayos clínicos
HALLAZGOS DE INTERES	<ul style="list-style-type: none"> - Crioterapia: <ul style="list-style-type: none"> o 4 artículos evaluaron el uso de la crioterapia oral para prevenir la mucositis oral. o Los estudios incluidos utilizaron varias escalas para evaluar el nivel de mucositis oral. La escala de la OMS fue la más utilizada. o En general, los estudios mostraron que la crioterapia reduce la gravedad e incidencia de la mucositis oral en pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia. o Su eficacia en la prevención de la mucositis oral en pacientes que recibieron 5-FU fue clara. o La duración de la crioterapia también varió en los estudios. Pero la Guía MASCC recomienda mantener los cubitos de hielo en la cavidad oral 30 minutos para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben quimioterapia 5-FU. - Dos de los artículos incluidos evaluaron el uso de clorhexidina para prevenir la mucositis oral. <ul style="list-style-type: none"> o El uso de la clorhexidina para prevenir la mucositis oral sigue siendo controvertida y no es posible indicar su uso para este propósito. - Existe una fuerte evidencia de que la crioterapia puede prevenir la mucositis oral derivado del tratamiento ambulatorio con quimioterapia con 5-fluorouracilo.
PALABRAS CLAVE	Chemotherapy, clinical trial, mucositis, nursing, prevention and control, systematic review.

ANEXO 7: Árbol categorial

