

MUCOSITIS ORAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE SU PREVENCIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

ORAL MUCOSITIS: SYSTEMATIC REVIEW ON ITS PREVENTION IN ONCOLOGIC PATIENTS

Autores:  Nerea Solera-Higón ^{(1,2) (*)},  Ana Romero-Nieva Mahiques ^(2,3),  José Bonías López ^(2,4)

(1) Enfermera. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, España.

(2) Máster en Deterioro de la Integridad Cutánea, Úlceras y Heridas (Universidad Católica de Valencia).

(3) Enfermera. Hospital Comarcal Francesc De Borja, Gandía, España.

(4) Enfermero. Centro de Salud San Marcelino. Departamento de Valencia - Dr. Peset. España

Contacto (*): nereasoeh@gmail.com

Fecha de recepción: 07/10/2021
Fecha de aceptación: 30/11/2021

Solera-Higón N, Romero-Nieva-Mahiques A, Bonías López J. Mucositis oral: Revisión sistemática sobre su prevención en pacientes oncológicos. *Enferm Dermatol.* 2021; 15(44): e01-e10. DOI: 10.5281/zenodo.5805282

RESUMEN

Objetivo: Analizar la eficacia de los tratamientos para la prevención de la mucositis oral en pacientes oncológicos.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática a partir de diversas bases de datos (Medline, Web of Science, EBSCOHost), incluyendo artículos comprendidos desde 2015 hasta 2020.

Resultados: Dentro de los 26 artículos incluidos en el presente trabajo predominaron aquellos publicados en 2016 y 2019, en su mayoría a través de Medline. Destaca un nivel de evidencia 1b, correspondiendo con un grado de recomendación A.

Conclusiones: La crioterapia oral y la terapia con láser de baja intensidad logran menor incidencia de mucositis oral y disminución en el grado de gravedad. Ambas terapias promueven alivio del dolor en los pacientes oncológicos que presentan mucositis oral.

Palabras clave: mucositis oral, cáncer, crioterapia, paciente oncológico, láser de baja intensidad, dolor, prevención.

ABSTRACT

Objective: To analyze the efficacy of treatments for the prevention of oral mucositis in cancer patients.

Methodology: A systematic review was carried out from various databases (Medline, Web of Science, EBSCOHost), including articles ranging from 2015 to 2020.

Results: within the 26 articles included in the present review, those published in 2016 and 2019 predominated and were mostly obtained through Medline. A level of evidence 1b stands out corresponding to a grade of recommendation A.

Conclusions: Oral cryotherapy and low-level laser therapy achieve a lower incidence of oral mucositis and a decrease in the degree of severity. Both therapies promote pain relief in oncology patients with oral mucositis.

Keywords: oral mucositis, cancer, cryotherapy, cancer Patient, low-level laser therapy, pain, prevention.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad producida por un crecimiento descontrolado de células, donde aquellas que deberían morir sobreviven y aquellas cuya función es renovarlas continúan formándose. Actualmente es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo⁽¹⁾.

Puede manifestarse en cualquier lugar del cuerpo y, si este crecimiento se origina en un mismo lugar y afecta a un tipo concreto de células se denomina tumor. Mientras que si se disemina a tejidos adyacentes se habla de metástasis, siendo su capacidad de extenderse a tejidos adyacentes lo que determina su benignidad⁽¹⁻³⁾. Dependiendo de su origen, la denominación del cáncer es diferente.

La formación o aparición de cáncer puede deberse a diferentes factores, pero en resumen se traduce en un fallo en el ADN de las células que se produce cuando

FORMACIÓN DERMATOLÓGICA

estas se dividen, pudiéndose ocasionar dicho fallo después de una exposición ambiental como el tabaco, el alcohol, la actividad física, dieta y peso; exposición solar o el radón (entre otros), que son los denominados factores de riesgo⁽¹⁻⁴⁾.

Los genes asociados a su aparición son tres según el Instituto Nacional del Cáncer⁽¹⁾: proto-oncógenes, genes supresores de tumores y los genes reparadores del ADN.

A la hora de combatir los tumores malignos pueden emplearse diferentes técnicas tanto de forma aislada como combinada. Estos tratamientos incluyen la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia o tratamientos inmunológicos u hormonales⁽⁵⁾.

De dichos tratamientos, la quimioterapia y la radioterapia pueden ocasionar uno de los efectos secundarios más importantes y frecuentes, también considerada una complicación⁽⁶⁻⁸⁾: la mucositis oral (MO).

La mucositis oral constituye un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa orofaríngea, causando daños en la capa epitelial debido a la destrucción de los queratinocitos basales, estableciéndose como una entidad diferente al resto de lesiones orales producidas por otras vías patogénicas. Provoca dolor, disfagia, disgeusia, odinofagia, deshidratación y problemas nutricionales, siendo considerada por parte de los pacientes como uno de los efectos secundarios más extenuantes de la terapia antineoplásica⁽⁶⁻⁸⁾.

La aparición de la mucositis oral también está condicionada por una serie de factores de riesgo^(6,9,10) como la edad (personas jóvenes y ancianas están más expuestas), el género (mayor en mujeres), el estado nutricional (las personas con un IMC bajo tienden a desarrollar mucositis más frecuentemente), la salud y la higiene bucal, el tabaquismo, factores genéticos, función secretora salivar, función renal, tratamiento antineoplásico anterior (más propensos aquellos que ya han recibido tratamiento) y la localización tumoral (cabeza y cuello tienen peor pronóstico).

De su presencia derivan hospitalizaciones así como el uso de opioides. Es la principal causa de disminución y limitación en la dosis del tratamiento e incluso implica un aumento significativo en el número de suspensiones de este, conllevando la probable pérdida de control del tumor y un empeoramiento del pronóstico inicial, así como un aumento de los costes. Es en sí misma un factor de riesgo para la aparición de enfermedades sistémicas^(11,12).

En cuanto a su clasificación, esta se realiza a través de diferentes escalas de valoración que evalúan su gravedad atendiendo a los signos y síntomas que presente el paciente, siendo una de las más reconocidas y empleadas a nivel científico la desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹³⁾:

- **Grado 0:** Normal.
- **Grado 1:** Presencia de eritema generalizado y mucosa enrojecida.
- **Grado 2:** Dolor. Presencia de eritema, úlceras poco extensas. Deglución de alimentos sólidos conservada.
- **Grado 3:** Dolor. Presencia de eritema y edema en encías, saliva espesa y úlceras extensas. Deglución de líquidos conservada. Dificultad en fonación y al hablar. Saliva de características espesas.
- **Grado 4:** Dolor. Presencia de sangrado en encías, ulceraciones extensas, infecciones. Pérdida de la capacidad de deglución, alimentación enteral o parenteral. Inexistencia de saliva.



Imagen 1. Mucositis oral⁽¹⁴⁾.

Su tratamiento se basa en diferentes terapias (desde fórmulas magistrales hasta terapias no farmacológicas), aunque ninguno de estos fármacos ha demostrado tener gran eficacia o eruirse como un fármaco de elección⁽¹⁵⁾. Entre dichas terapias se encuentra la amifosfatina parenteral, enzimas hidrolíticas vía oral, crioterapia, hierbas medicinales chinas, alopurinol, inyecciones intramusculares de extracto de placenta humana e inmunoglobulinas polivalentes, inyecciones subcutáneas de factor estimulador de colonias de granulocitos – macrófagos o la fototerapia^(16,17). Pese a no existir un consenso acerca de la terapia de elección, sí que hay consenso en que como medida preventiva es útil una correcta higiene bucal. Asimismo, también se menciona que la crioterapia y la terapia con láser de baja intensidad son eficaces a la hora de acelerar la cicatrización^(15,16,18).

Todo ello llevó a las necesidades de este estudio, estableciéndose como objetivo general analizar la eficacia de los tratamientos para la prevención de la mucositis oral en pacientes oncológicos mediante revisión sistemática de la literatura científica, y como específicos:

- Conocer el efecto que ejerce la crioterapia oral en la mucositis oral presente en pacientes sometidos a tratamiento oncológico.

- Conocer el efecto que ejerce la terapia con láser de baja intensidad sobre la mucositis oral presente en pacientes sometidos a tratamiento oncológico.
- Contrastar si la crioterapia o la terapia con láser de baja intensidad producen alivio del dolor en los pacientes oncológicos que presentan mucositis oral.

METODOLOGÍA

La metodología seguida ha sido una revisión sistemática de la literatura a través del análisis de diversas fuentes documentales científicas, comprendiendo un período de tiempo total en su realización de cinco meses, entre octubre de 2020 y febrero de 2021.

Las bases de datos a través de las cuales se realizó la búsqueda bibliográfica son EBSCOhost, Web Of Science y PubMed, empleándose en ellas diferentes términos tanto en palabra clave como en lenguaje documental, siendo los principales descriptores utilizados *neoplasms, cryotherapy, stomatitis, laser therapy and prevention & control*. A ellos se les sumó la introducción como palabra clave de *oral mucositis, mucositis oral, oral ulcer, mucositis, prevention, oral mucositis treatment, prevention measures, preventive therapy, prevention and control, cáncer, cáncer patient, oncology patient, oral cryotherapy, laser therapy, low level laser therapy, laser therapy low level, laser therapy photobiomodulation, photobiomodulation*.

A través del truncamiento y los operadores booleanos AND y OR, fueron combinados todos ellos, dando lugar a las ecuaciones de búsqueda utilizadas. Así mismo, para la selección de los artículos que conformarían la muestra, se establecieron una serie de criterios de inclusión y exclusión. Estos criterios fueron:

Criterios de inclusión:

- Tipo de estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales, así como revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Pacientes con diagnóstico activo de cáncer en tratamiento oncológico con quimioterapia, radioterapia, o ambas.
- Pacientes que reciben tratamiento quimioterapéutico de acondicionamiento para autotrasplante de células madre hematopoyéticas a causa de una neoplasia.
- Criterios de exclusión: artículos cuya muestra incluyera o estuviera conformada por pacientes menores de edad, así como aquellos cuyos participantes en el estudio hubieran presentado en ocasiones previas mucositis oral. También fueron descartados aquellos trabajos escritos en un idioma diferente al español, catalán, portugués o inglés.

Además, se establecieron diversos filtros con el fin de lograr un mejor cribado. Estos fueron la fecha (2015 – 2020), y estudios con humanos, dejando a un lado los realizados in vitro o con una muestra conformada por animales.

Finalmente, y tras llevarse a cabo un cribado por título, resumen/abstract y eliminación de resultados duplicados, se realizó una lectura crítica donde fueron utilizadas las herramientas Critical Appraisal Skills Programme (CASP) en los Ensayos Clínicos Aleatorizados y STROBE en estudios observacionales, para el análisis de la calidad y validez metodológica de los trabajos, obteniéndose una muestra final de 26 artículos seleccionados (**Figura 1**). El nivel de evidencia y grado de recomendación de cada uno de ellos fue establecido mediante la escala de Centre for Evidence-Based Medicine Oxford (CEBM) (**Tabla 1**)

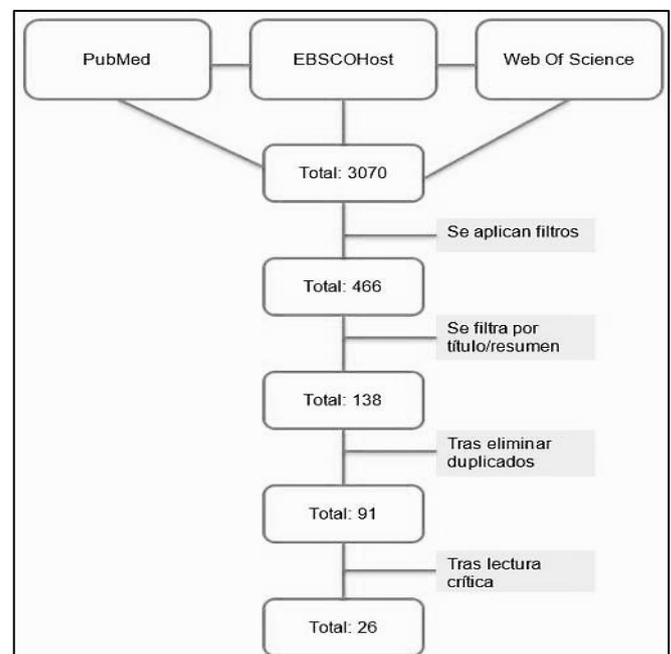


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de artículos.

ARTÍCULO	CEBM-Oxford	ARTÍCULO	CEBM-Oxford
Wang et al. ⁽¹⁹⁾	1a - A	Nawi et al. ⁽³²⁾	1b - A
Gautam et al. ⁽²⁰⁾	1b - A	Carvalho et al. ⁽³³⁾	1a - A
Oton-Leite et al. ⁽²¹⁾	1b - A	Van Leeuwen et al. ⁽³⁴⁾	3b - B
Dos Reis et al. ⁽²²⁾	1b - A	González-Arriagada et al. ⁽³⁵⁾	3b - B
Turkeli et al. ⁽²³⁾	1b - A	Wilairat et al. ⁽³⁶⁾	1a - A
Antunes et al. ⁽²⁴⁾	1b - A	Okamoto et al. ⁽³⁷⁾	1b - A
Gobbo et al. ⁽²⁵⁾	2c - B	Johansson et al. ⁽³⁸⁾	1b - A
Askarifar et al. ⁽²⁶⁾	1b - A	Anschau et al. ⁽³⁹⁾	1a - A
Ferreira et al. ⁽²⁷⁾	1b - A	Marín-Conde et al. ⁽⁴⁰⁾	1b - A
Cho et al. ⁽²⁸⁾	1b - A	Pinheiro et al. ⁽⁴¹⁾	3b - B
Chen et al. ⁽²⁹⁾	1b - A	Correa et al. ⁽⁴²⁾	1a - A
Marchesi et al. ⁽³⁰⁾	1b - A	Marques et al. ⁽⁴³⁾	1b - A
Antunes et al. ⁽³¹⁾	1b - A	Lu et al. ⁽⁴⁴⁾	1b - A

Tabla 1. Nivel de evidencia y grado de recomendación de los artículos seleccionados.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 26 artículos como resultado final (**Anexo I**), recopilándose en su mayoría a través de PubMed (el 80%), y en menor medida de Web of Science. En el caso de EBSCOhost, ninguno de los resultados fue recuperado de esta.

Por otro lado, destacan el 2016 y 2019 como los años con mayor contribución, y los ensayos clínicos aleatorizados como la metodología más presente en ellos (n=17) pese a hallar entre el total de artículos revisiones sistemáticas (n=5), estudios casos-control (n=3) y estudios transversales-observacionales (n=1). Asimismo, provienen de una gran diversidad de países, hallándose todos ellos en inglés. Brasil sobresalió de entre el resto de países (n=10).

Tres fueron las opciones de terapias que conllevan aparición de mucositis oral aplicadas y contempladas en los estudios, siendo la radioterapia, quimioterapia o ambas, destacando la segunda sobre el resto al estar presente en la mitad del conjunto de trabajos. Esto podría verse influenciado por los casos de diagnóstico de mieloma múltiple, ya que en ellos se observa la elección de este tratamiento, aplicado hacia un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas cercano.

Finalmente, y en referencia a la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación, 17 artículos presentaron un nivel de evidencia 1b correspondiéndose con un grado de recomendación A. El 15% restante de trabajos presentaron un grado de recomendación B, mientras que sus niveles de evidencia se encontraron en 1a, 2c y 3b.

DISCUSIÓN

En referencia a la crioterapia

Fueron diversos los estudios que versaron sobre los efectos derivados de la aplicación de crioterapia oral^(19,22,23,26,28-30,32-34,36-38,42,44). Tras su análisis, la mayoría afirma un efecto positivo en cuanto a reducción en gravedad e incidencia de las lesiones producidas por el tratamiento oncológico en la mucosa oral.

Esta reducción destaca en los estudios llevados a cabo por Carvalho et al⁽³³⁾, Wang et al⁽¹⁹⁾, Askarifar, et al⁽²⁶⁾, o Marchesi et al⁽³⁰⁾, a los cuales se les suma el realizado por Okamoto et al⁽³⁷⁾, en cuyos resultados no hubo presencia de mucositis oral grado 3 en aquellos pacientes que realizaron crioterapia, mientras que sí apareció en un 28,6% del grupo placebo. Además,

también recalca cómo el número total de lesiones fue inferior en el primer grupo.

En líneas paralelas, se hallaron estudios en los que también destacó la inferioridad en número de casos de mucositis oral grados 1 y 2, tras haberse aplicado la crioterapia de forma preventiva^(23,32). Dos Reis et al⁽²²⁾ firman un estudio del cual se deduce que la realización de crioterapia a base de infusión de manzanilla puede potenciar los resultados hasta ahora mencionados.

Así, la aplicación de frío local en la mucosa oral genera un efecto antiinflamatorio y vasoconstrictor, favoreciendo la limitación de la concentración de los agentes quimioterapéuticos su distribución y, en definitiva, el desarrollo de efectos secundarios como la mucositis^(23,34).

Por otro lado, existen evidencias que muestran la consecución de una eficacia semejante en prevención de mucositis oral, aplicándose crioterapia durante períodos más cortos, en contraposición a 6–7 horas^(28,38). Sin embargo, pese a ser una terapia fácil de aplicar, rentable y tolerada ampliamente, se desaconseja su uso rutinario, diario y no aplicado simultáneamente a la administración de tratamiento oncológico, pudiendo llegar a aumentar la incidencia o duración de las lesiones en tales casos^(32,44).

Finalmente, no se pudo esclarecer si uno de sus beneficios es el acortamiento del plazo de resolución de las lesiones, habiéndose hallado resultados contrarios^(19,29,34).

En referencia a la terapia con láser de baja intensidad

En términos generales, los resultados hallados mostraron la obtención de un efecto reductor tanto en gravedad como en incidencia de lesiones de mucositis oral gracias a la utilización de terapia con láser de baja intensidad^(21,25). Sin embargo, en el trabajo realizado por González-Arriagada et al⁽³⁵⁾, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos sometidos a estudio.

Fueron varios estudios aquellos que remarcaron su capacidad de actuación sobre la incidencia de mucositis oral grave o severa, previniendo la aparición de lesiones de tal calibre^(24,27,31). Los resultados hallados por Marín-Conde et al⁽⁴⁰⁾ mostraron que un 72,2% de los pacientes tratados con TLBI mantuvieron la mucosa oral sin alteraciones en comparación a un 46,2% de personas no atendidas con esta terapia, las cuales llegaron a presentar mucositis oral grado 3. Así mismo, la

evolución hacia los grados más dañinos de mucositis oral se produce más lentamente gracias a su aplicación^(20,33,35).

Todo ello puede verse producido por el efecto antiinflamatorio, así como también por el efecto biomodulador generado por esta terapia, el cual fomenta la reparación de la mucosa oral^(21,33,35,40).

Por otro lado, al ser combinada con terapia fotodinámica se produce una reducción en los periodos de recuperación de la mucosa oral^(41,43). En cambio, no se hallan diferencias significativas en cuanto a la presencia de mucositis oral, deduciéndose que esta terapia presenta suficiente eficacia para reducir y prevenir la aparición de mucositis oral cuando se aplica individualmente^(41,43). Así mismo, diferentes artículos afirman la consecución de una cicatrización y recuperación más pronta de la mucosa oral derivada de su aplicación en solitario^(20,25,33,39).

Finalmente cabe destacar la buena tolerancia por parte de los pacientes a la TLBI, así como la ausencia de efectos adversos ocasionados por su uso. Aspectos que, sumados a los beneficios derivados de su empleo, genera un impacto positivo en la calidad de vida de las personas que presentan estos procesos, y reducción de las interrupciones del tratamiento oncológico^(20,21,25, 31,35, 39,40).

En referencia al alivio del dolor

Un total de catorce artículos incluyeron resultados en referencia al dolor^(19,20,22,24,25,27,29-34,38,41).

Entre ellos se afirma cómo la crioterapia favorece el alivio del dolor secundario a las lesiones presentes en la mucosa oral a causa del tratamiento oncológico, obteniéndose puntuaciones menores en las escalas de evaluación y presentando intensidad leve^(22,32,34). Esto mismo ocurre con la aplicación de terapia con láser de baja intensidad, subrayándose su capacidad analgésica y destacando además, la reducción del tiempo de presentación de dolor intenso⁽¹⁶⁾, así como la capacidad de reducción del dolor severo en uno de cada diez pacientes⁽²³⁾, aspectos que contribuyen a mejorar la ingesta, aumentar la calidad de vida y favorecer la continuidad en la recuperación de su proceso y tratamiento oncológico^(25,33,41).

A consecuencia de ello, la utilización de estas terapias permite una disminución en la necesidad de fármacos opioides, así como también del número de personas que los precisan^(20,24,29-31). Únicamente en uno de los

estudios no se hallan diferencias significativas en cuanto a la duración del uso de analgésicos, entre el grupo de administración y no administración de crioterapia⁽¹⁹⁾.

Por último, mencionar la ausencia de diferencias referidas a la disminución de necesidades de analgesia atendiendo al tiempo de aplicación de crioterapia, es decir, administrándose esta durante 2 o 7 horas⁽³⁸⁾.

Limitaciones del estudio

La utilización de diferentes escalas de evaluación del grado de mucositis oral en los diferentes estudios incluidos entre los resultados, así como la variabilidad de tiempos de aplicación de las terapias abarcadas en el presente trabajo, supusieron las principales limitaciones, pudiendo afectar a la homogeneidad y comparación de los datos obtenidos en su elaboración.

CONCLUSIONES:

Tras el análisis realizado de los artículos sometidos a estudio, se puede concluir lo siguiente:

- La crioterapia destaca por lograr una menor incidencia de mucositis oral así como por llegar a reducir la gravedad de las lesiones de este tipo presentes en la mucosa, pudiendo llegar a ser igual de efectiva y mantener sus beneficios durante periodos de aplicación de menor duración. Sin embargo, una utilización rutinaria puede ejercer un efecto contraproducente en sus resultados.
- Al igual que en el caso anterior, la terapia con láser de baja intensidad llega a presentar efecto reductor no solo de la gravedad de las lesiones de mucositis oral, sino también de su incidencia. Por otro lado, destaca su capacidad para favorecer una recuperación de estas lesiones en la mucosa en un periodo de tiempo más corto.
- Tanto la crioterapia como la terapia con láser de baja intensidad promueven el alivio de dolor en pacientes oncológicos que presentan mucositis oral, además de ayudar a presentar niveles más leves de dolor como también a reducir el tiempo en el que las personas sufren dolor intenso. Así mismo, con su aplicación favorecen el descenso de utilización de analgésicos opioides y del número de personas que los necesitan.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Las/os autoras/es declaran no tener ningún conflicto de interés, y no haber percibido ayudas específicas ni económicas por parte de agencias o entidades para su realización.

ANEXO I: Síntesis de los resultados

CITA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS
Wang et al. ⁽¹⁹⁾	Revisión sistemática	8 ECA.	La crioterapia fue relacionada con menor incidencia de MO grave. No se observó menor duración de las lesiones en comparación a los diferentes grupos control. Dos ECA estudiaron la duración de la utilización de analgésicos, no obteniendo diferencias entre sus grupos.
Gautam et al. ⁽²⁰⁾	ECA	46 pacientes mayores de 60 años, diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, tratados con radioterapia.	La incidencia de MO grave (grados III y IV) fue menor en el grupo láser que en el grupo control (GC), así como su duración (10,5 días en comparación a 16,1 días). La evolución de MO a grados superiores fue más lenta que en el GC. La existencia de puntuaciones altas en cuanto a dolor y dolor severo, fue menor en el grupo de aplicación de TLBI. La duración del dolor intenso (EVA > 7) también lo fue (10 días frente a 16,5 días). El número de personas que requirieron analgésicos opioides fue de un 8,3% en el grupo experimental, frente a un 35,7% en el GC. No se informaron efectos adversos.
Oton-Leite et al. ⁽²¹⁾	ECA	25 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, que reciben quimio y radioterapia.	Puntuaciones menores en las escalas de evaluación de MO de la OMS y del NCI en el grupo de aplicación de TLBI. En la 7ª sesión de tratamiento oncológico, 3 personas del grupo de intervención presentaron MO grado II (25%), frente a 10 del GC (76,9%). En la 21ª sesión, 6 tenían MO grado III (50%) frente a 12 del GC (92,3%). En la evaluación final, 3 presentaron MO grado III (25%), frente a 7 (53,8%), respectivamente. No efectos secundarios significativos.
Dos Reis et al. ⁽²²⁾	ECA	38 pacientes que reciben tratamiento con 5-Fluoracilo y Leucovorina.	Pacientes de ambos grupos desarrollaron lesiones de MO, siendo la incidencia de un 50% en el GC (agua) y de un 30% en el grupo de intervención (infusión). Fueron más leves en el grupo de intervención, no presentando MO de grado II o superior (escala OMS), mientras que en el GC 7 presentaron MO grado III. La presencia de dolor fue superior en este último grupo.
Turkeli et al. ⁽²³⁾	ECA	60 pacientes oncológicos tratados con 5-Fluoracilo.	La presencia de MO de grados I y II fue < en crioterapia, (4/30 pacientes (13,3%), frente a 11/30 pacientes (36,7%) en el grupo control. No hubo presencia de mucositis grado III y IV.
Antunes et al. ⁽²⁴⁾	ECA	94 pacientes diagnosticados de cáncer de nasofaringe, orofaringe e hipofaringe.	3 de un total de 47 pacientes del grupo de aplicación de TLBI presentaron MO grave-severa (grados III – IV en la escala de la OMS), en comparación con 19 de un total de 47 participantes en el grupo sin intervención. Uso de opioides menor en el grupo de intervención que en el GC, 15 pacientes (31,9%) frente a 40 (85,1%), respectivamente.
Gobbo et al. ⁽²⁵⁾	Estudio transversal observacional.	53 pacientes oncológicos con MO tratados con radio y quimioterapia.	Reducción de la MO (escala evaluación OMS) a partir del día 4 de aplicación, así como del dolor (escala EVA) a partir del día 2, con la resolución completa de síntomas el día 21. Reducción en la dimensión de las ulceraciones y el eritema. No presencia de efectos secundarios y buena tolerancia.
Askarifar et al. ⁽²⁶⁾	ECA	29 pacientes con trasplante autólogo de células madre, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, o mieloma múltiple.	No diferencias significativas en la gravedad de la MO entre ambos grupos durante los primeros 7 días. El control realizado en ese día, así como en el control del día 14, mostró una menor gravedad de las lesiones de MO (escala de la OMS), en el grupo de intervención.
Ferreira et al. ⁽²⁷⁾	ECA	35 pacientes con cáncer hematológico en tratamiento para recibir trasplante de células madre hematopoyéticas.	No hubo diferencias significativas entre la incidencia de MO grado II entre ambos grupos, no siendo así en los grados III y IV, donde un total de 11 participantes del grupo control (61,11%) presentaron MO de estos grados, frente a 3 en el grupo de aplicación de TLBI (17,65%). Las puntuaciones de dolor (escala EVA) fueron > en el grupo control, se evitó el dolor severo en uno de cada diez pacientes sometidos a TLBI.
Cho et al. ⁽²⁸⁾	ECA	146 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, en tratamiento con Melfalán.	Presencia de MO grave (grado III o IV) según escala de evaluación de la OMS similar entre ambos grupos. La tasa de MO de cualquier grado no fue mayor en el grupo de aplicación de crioterapia durante 2 horas.

Chen et al. ⁽²⁹⁾	ECA	140 pacientes con mieloma múltiple en tratamiento acondicionador con Melfalán para autotrasplante de células madre hematopoyéticas.	La incidencia de MO fue menor en el grupo de aplicación de crioterapia, 67 de 70 pacientes del grupo control sufrieron MO frente a 50 del grupo de intervención. La media de gravedad también lo fue pese a que 7 personas en ambos grupos sufrieron MO grado IV (escala de evaluación de la OMS), así como la duración de esta, siendo de 7,8 días en el grupo de crioterapia en comparación a 10,1 días en el grupo control. El uso de fármacos opioides fue menor en el grupo de intervención: 18 de 70 pacientes (25,7%) en comparación a 31 de 70 pacientes (44,2%).
Marchesi et al. ⁽³⁰⁾	ECA	72 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple sometidos a autotrasplante de células madre después de melfalán.	La presencia de MO grados III y IV fue < en pacientes con crioterapia oral (5,6% en comparación a un 44,4% en grupo placebo). En términos generales, menor incidencia de todos los grados de MO. Un paciente del grupo experimental precisó administración de opioides, mientras que en el grupo control fueron un total de 12.
Antunes et al. ⁽³¹⁾	ECA	94 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe) en tratamiento con quimio y radioterapia.	El grupo tratado con placebo presentó un 48% de incidencia de MO en los grados 3 y 4 en cuanto que en el grupo tratado con TLBI fue de un 6,3%. El grupo placebo utilizó mayor cantidad de opioides.
Nawi et al. ⁽³²⁾	ECA	80 pacientes con cáncer colorectal en tratamiento con 5-Fluoracilo.	Diferencias en incidencia y gravedad de MO. Grupo de intervención: 11 presentaron MO de grado I según la escala de la OMS, mientras que el resto (29) no presentó. GC: 39 participantes presentaron algún grado de MO, 38 de ellos de grado II o > (6 grado IV, 25 grado III y 7 grado II). En cuanto al dolor asociado, 13 presentaron dolor leve dentro del grupo de intervención. En el GC, 18 y 20 participantes manifestaron dolor moderado y severo respectivamente. Puntuación media de dolor de 0,33 y 2,4 para los grupos del estudio respectivamente.
Carvalho et al. ⁽³³⁾	Revisión sistemática	54 estudios compuestos por ECA y revisiones sistemáticas.	La TLBI utilizada para la prevención y tratamiento de MO derivó en lesiones menos graves (grados I y II) y una duración menor en las clasificadas como graves en comparación a los grupos placebo. Los estudios demostraron efectos analgésicos y antiinflamatorios en la MO. La utilización de crioterapia en prevención fue efectiva en el estudio analizado, reduciéndose el número y gravedad de estas lesiones.
Van Leeuwen et al. ⁽³⁴⁾	Estudio casos y control	20 pacientes con mieloma múltiple, sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.	El grupo de aplicación de crioterapia presentó puntuaciones más bajas en cuanto a MO y dolor en la escala OMNI (Oral Mucositis Nursing Instrument), traduciéndose en una reducción de la gravedad y presencia de MO. No redujo su duración.
González-Arriagada et al. ⁽³⁵⁾	Estudio casos y control	216 pacientes con carcinoma en cabeza y cuello, sometidos a radioterapia.	En referencia a la presencia y gravedad de mucositis oral, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos. Sí se observó que la aparición de MO grave ocurrió una semana antes en el grupo control. Las personas a las que se les aplicó TLBI sufrieron menos interrupciones del tratamiento oncológico a causa de la mucositis oral.
Wilairat et al. ⁽³⁶⁾	Revisión sistemática	29 ECA	La crioterapia destacó como la terapia con mayor probabilidad de prevenir el desarrollo de MO, siendo la única relacionada con una disminución significativa en las lesiones leves y moderadas. También disminuyó la incidencia de MO severa, obteniendo resultados comparables al enjuague bucal con sucralfato. Su utilización fue recomendada en las guías de actuación clínica de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en el Cáncer / Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC / ISOO) para prevenir la MO en pacientes tratados con 5-fluorouracilo y se sugiere su uso en aquellos que reciben dosis altas de melfalán.
Okamoto et al. ⁽³⁷⁾	ECA	72 pacientes con cáncer de esófago, tratados con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo.	Participantes a los que les fue aplicada crioterapia presentaron una incidencia menor de MO independientemente del grado de esta (24,1% frente a un 71,4% en el grupo control). Destacó la incidencia inferior de MO grado III en el grupo de intervención (0% frente a un 28,6% en el grupo control).
Johansson et al. ⁽³⁸⁾	ECA	94 pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.	La eficacia de la aplicación de crioterapia para prevención de MO severa es igual independientemente de que esta dure 2 o 7h. Parte significativa de los pacientes no presentaron MO en ambos grupos (67% en el grupo de 7h y un 46% en el de 2h). En el grupo de 7h, la aparición de MO de grado III - IV fue de 4-5%.

FORMACIÓN DERMATOLÓGICA

			No hubo diferencias importantes entre ambos grupos en referencia a necesidad de analgésicos.
Anschau et al. ⁽³⁹⁾	Revisión sistemática	5 ECA	Los pacientes adultos sometidos a terapia oncológica obtienen beneficio al utilizar la TLBI en el tratamiento de la MO, mejorando la MO grave. Reducción en el tiempo de resolución de esta. En los estudios no hubo efectos adversos ni secundarios derivados de su utilización.
Marín-Conde et al. ⁽⁴⁰⁾	ECA	26 pacientes con carcinomas primarios de células escamosas en cavidad oral y orofaríngea. Tratamiento con quimio y/o radioterapia.	En la 5ª semana de tratamiento oncológico el 72,2% de los pacientes del grupo intervención presentaban mucosa normal, mientras que en el GC el 40% presentaba MO grado II. En la semana 7 el 33.3% de los pacientes del GC presentó mucositis grave, aumentando a un 46.2% en la semana 8, mientras que durante estas semanas no hubieron casos de mucositis grado 3 en el grupo de estudio. No se hallaron diferencias en cuanto a aparición de efectos secundarios, eventos adversos y tolerancia.
Pinheiro et al. ⁽⁴¹⁾	Estudio casos y control.	31 pacientes oncológicos.	Se produjo reducción en el grado de MO tanto tras la aplicación de la TLBI sola, y de terapia fotodinámica. Ambos tratamientos fueron beneficiosos produciendo alivio del dolor y menor dificultad al tragar. No hubieron efectos adversos en ninguna de las dos terapias.
Correa et al. ⁽⁴²⁾	Revisión sistemática	36 artículos.	Fue recomendada la aplicación de crioterapia durante 30 minutos para prevenir la aparición de MO en pacientes en tratamiento con 5-fluoracilo. Se pasó de sugerencia a recomendación en la utilización de crioterapia como terapia preventiva en pacientes que reciben dosis altas de melfalán como acondicionamiento.
Marques et al. ⁽⁴³⁾	ECA	56 pacientes oncológicos.	Reducción en la gravedad de MO tras el tratamiento con TLBI y del tratamiento combinado de esta con terapia fotodinámica, sin diferencia importante de resultados entre ambas opciones. La TLBI con fotodinámica resolvió en menor tiempo las lesiones orales (TLBI 15 días, combinada 11 días). No hubieron efectos adversos.
Lu et al. ⁽⁴⁴⁾	ECA	145 en tratamiento con Busulfán, Ciclofosfami-da y Citarabina, para trasplante alogénico de cél. madre hematopoyé-ticas.	Reducción en cuanto a la incidencia y gravedad de MO evaluada con los criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC) en los pacientes que aplicaban crioterapia durante toda o la segunda parte de administración de quimioterapia. La crioterapia utilizada de forma rutinaria y diaria podía aumentar esta incidencia o duración de las lesiones.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011
2. OMS [sede web]: Geneve (suiza) who.int. Cáncer. 2017
3. Instituto del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Cancer.gov. 1980.
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Sistema. Prevención [Internet]. Seom.org. 2018
5. Muñoz A, Mañé JM, Viteri A, Barceló R. Introducción al tratamiento oncológico: indicaciones e intención de los tratamientos. Gac Médica Bilbao. 2003;100(4):133–8.
6. Molina-Giraldo SM, Estupiñán G, René J. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. Medica UPB. 2010;29:135–43.
7. 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. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016;73(6):457–66.
8. Ocampo-García KG, Barrera-Franco JL, Dolores-Velázquez R, Díaz-Villafañá AL. Efectos progresivos de la radioterapia en cavidad oral de pacientes oncológicos. Revista Científica Odontológica. 2016;12(2):15–23.
9. Vallecillos I, Martínez M.T, Nonalaya C.B. Programa piloto de prevención de lesiones orales en pacientes oncológicas mayores de 65 años. Salud alimentación y sexualidad en el envejecimiento. 2015;1:257–63.
10. Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. Av Odontoestomatol [Internet]. 2016; 32(6):291-300.
11. Jacobo M, Ochoa-Vigo K. Influencia de una intervención educativa en el conocimiento sobre la prevención de mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia. Revista Medica Herediana. 2013;24(4):281-86.

12. Pachón JI, Pereira JC, Osorio GG, Irlés JR, Serrano PA, Quintana B, ... & García PL. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. *Nutricion hospitalaria*. 2018;35(2): 428-33.
13. López Castaño F, Oñate Sánchez RE, Roldán Chicano R, Cabrerizo Merino M. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento onco-hematológico mediante distintas escalas: Revisión. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2005;10(5): 412-21.
14. Tejada Domínguez FJ, Ruiz Domínguez MR. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enferm. glob.* [Internet]. 2010;(18):0-0.
15. Alonso P, Basté M, Creus M, Del Pino B, Gomez C, Gomez A, Gorgas M, Muro N, Pellicer M, Sotoca J, Trullas M, Valles R. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hospitalaria*. 2001;23:139-149.
16. Bartolomé-Alonso A, Pardal-Refoyo JL. Revisión sobre prevención y tratamiento de la mucositis oral en cáncer de cabeza y cuello. *Rev ORL*. 2019;10(4):269.
17. Cuevas-González MV, Echevarría-y-Pérez E, Díaz-Aguirre CM, Cuevas-González JC. Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos: Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2015;9(2):289-94.
18. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2011;139(3):373-81.
19. Wang L, Gu Z, Zhai R, Zhao S, Luo L, Li D, et al. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(5).
20. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *J Photochem Photobiol B*. 2015;144:51-6.
21. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. 2015;47(4):296-305.
22. dos Reis PED, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT de S, Leite AF, Manzi N de M. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(10):4393-8.
23. Turkeli M, Aldemir MN, Bingol F, Dogan C, Kara A. A morphometric study of the protective effect of cryotherapy on oral mucositis in cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Biotechnic & Histochemistry*. 2016;91(7):465-71.
24. Antunes HS, Schluckebier LF, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, et al. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLL) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncol*. 2016;52:85-90.
25. Gobbo M, Ottaviani G, Rupel K, Ciriello F, Beorchia A, Di Lenarda R, et al. Same strategy for pitfalls of radiotherapy in different anatomical districts. *Lasers Med Sci*. 2016;31(3):471-9.
26. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The effects of oral cryotherapy on chemotherapy-induced oral mucositis in patients undergoing autologous transplantation of blood stem cells: a clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(4).
27. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(3):1035-42.
28. Cho YK, Sborov DW, Lamprecht M, Li J, Wang J, Hade EM, et al. Associations of high-dose melphalan pharmacokinetics and outcomes in the setting of a randomized cryotherapy trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):511-9.
29. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(2):116-20.
30. Marchesi F, Tendas A, Giannarelli D, Viggiani C, Gumenyuk S, Renzi D, et al. Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(1):154-6.
31. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, de Assis Ramos G, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and

- neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol.* 2017;71:11–5.
32. Nawi RIM, Chui PL, Ishak WZW, Chan CMH. Oral cryotherapy: Prevention of oral mucositis and pain among patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2018;22(5):555–60.
 33. Carvalho CG, Medeiros-Filho JB, Ferreira MC. Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. *Supportive Care in Cancer.* 2018;26(8):2651–61.
 34. van Leeuwen SJM, Proctor GB, Potting CMJ, ten Hoopen S, van Groningen LFJ, Bronkhorst EM, et al. Early salivary changes in multiple myeloma patients undergoing autologous HSCT. *Oral Diseases.* 2018;24(6), 972-82.
 35. González-Arriagada WA, Ramos LMA, Andrade MAC, Lopes MA. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(2):117–22.
 36. Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, Kaewthong J, Ruankon S, Subthaweesin C, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2018:1-8.
 37. Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai S, Nakanuma S, Kinoshita J, et al. Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer. *Esophagus.* 2019;16(2):207–13.
 38. Johansson J-E, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist U-H, Hasséus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Bone marrow transplantation.* 2019;54(9):1482–8.
 39. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, Stein AT. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2019;1–10.
 40. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(7):917–23.
 41. Pinheiro SL, Bonadiman AC, Borges Lemos ALDA, Annicchino BM, Segatti B, Pucca DS, et al. Photobiomodulation therapy in cancer patients with mucositis: A clinical evaluation. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(3):142–50.
 42. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi CL, Mori T, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer.* 2019:1 - 8.
 43. Marques ECP, Lopes FP, Nascimento IC, Morelli J, Pereira MV, Meiken VMM, et al. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;29(101621):101621
 44. Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, et al. Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Supportive Care in Cancer.* 2020;28(4):1747–54.