



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

**Efecto de la crioterapia
sobre la mucositis oral en
pacientes en tratamiento de
quimioterapia y radioterapia**

Alumno/a: **Prados Lacalle, Marcos**

Tutor/a: Prof. D. Francisco Pedro García Fernández
Dpto.: Enfermería

Junio, 2016



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

Efecto de la crioterapia sobre la mucositis oral en pacientes en tratamiento de quimioterapia y radioterapia

Alumno/a: Prados Lacalle, Marcos

Tutor/a: Prof. D. Francisco Pedro García Fernández
Dpto.: Enfermería

Firma:

Junio, 2016

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar quisiera agradecer al profesor D. Francisco Pedro García por su excelente labor como tutor de este Trabajo Fin de Grado. Su labor ha sido muy importante, sobre todo teniendo en cuenta la tardanza en comenzar debido al cambio de tutor. Los conocimientos que me ha impartido han sido imprescindibles para realizar este trabajo.

También quisiera agradecer al equipo de enfermería de la unidad de Oncología del Hospital Médico-Quirúrgico de Jaén, que, aunque ellos no han sido conscientes, me han dado la idea sobre la que realizar este TFG.

A todos ellos mi más sentido agradecimiento.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	6
PALABRAS CLAVE:	6
ABSTRACT	7
KEY WORDS	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. OBJETIVO.....	15
3. METODOLOGÍA.....	15
3.1. Tipo de estudio	15
3.2. Base de Datos	15
3.3. Criterios de búsqueda.....	15
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	17
3.5 Criterios de calidad metodológica	17
3.6 Datos a considerar	17
3.7. Método de agregación de datos.....	18
3.8. Aspectos Éticos	19

4. RESULTADOS	19
4.1. Descripción general de los resultados de búsqueda.....	19
4.2 Artículos obtenidos.....	21
4.3 Todos los estudios	24
4.3.1 Puntuación media de mucositis oral	26
4.3.2 Incidencia de mucositis oral	27
4.3.3 Incidencia de severidad de mucositis oral	28
4.3.4 Duración media de mucositis oral.....	28
4.3.5 Tolerancia a la crioterapia	30
4.4 Estudios basados en 5-Fluoracilo:	30
4.4.1 Puntuación media de mucositis oral	31
4.4.2 Incidencia de mucositis oral	32
4.4.3 Incidencia de severidad de mucositis oral	33
4.4.4 Duración media de mucositis oral.....	33
4.5 Estudios basados en trasplante de células madre	34
4.5.1 Puntuación media de mucositis oral	35
4.5.2 Incidencia de mucositis oral	35
4.5.3 Incidencia de severidad la mucositis oral	36
4.5.4 Duración de mucositis oral	36
4.6. Análisis de los estudios mediante “Sign Test”	37
4.7 Otras consideraciones	38
5. DISCUSIÓN.....	39
5.1 Sobre la totalidad de los estudios	39
5.2 Para los estudios basados en 5-Fluoracilo	41
5.3 Para los estudios basados en trasplante de células madre	41
6. CONCLUSION.....	42
7. REFERENCIAS BLIBLIOGRÁFICAS	42
8. ANEXOS.....	47
Puntuación CASPe de los artículos estudiados	47

Índice de Abreviaturas

- **5-FU:** 5-Fluoracilo
- **cGy:** Centigray
- **ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **MO:** Mucositis Oral
- **OAG:** Oral Assessment Guide
- **OMAS:** Oral Mucositis Assessment Score
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- **WCCRN:** Western Consortium Cancer Nursing Research

Índice de Tablas

Tabla 1: Ejemplos de agentes citostáticos que provocan MO según su categoría, Traducida del trabajo de Wong ¹⁴ , a su vez basadas en la información de los estudios de Köstler et al. ¹² y Saadeh. ¹³	10
Tabla 2: Etiología de las diferentes fases del desarrollo de la MO . Traducion e interpretación propia del trabajo de Wojtaszek ¹⁰	11
Tabla 3: Escala de MO de la OMS ¹⁸ . Traducción propia.	12
Tabla 4: Resumen de la búsqueda (bases de datos, cadenas de búsqueda y filtros)	16
Tabla 5: Tabla de características de todos estudios seleccionados	23
Tabla 6: Resultados de los estudios basados en la puntuación media.....	26
Tabla 7: Resultados de los estudios en base al porcentaje de incidencia de aparición de MO.....	27
Tabla 8: Resultados de los estudios en función al grado de severidad de la MO	28
Tabla 9: Resultados de los días de duración media de MO.....	29

Tabla 10: Resultados de puntuación media de MO para estudios basados en el 5-FU	32
Tabla 11: Resultados de la incidencia de MO para estudios basados en 5-FU	32
Tabla 12: Resultados de la incidencia de severidad de MO para estudios basados en 5-FU.....	33
Tabla 13: Resultados de días de media de MO para estudios basados en 5-FU	33
Tabla 14: Resultados de la puntuación media de MO para estudios basados en trasplante de células madre.....	35
Tabla 15: Resultados de incidencia de MO para estudios basados en trasplante de células madre	35
Tabla 16: Resultados de incidencia de severidad de la MO para estudios basados en trasplante de células madre.....	36
Tabla 17: Resultados de los días de duración media de MO.....	36
Tabla 18: Resultados para el análisis del efecto de la crioterapia sobre la MO.	37

Índice de Figuras

Figura 1: Fases de desarrollo de la MO. Traducida del trabajo de McGowan ¹⁵	11
Figura 2: Diagrama de flujo de la estrategia de selección de artículos.....	20

RESUMEN

Objetivo. En esta revisión se intentó comprobar un efecto positivo de la crioterapia como variable de exposición en la mucositis oral que aparece como consecuencia de los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia en pacientes oncológicos.

Metodología. Se llevó a cabo una revisión sistemática en base a 14 estudios originales obtenidos de la búsqueda en diversas bases de datos (Pubmed, Scopus, Cinhal, Cochrane, TripDatabase y Cuiden), con una cadena de búsqueda y unos filtros acordes a cada una de éstas bases. Además se realizó una búsqueda inversa a través de los resultados obtenidos. Fueron aplicados criterios de inclusión, exclusión y de calidad metodológica. El análisis fue llevado a cabo mediante recuento de votos para cada una variables dadas por los estudios (puntuación media, incidencia, severidad y duración media de la mucositis oral), y en función de las condiciones del paciente (tratamiento con 5-Fluoracilo y mieloablativo); y para determinar el efecto general de la crioterapia fue llevado a cabo el “Sign Test”.

Resultados. Se obtuvieron 14 resultados de los cuales 11 fueron útiles analizar los datos. Los 3 restantes fueron revisados narrativamente. Se encontraron que 4 de 5 artículos evidencian una reducción en las variables de la puntuación media, severidad y duración media de la mucositis oral para el grupo experimental con respecto al grupo control; 3 de 4 lo hacen para una reducción de la incidencia. Analizando detalladamente los resultados en función del tratamiento principal del paciente, para el 5-Fluoracilo se encontraron también que la mayoría de estudios encuentran una mejoría de éstas condiciones, no siendo así el caso para pacientes con tratamiento mieloablativo previo al trasplante de médula ósea. A la hora de considerar los efectos positivos generales de la crioterapia para la prevención de la mucositis oral, el “Sign Test” aporta un valor de $P=0,022$; dando por tanto un resultado positivo estadísticamente significativo. **Conclusión.** La crioterapia parece ser determinante en la prevención de MO como variable de exposición en pacientes sometidos a quimioterapia; y aunque ésta parece serla en el tratamiento de 5-FU, no parece determinante el tratamiento mieloablativo previo al trasplante de médula ósea. Sin embargo, es necesaria una mayor cantidad de estudios con una mayor muestra para una mejor evidencia.

PALABRAS CLAVE:

Mucositis oral, crioterapia, quimioterapia, radioterapia, oncología.

ABSTRACT

Effects of cryotherapy in patients with oral mucositis undergoing chemotherapy and radiotherapy. Aim. This review tries to demonstrate a positive effect of cryotherapy in oral mucositis that appears in oncologic patients who are treated with chemotherapy and/or radiotherapy treatments. **Design.** A systematic review has been carried out based on 14 original studies that were obtained by searching several databases such as *Pubmed, Scopus, Cinhal, Cochrane, TripDatabase and Cuiden*. In order to confirm these data, a reverse search has been done with the obtained results. Inclusion, exclusion and methodological quality criteria were applied. Analysis was executed using recount for each study variable (oral mucositis average score, incidence, severity and average life), and the patient condition (5-Fluoracil or myeloablative treatment); In addition, “Sign Test” was carried out in order to check cryotherapy general effect. **Results.** 14 results were obtained, 11 of them were useful to do a data analysis. The remaining 3 were narratively analyzed. As a result: 4 of 5 articles reveal a reduction in oral mucositis average score, severity and average duration in the experimental group compared to the control group; 3 of 4 articles showed a incidence reduction. Having a deep analysis of the results according to the main treatment of the patient reveals that mostly studies found better conditions in 5-Fluoracil treatment. However, it is not applicable for myeloablative treatment before stem cell trasplantation. “Sign Test” show a $p\text{-value}=0,022$ that means finally a positive effect of cryotherapy and a statistically significant point. **Conclusion.** Cryotherapy seems to be determinant in oral mucositis prevention as exposure variable in patients treated by chemotherapy, although it doesn't seem for myeloablative treatments before stem cell transplant. Nonetheless, more studies with several samples are necessary for a better evidence.

KEY WORDS

Oral mucositis, cryotherapy, chemotherapy, radiotherapy, oncology.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cáncer es una de las mayores epidemias a nivel mundial, y concretamente, en países desarrollados. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012 se desarrollaron 14 millones de nuevos casos de cáncer y 8,2 millones de muertes vinculadas al cáncer en todo el mundo¹.

Únicamente en España la incidencia del cáncer en 2012 fue 215,5 casos por 100.000 habitantes (215.534 nuevos casos en total) y una mortalidad de 98,1 por cada 100.000 habitantes (102.762 fallecimientos en total), según los datos aportados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Gracias a los datos aportados por esta sociedad, también sabemos que dos tercios de estos nuevos casos se producen en mayores de 65 años². Este dato es importante, puesto que si atendemos a datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), ya que la población residente mayor de 65 años se verá en aumento durante los próximos años³, y consecuentemente, la incidencia de cáncer en España crecerá considerablemente.

Todo esto hace que el cáncer sea un problema de prioridad para todos los profesionales de la salud en España, actualmente y en el futuro. Por tanto, todo lo relacionado con esta enfermedad es motivo de interés para ser estudiado.

Los tumores malignos mayormente diagnosticados en hombres fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado; mientras que el cáncer de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago fueron los de mayor incidencia en la mujer según datos del 2012¹.

Afortunadamente, existen tratamientos que han demostrado científicamente su eficacia, y por tanto, podemos hoy en día hacer frente a ésta enfermedad. Aparte de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia o ambos combinados son tratamientos frecuentemente utilizados para combatir ésta enfermedad, aunque se destacan también por la alta toxicidad que éste produce sobre los tejidos de órganos y sistemas del cuerpo humano.

Ésta toxicidad se produce como consecuencia del daño a células en división. Esto conlleva a que los tejidos más vulnerables sean aquellos en los que el ciclo celular es más corto y que por ello se dividen más frecuentemente. La médula ósea, los folículos del cabello y el epitelio gastrointestinal son claros ejemplos de tejidos con éste tipo de células.

Esta severidad implica que los efectos adversos vayan de muy leves a letales, hasta el punto de que a veces implica la disminución de la dosis o incluso la interrupción del tratamiento.

Algunos ejemplos de efectos adversos que podemos encontrar secundariamente a los tratamientos antineoplásicos pueden ser: náuseas y vómitos, diarrea, toxicidad de órganos y tejidos (neuronas, hígado, riñón, corazón, pulmones o piel), infertilidad, mielosupresión o mucositis oral⁴. Esta revisión va a abordar éste último efecto, la mucositis oral, también conocida como estomatitis.

La mucositis oral (o estomatitis) se trata de la inflamación de la mucosa oral y es una condición iatrogénica a consecuencia de tratamientos antineoplásicos, que aparece como eritemas inflamatorios en la superficie de boca y labios, en la superficie ventral de la lengua y en el velo del paladar⁵. La severidad de ésta puede abarcar desde un eritema localizado a eritema generalizado, incluso llegando a una grave ulceración y hemorragia⁶.

Los pacientes describen esta condición con sensación de ardor, haciéndolos hipersensibles a la comida. A medida que la enfermedad empeora, se hace difícil la masticación, deglución y el habla⁷. En los casos más extremos puede afectar a las vías respiratorias, provocando anoxia que produce lesión cerebral, llegando incluso hasta la muerte⁸.

Durante el tratamiento quimioterapéutico, la mucositis oral (MO) aparece en un porcentaje alrededor del 40%, que puede llegar hasta el 50 % de los casos cuando se cumplen protocolos de quimioterapia de alta dosis⁹, llegando incluso al 80% en pacientes con tratamiento mielablato asociada al trasplante de médula ósea¹⁰. Éste porcentaje oscila entre el 90 y 100% cuando se recibe radioterapia sobre la cavidad oral, sobre todo si ésta se da a dosis superiores de 4000 – 6000 centiGray (cGy)¹¹.

Los productos citostáticos que influyen en la aparición de MO son muchos y muy variados. En la tabla que a continuación se muestra (tabla 1) podemos observar un resumen de los agentes quimioterápicos a los que están asociados la aparición de MO en función del grupo citostático al que pertenecen¹²⁻¹⁴.

Tabla 1:

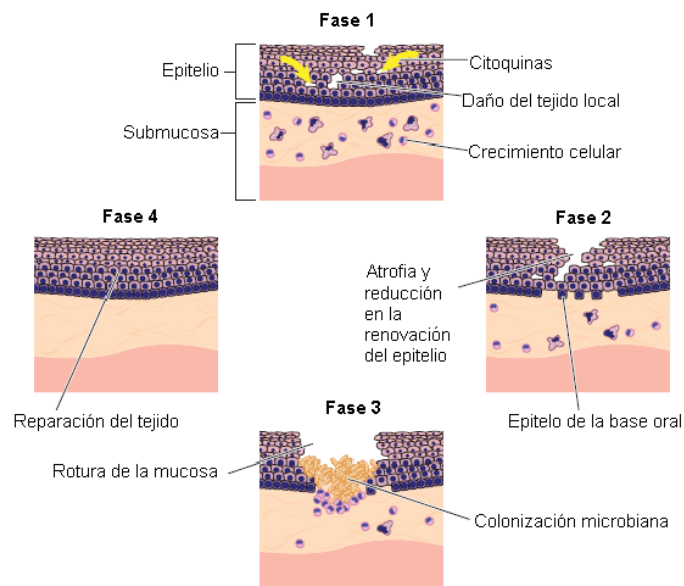
Categoría	Fármacos
Agentes Anquilantes	Busulfán, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbacina, estramustina, ifosfamida, lomustina, mecloreraamina, melfalán, oxaliplatino, procarbaccina y tiotepa
Antraciclínas	Daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina y mitoxantrona
Antimetabolitos	Capecitabina, citarabina, floxuridina, 5-fluorouracilo, hidroxiurea, 6-mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed y 6-tioguanina
Antibióticos antitumorales	Actinomicina-D, amsacarina, bleomicina, mitramicina, mitomicina y plicamicina
Productos Naturales	Etopósido, irinotecán y estreptozotocina
Taxanos	Docetaxel y paclitaxel
Alcaloides de la vinca	Vinblastina, vincristina, vindesina, and vinorelbina
Otros	Carboplatino, fludarabina, gemcitabina, interferones, interleucina-2, mitotane y topotecán

Ejemplos de agentes citostáticos que provocan MO según su categoría, Traducida del trabajo de Wong¹⁴, a su vez basadas en la información de los estudios de Köstler et al.¹² y Saadeh.¹³

La mucosa oral está compuesta de epitelio escamoso no queratinizado que se regenera cada 10-14 días¹⁰. La quimioterapia y radioterapia actúa afectando a células de rápida división, por lo tanto actúa sobre la mucosa oral a nivel celular, interfiriendo en la síntesis de ADN, ARN y proteínas en la división celular⁵. La radioterapia además agrava este problema, puesto que afecta a la producción de saliva, inhibiéndola, perdiendo así el efecto protector de ésta⁴.

La mucositis aparece aproximadamente a los 10-14 días tras la sesión de quimioterapia¹⁰ y su desarrollo se divide en 4 fases que aparecen ilustradas en la siguiente dibujo¹⁵ (ver figura 1): y definidas en la posterior tabla (ver tabla 2)¹⁰.

Figura 1:



Fases de desarrollo de la MO.
Traducida del trabajo de McGowan.¹⁵

Tabla 2:

Fase	Etiología
Fase 1: Inflamatoria	Liberación de citoquinas del tejido epitelial provocando daño en el tejido local. Se puede apreciar el crecimiento celular
Fase 2: Epitelial	El ciclo celular de la quimioterapia están activas en la fase S, afectando así a la división de las células del epitelio basal, haciendo que se reduzca la renovación del tejido epitelial, atrofia, ulceración y consecuentemente la posterior colonización por bacterias
Fase 3: Ulcerativo/ Microbiano	Rotura de las barreras de la mucosa como principal sintomatología de ésta fase. Secundariamente, se sucede la colonización microbiana de estas lesiones y la estimulación de tejidos circundantes que produce la liberación adicional de citoquinas, aumentando el riesgo de infecciones secundarias. El riesgo de colonización microbiana es mayor cuando el número de glóbulos blancos es menor.
Fase 4: Curativa	Hay reparación en el tejido como resultado de la renovación de células epiteliales, además de la proliferación y diferenciación y la normalización del recuento de células de la sangre periférica.

Etiología de las diferentes fases del desarrollo de la MO. Traducción e interpretación propia del trabajo de Wojtaszek¹⁰.

La colonización microbiana en las ulceraciones pueden dar lugar a infecciones, que puede ser de tipo fúngico, por la especie *Cándida Albicans*⁹; de tipo bacteriano, como pueden ser por *Staphylococcus* y *Streptococcus* gram negativos, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*⁹; y de tipo vírico, como por ejemplo por virus de la varicela zoster o citomegalovirus¹⁶.

Debido a la necesidad de estudio de la MO, varias organizaciones han propuesto escalas que faciliten y mejoren el estudio y el tratamiento de esta condición. Asociaciones como la OMS, National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) o Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) han propuesto sus propias escalas¹⁷. Sin embargo, todas ellas coinciden en una escala del 0-4 cuyas definiciones son muy similares, pero vienen a considerar lo mismo para cada grado de la escala.

A continuación se muestra en la siguiente tabla (Tabla 3) la escala de grado de MO de la Organización Mundial de la Salud¹⁸. Su inclusión en este trabajo es debido al extenso uso que la literatura hace de ella.

Tabla 3.

Grado	Presentación clínica
0	Normal
1	Dolor sin o con eritema
2	Ulceración y eritema
3	Ulceración y eritema extenso, el paciente no tolera comida solida
4	Mucositis cuya severidad no hace posible la alimentación

Escala de MO de la OMS¹⁸. Traducción propia.

Como podemos observar, ésta escala no solo hace uso de una sintomatología clínica, sino que además hace referencia a la funcionalidad de la boca con respecto a éstos síntomas en lo que respecta a una función vital y una necesidad básica tan importante para el paciente como es la alimentación⁵.

Es necesario también destacar la inclusión de un grado más a sus escalas por parte de otras organizaciones. Un quinto grado definido por la muerte del paciente relacionada por la toxicidad de la MO⁸.

Ante la imposibilidad de impedir que el tratamiento para el cáncer no afecte a la mucosa oral, evitando así el desarrollo de MO⁴, diversos y alternativos tratamientos han sido considerados, estudiados e implementados con tal de ejercer

un efecto preventivo sobre el desarrollo de MO o estomatitis en los pacientes oncológicos sometidos a fármacos quimioterapéuticos y radioterapia. Sin embargo, no todos cumplen esta función con la misma efectividad.

Uno de los tratamientos dados son los protocolos de limpieza oral básicas, aunque su eficacia no está aún demostrada¹⁹.

Otro tratamiento tratado es el lavado con enjuagues de clorhexidina. Pero cabe señalar que éste conlleva algunos efectos adversos, como es la decoloración de piezas dentales y lengua o la pérdida de epitelio de la mucosa oral, además de que provoca sensación de ardor y mal sabor; y aunque a pesar de poseer efectos antisépticos y prevenir la formación de agentes microbianos en la cavidad bucal²⁰ no se ha comprobado su efectividad²¹.

También se ha probado a tratar éste problema con agentes citoprotectores, como la amifostina, el sucralfato y la glutamina; aunque no solo hay carencias de efectividad frente a la MO²², sino que además se han descrito posibilidades de aumentar el riesgo de que el tumor vuelva a aparecer para éste último fármaco²³.

Si atendemos a posibles tratamientos que tengan efectos físicos para la prevención y tratamiento de MO y que eviten así el uso de fármacos, tenemos la terapia de laser como alternativa de tratamiento. Ésta se lleva a cabo por que produce bio-estimulación del tejido y tiene efecto antiinflamatorio y analgésico²⁴.

Sin embargo, hay otro tratamiento que tiene un efecto físico sobre la mucosa oral, que es económico y fácil de aplicar: la crioterapia.

La crioterapia se lleva a cabo mediante la colocación de trozos de hielo sobre la cavidad oral, con una duración variable, y en el periodo de tratamiento de quimioterapia o radioterapia.

Su capacidad de acción se basa al frío que ejerce el hielo sobre el tejido de la mucosa oral, provocando vasoconstricción. Esta vasoconstricción hace que baje el flujo sanguíneo en la mucosa oral, por lo tanto, se reduce considerablemente la cantidad de medicación citotóxica que llega a las células²⁵.

De esta manera, y en base a todo lo descrito anteriormente, podemos considerar la crioterapia como una forma efectiva de prevención de mucositis, puesto que al reducir el flujo de sangre en la mucosa oral, evitando el paso del citostático sobre la mucosa oral, formada por células de rápida división, permitiendo así éste no interfiera en el proceso de división.

De ésta manera, el tejido epitelial podría renovarse y no se produciría la atrofia y la formación de úlceras en este tejido¹⁴, evitando, por tanto, la colonización de bacterias, hongos y virus dentro de éstas^{9, 16}.

La disgeusia, deshidratación y malnutrición provocados por el dolor y malestar a la hora de beber e ingerir alimentos (que incluso puede llegar a la muerte)⁷ que provoca ésta enfermedad hace necesario el volver resaltar la importancia sobre la prevención de la enfermedad micótica oral, que ya que se ahorrarían elevados precios que supondrían la inducción del alimento, la interrupción del tratamiento antineoplásico o la prescripción de fármacos²⁶.

Por tanto, la crioterapia supondría una ventaja respecto al coste, no solo con respecto a otros tratamientos, si no por el ahorro que supondría el tratamiento de los problemas derivados de la MO.

Además debemos tener en cuenta, tal y como hemos descrito al principio de ésta apartado, la elevada incidencia de cáncer en nuestro país, así como el envejecimiento progresivo de la población que hace que la incidencia de esta enfermedad esté en crecimiento^{2,3}.

Todos éstos puntos expuestos hacen que la crioterapia sea una intervención de interés en el que la enfermería tiene un gran protagonismo como profesionales de la salud, por el desempeño de ésta profesión en la prevención y promoción en los cuidados de la salud y por abordar una enfermedad que supone un problema agregado al que, ya de hecho, padece el propio paciente, haciendo así menos complicada una condición tan enigmática como es el cáncer.

Es por ello que esta revisión se dedica a abordar la eficacia de la crioterapia en cuanto a la prevención de la MO en pacientes oncológicos mediante el análisis de estudios.

2. OBJETIVO

La finalidad de esta revisión fue estudiar si la crioterapia es determinante en la prevención de MO como variable de exposición en los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

Se ha realizado una revisión sistemática para resumir y sintetizar la información obtenida de los estudios hallados.

3.2. Base de Datos

Para este estudio se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ciencias de la salud, concretamente en:

- Pubmed
- Cinhal
- Lilacs
- Cuiden
- PsycINFO
- Enfispo
- Scopus
- TripDatabase
- Cochrane

3.3. Criterios de búsqueda

La búsqueda fue llevada cabo desde el inicio de la indexación de cada base de datos hasta abril de 2016, utilizando las bases de datos, cadena de búsqueda y filtros que se muestran a continuación (Tabla 4).

Tabla 4:

Base de Datos	Cadena de Búsqueda	Filtros
PUBMED	(Chemotherapy[tiab] OR (radiotherapy[mh] OR radiotherap*[tiab])) AND (cryotherapy[mh] OR cryotherap*[tiab] OR cold therap*[tiab]) AND (mucositis[mh] OR mucositi*[tiab])	Título y resumen (Title and abstract).
CINAHL	(AB Chemotherapy OR (MH radiotherapy OR AB radiotherap*)) AND (MH cryotherapy OR AB cryotherap* OR AB cold therap*) AND (MH mucositis OR AB mucositi*)	Resumen (Abstract).
LILACS	mucositis crioterapia	
CUIDEN	("mucositis")AND("crioterapia")	
PSYCINFO	(AB Chemotherapy OR (MH radiotherapy OR AB radiotherap*)) AND (MH cryotherapy OR AB cryotherap* OR AB cold therap*) AND (MH mucositis OR AB mucositi*)	Resumen (Abstract).
ENFISPO	Mucositis AND crioterapia	
SCOPUS	radiotherapy OR chemotherapy AND mucositis AND cryotherapy	Article title, abstract, keywords Limit to: article
TRIPDATABASE	(title:radiotherapy OR chemotherapy)(title:cryotherapy)(title:mucositis)	Primary research
COCHRANE	((RADIOTHERAPY OR CHEMOTHERAPY) AND MUCOSITIS AND CRYOTHERAPY):TA	Título y resumen

Resumen de la búsqueda (bases de datos, cadenas de búsqueda y filtros).

También se ha llevado a cabo una búsqueda inversa, posterior al análisis de los resultados obtenidos, en el mes de abril de 2016 a través de los artículos seleccionados.

3.4. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión que se han usado para seleccionar los estudios en esta revisión han sido:

- (1) Artículos originales
- (2) Artículos que midiesen y relacionasen estadísticamente el efecto de la crioterapia sobre la MO, ya sea en prevención o tratamiento.
- (3) Estudios en pacientes oncológicos que reciban tratamiento de quimioterapia o radioterapia
- (4) Estudios realizados en humanos, tanto en niños como en adultos;
- (5) Estudios de tipo longitudinal prospectivos, analítico o experimental
- (6) Publicados en inglés, portugués o castellano

En esta revisión han sido excluidos:

- (i) estudios experimentales en fase I o fase II;
- (ii) Literatura gris (abstract de conferencias, cartas al director, editoriales u otros).
- (iii) Estudios sobre tratamiento de mucositis no oral.

3.5 Criterios de calidad metodológica

La calidad metodológica ha sido medida mediante la herramienta de lectura crítica Critical Appraisal Skill Programme (CASP) en su versión castellana²⁷ para los estudios de tipo experimental excluyéndose del estudio aquellos estudios que obtuvieron una puntuación menor o igual a 4.

3.6 Datos a considerar

Los datos extraídos de cada artículo en esta revisión han sido:

- Autor y año
- País
- Centro
- Tipo de estudio
- Tamaño de la muestra
- Tratamiento antineoplásico

- Duración y características de la crioterapia
- Intervención considerada para el grupo control
- Resultados del estudio (efectividad de la crioterapia con respecto a: puntuación media, incidencia, intensidad, duración de mucositis y tolerancia a la crioterapia)

3.7. Método de agregación de datos

Primeramente, hemos empleado el método del recuento de votos entre los artículos finalmente seleccionados, consistente en ver el número de estudios que presentan asociación positiva, negativa y/o ausencia de asociación entre las variables de interés²⁸, siendo la asociación positiva la confirmación en el estudio de una disminución de la puntuación media, la incidencia, la incidencia de severidad y la duración media de MO del grupo que recibe crioterapia sobre el grupo control.

Posteriormente se ha procedido al método de análisis denominado “Sign Test”²⁹ (que podría ser traducido como “Test de Signo” en español) para valorar el sentido positivo sobre la MO como conclusión de cada estudio. Éste test nos sirve para determinar si el número de estudios que informan de un determinado sentido (ya sea positivo o negativo) en la relación estudiada, es significativamente superior al número de los que informaban del sentido contrario. Esto que viene a significar que este test nos permite comprobar que el número de estudios con un resultado determinado, es significativamente superior que el resultado contrario, es decir, es mayor que el esperado por azar.

Para ello, la hipótesis nula es puesta a prueba, por lo que un número de estudios con un efecto determinado, es igual a un número de estudios con el efecto contrario, es decir, se intenta demostrar que la probabilidad de que aparezca un determinado efecto es 0,5. Para llevarlo a cabo, se identifican el número de estudios con efecto positivo y el número de estudios con efecto negativo o nulo, sin tener en cuenta la significación estadística ni el tamaño del efecto, de manera que existirá una cantidad mayor (M) y otra menor (m), independientemente del tipo de efecto (positivo o negativo). A continuación, se calcula la probabilidad asociada de que existan, al menos, m estudios, y la probabilidad de que existan M o más estudios, en una distribución binomial $B(n, 0,5)$, donde n es el número total de estudios. Al sumar las dos probabilidades, obtenemos pues el valor de p, es decir, la probabilidad de error al rechazar la hipótesis nula de igualdad de efectos, que sería interpretada de la siguiente forma²⁹:

- $p < 0,05$ M es significativamente mayor que m ($M > m$).
- $p \geq 0,05$ M es igual a m ($M = m$).

3.8. Aspectos Éticos

No existe conflicto de interés por parte del revisor. Como se trata de una revisión sistemática no precisa de ningún otro tipo de consideración ética.

4. RESULTADOS

4.1. Descripción general de los resultados de búsqueda

Con las cadenas de búsqueda fijadas en la metodología, se ha procedido a realizar la búsqueda obteniéndose los siguientes resultados:

- PUBMED: 64 resultados
- SCOPUS: 47 resultados
- CINHALL: 26 resultados
- COCHRANE: 22 resultados
- LILACS: 8 resultados
- TRIPDATABASE: 3 resultados
- CUIDEN: 2 resultados
- PSYCINFO: 0 resultados
- ENFISPO: 0 resultados
- Búsqueda Inversa: 2 resultados
- TOTAL: 172 RESULTADOS

Estos estudios fueron sometidos, primeramente, a la comprobación de duplicados. Tras esto, 71 registros fueron eliminados.

Más tarde, a los 103 artículos restantes les fueron aplicados los criterios de inclusión y exclusión, citados en la metodología y empleados en el mismo orden en el que fueron expuestos. Fueron eliminados así 88 artículos en total: 64 por no ser artículos originales, 15 por no relacionar estadísticamente el efecto de la crioterapia sobre la MO, uno por no ser un estudio realizado en humanos (se ha realizado en hámsteres), 5 por tratarse de estudios retrospectivos, otro al estar publicado en

japonés y dos de ellos al tratarse de estudios realizados en fase I y en fase II. Se han obtenido de esta manera 15 referencias.

Cabe destacar que el artículo perteneciente a Baydar et al.³⁰ ha sido descartado por su baja calidad de evidencia, debido a que no ha superado los criterios de calidad metodológica, al obtener una puntuación de 4/9 en el cuestionario CASP²⁷, obteniendo finalmente 14 artículos que han sido seleccionados para el estudio de ésta revisión

De las 103 referencias obtenidas sin duplicar, 38 de ellas fueron revisadas leyéndolas a texto completo, el resto únicamente leyendo título y/o resumen.

Ésta serie de pasos que hemos detallado anteriormente se encuentran sintetizados y representados en el diagrama de flujo representado en la figura 2 (ver figura 2):

Figura 2:

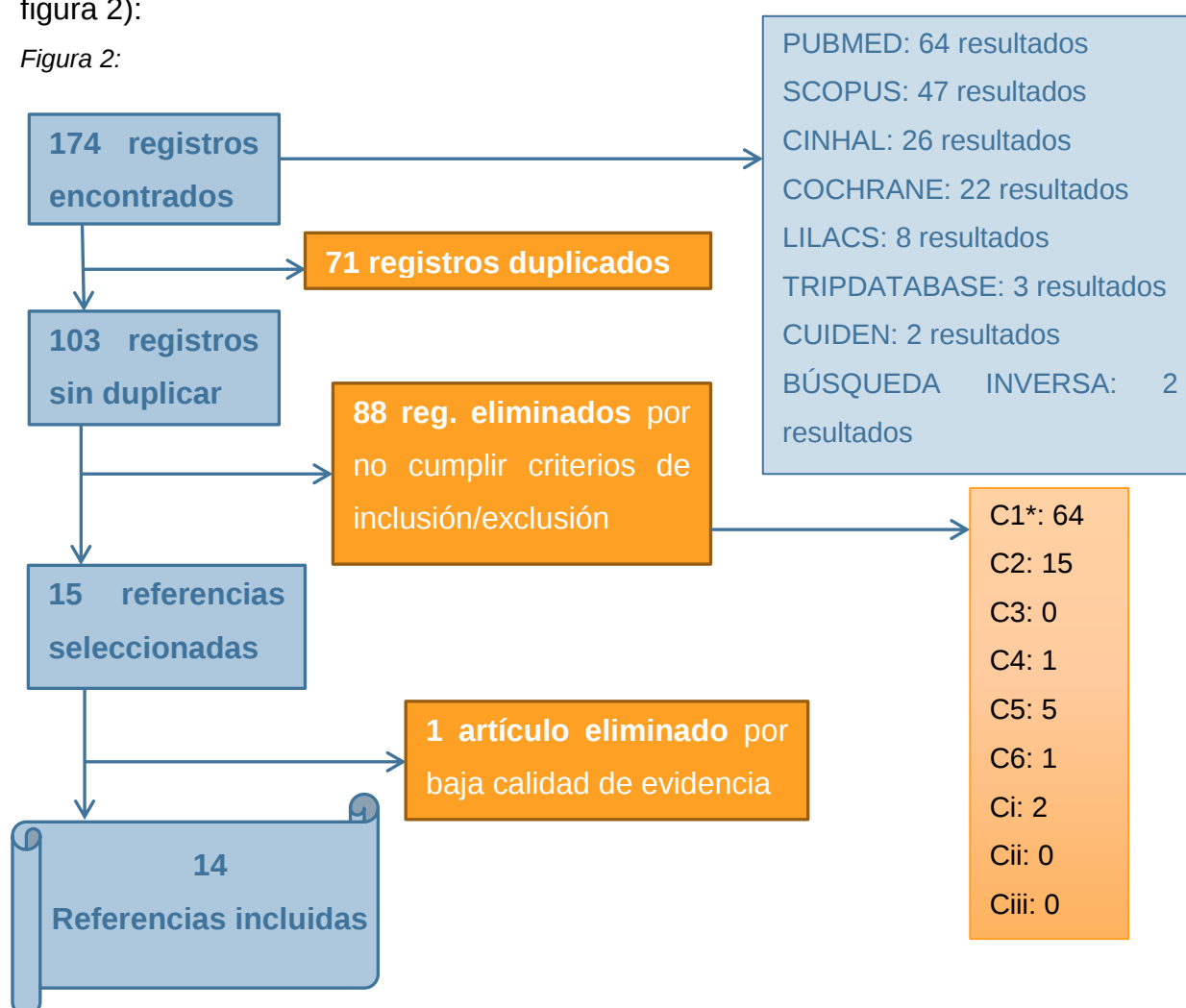


Diagrama de flujo de la estrategia de selección de artículos.

*Abreviaturas:

C1: Criterio de inclusión 1, haciendo referencia a estudios originales.

C2: Criterio de inclusión 2, haciendo referencia a artículos que midiesen y relacionasen estadísticamente el efecto de la crioterapia sobre la MO, ya sea en prevención o tratamiento.
 C3: Criterio de inclusión 3, haciendo referencia a estudios en pacientes oncológicos
 C4: Criterio de inclusión 4, haciendo referencia a que los estudios fueran realizados que reciban tratamiento de quimioterapia o radioterapia en humanos, tanto en niños como en adultos.
 C5: Criterio de inclusión 5, haciendo referencia a que se trataran de estudios de tipo longitudinal prospectivos, analítico o experimental.
 C6: Criterio de inclusión 6, haciendo referencia al idioma de la publicación, en nuestro caso, inglés, castellano o portugués.
 Ci: Criterio de exclusión I, haciendo referencia a que los estudios revisados no fueran estudios experimentales en fase I o II
 Cii: Criterio de exclusión II, haciendo referencia a que los artículos revisados no se tratara de literatura gris
 Ciii: criterio de exclusión III, haciendo referencia a que los artículos estudiados no trataran sobre mucositis no oral.

4.2 Artículos obtenidos

Se han obtenido finalmente 14 estudios, de los que se han recolectado datos en cuanto a la puntuación media, incidencia e intensidad de mucositis, duración de ésta y tolerancia al tratamiento de crioterapia.

Los artículos recolectados abarcan desde los años 1991³¹ hasta 2015⁴⁴, donde la mayoría de ellos (concretamente 11) abarcan la década que va desde el año 2005 hasta 2015.

Se han encontrado diversidad entre los países que han llevado a cabo los estudios de los artículos seleccionados, abarcando todos los continentes a excepción de África. Hemos encontrado estudios llevados a cabo en América (concretamente Estados Unidos^{31, 32, 36} y Canadá⁴²), en el continente Europeo (Italia^{33,38}, Dinamarca³⁹, y Suecia^{37, 44}), en Asia, concretamente en Oriente Medio (Turquía³⁴ e Irán^{40, 43}) y Oceanía (en Australia³⁵).

Todos los estudios han sido llevados a cabo en centros hospitalarios. La mayoría de ellos han sido realizados en un solo hospital^{33-37, 41-44}, otro en dos hospitales⁴⁰, dos de ellos han sido estudios llevados a cabo en una agrupación de centros hospitalarios^{32, 38}, y en otros dos no se especifica esta información^{30, 39}.

Es importante destacar que la totalidad de los artículos que han sido seleccionados se tratan de estudios de ensayo clínicos aleatorizados (ECA), estos ensayos se destacan por ser los que mayor evidencia científica aportan a los resultados obtenidos, aportando también una mayor evidencia a esta revisión.

El tamaño de la muestra de los artículos abarca un rango que va desde 40 pacientes para dos estudios con menor tamaño de muestra^{43, 44} y 205 pacientes para el estudio con mayor tamaño³⁹, aunque para este último se contarían con 130

pacientes si sólo se tienen en cuenta los pacientes del grupo control y del grupo experimental con tratamiento de crioterapia.

También se tendría que tener en cuenta que únicamente los estudios de Roche et al.³², Gori et al.³⁸ y Sorensen et al.³⁹ tienen una muestra mayor a 100, haciendo que los 11 artículos restantes cuenten con una muestra poblacional pequeña, aumentándose las probabilidades de que pueda haber error de tipo II²⁹ en las asociaciones estadísticas.

El régimen de quimioterapia presente en los pacientes de los estudios es variado. Se destaca el 5-Fluoracilo como quimioterapéutico principal en 8 de los estudios abarcados^{31-33, 35, 39-41}. Existen también estudios en los que el régimen principal destaca por el melfalán como fármaco principal^{36, 42}, uno con metrotexato³⁷, otro se destaca por tener el cisplatino en todos sus regímenes³⁴, otro de ellos que estudia el efecto de la crioterapia sobre la MO en pacientes sometidos a radioterapia⁴³ y finalmente dos cuyo estudio contiene protocolos quimioterapéuticos y/o de radioterapia muy variados pero empleados como tratamiento mieloablatoivo para el trasplante de células madre^{37, 44}.

Esta variedad es trascendental. Sería de interés analizar por separado la efectividad de la crioterapia sobre la MO según la terapia llevada a cabo para combatir el cáncer, puesto que estos tienen una prolongación de vida dentro del cuerpo variado. Es por ello que más adelante la efectividad del tratamiento en frío será analizada también en función de la terapia llevada a cabo para la principal enfermedad de los pacientes.

Dos de los artículos seleccionados consta de tres grupos. El primero de ellos se analiza el efecto de la crioterapia comparada con un grupo control al que se le suministra placebo (enjuague con suero salino) en el que se incluye también otro tratamiento, el enjuague bucal con clorhexidina. Sin embargo, los resultados del estudio son válidos para el conteo de votos y el "Sign Test", puesto que la comparación entre las variables del grupo que recibe crioterapia con las variables del grupo control (placebo) es posible y estadísticamente comparable con las demás³⁹.

El otro artículo de tres grupos compara un grupo control al que también se le suministra placebo otros dos grupos cuyos tratamientos son: crioterapia con hielo normal y crioterapia con hielo con sabor. Estos resultados también pueden incluirse dentro del análisis de la totalidad de estudios, puesto que las comparaciones de los

dos tratamientos con el placebo (cuidado estándar de la boca mediante lavado con suero salino) hacen posible su estudio. Además, nos aportan información de interés con respecto a la tolerancia, que veremos más adelante³⁵.

Sin embargo, hay tres estudios que no pueden ser incorporados dentro del análisis de los resultados. Uno de éstos artículos hace un estudio comparativo de dos duraciones diferentes de crioterapia (30 y 60 minutos)³², mientras que el otro nos hace una comparación entre la efectividad de dos tratamientos diferentes para la MO: uno un tratamiento únicamente de crioterapia (que sería el grupo control), y el otro de ellos de un tratamiento que suma un enjuague comercial de nombre Caphosol® a la crioterapia⁴⁴; y finalmente otro que ofrece resultados que no pueden ser comparados con los demás estudios⁴³. No obstante, sus resultados son interesantes para el estudio y serán comentados posteriormente.

La siguiente tabla (tabla 5) recoge las principales características de los estudios obtenidos tras la búsqueda.

Tabla 5

Autor y año	País	Muestra	Centro	Tipo de estudio	Tto. principal
Mahood DJ et al. 1991 ³¹	EE.UU	90 Exp:50 Ctrl: 42	Hospitalario (No especifica)	ECA	5-Fluoracilo
Rocke L et al. 1993 ³²	EE.UU	168 30':89 60':89	NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)	ECA	5-Fluoracilo
Cascinu S et al. 1994 ³³	Italia	84 Exp:44 Ctrl: 40	Hospital de Pesaro	ECA	5-Fluoracilo
Karagozoglu S et al. 2005 ³⁴	Turquía	60 Exp: 30 Ctrl:30	Respiratory diseases clinic of Cumhuriyet University Training Hospital	ECA	Cisplatino
Nikoletti et al. 2005 ³⁵	Australia	67 (N.E)	Hospital AVE	ECA	5-Fluoracilo
Lilleby K et al. 2006 ³⁶	EE.UU	40 Exp:21 Ctrl:19	Seattle Cancer Care Alliance	ECA	Melfalán (Alta dosis)
Svanberg A et al. 2007 ³⁷	Suecia	78 Exp: 39	Akademiska University Hospital en Uppsala	ECA	Tratamiento variado

		Ctrl: 39			
Gori E et al. 2007 ³⁸	Italia	118 Exp: 56 Ctrl: 60	Diversos hospitales, coordinados por el Instituto de Hematología y Oncología Médica de la Universidad de Bologna	ECA	Metrotexato
Sorensen JB et al. 2008 ³⁹	Dinamarca	205 Cl:70 P:67 Cr:63	Hospitalario (No especifica)	ECA	5-Fluoracilo
Heydari A et al. 2012 ⁴⁰	Irán	80 Exp: 40 Ctrl: 40	2 hospitales asociados a: Mashad University of Medical Science	ECA	5-Fluoracilo
Katranci N et al. 2012 ⁴¹	Turquía	60 Exp: 30 Ctrl:30	Oncology Hospital Chemotherapy Unit	ECA	5-Fluoracilo
Salvador P et al. 2012 ⁴²	Canadá	45 Exp:43 Ctrl:22	Hospital Southern Ontario	ECA	Melfalán (Alta dosis)
Kakoei S et al. 2013 ⁴³	Irán	40 (N.E)	Departament of Oncology in Shafa Hospital en Kerman	ECA	Radioterapia
Svanberg A et al. 2015 ⁴⁴	Suecia	40 Exp: 20 Ctrl: 20	Akademiska University Hospital en Uppsala	ECA	Tratamiento variado

Tabla de características de todos estudios seleccionados

*Abreviaturas:

Tto: Tratamiento

Exp: Grupo experimental (el que recibe crioterapia)

Ctrl: Grupo control

Cl: Grupo cuya intervención es el uso de enjuague de clorhexidina

P: Grupo control cuya intervención es el uso de placebo (lavado salino)

Cr: Grupo cuya intervención es la crioterapia

N.E: No especifica

Aunque los dos estudios de Svanberg et al.^{37,44} hablen de un tratamiento variado, este tratamiento va dirigido a pacientes con trasplante de células madre, al igual que los estudios que tratan el melfalán^{36,42} y el metrotexato³⁸.

4.3 Todos los estudios

Los estudios seleccionados han usado mayoritariamente la escala OMS para la MO¹⁹, a excepción de dos. Uno de ellos³⁵ ha utilizado la escala de la organización Western Consortium Cancer Nursing Research (WCCNR)⁴⁵ y la escala de la Oral Assessment Guide (OAG)⁴⁶, pero eso no ha influido para su lectura, puesto que los

resultados comparativos se presentan mediante Odds Ratio y el valor de P, siendo el único artículo que nos aporta sus resultados en este valor de medida.

Otro de ellos³⁷ ha sido medido mediante su propia versión de la escala Oral Mucositis Assessment Score (OMAS)⁴⁷.

Algunos artículos (específicamente 4)^{31,33,37,42} se han basado en las puntuaciones medias de MO de los grupos control y experimental para determinar los efectos (positivos, negativos o nulos) de la crioterapia sobre ella. El artículo de Nikoletti et al.³⁵ también se ha basado en las diferencias puntuación media, aunque ha expresado sus resultados directamente en Odds Ratio (como hemos aclarado anteriormente).

Los demás estudios^{34,37,39-41} han proporcionado éstos efectos mediante el porcentaje de pacientes con presencia de mucositis en el grupo control respecto al grupo experimental. Sin embargo, no hay unificación de criterios en cuanto a que grado de la escala se puede considerar ésta como MO. Mientras los estudios de Karagozoglu et al.³⁴ Heydari et al.⁴⁰ y Katranci et al.⁴¹ consideran ésta 1, 2, 3 y 4 mucositis, el estudio de Gori et al. considera mucositis desde el grado 2 al 4 en la escala OMS¹⁸.

Además el estudio de Lilleby et al.³⁶ sólo considera en su estudio la severidad de la mucositis, es decir, la incidencia a partir del grado 3 (aunque podemos ver el porcentaje de incidencia en sus tablas, a pesar de que esto no ofrece valor de P) y el estudio de Sorensen et al.³⁹ sólo ofrece valor de P en MO a partir del grado 3, y por lo tanto, no se puede evidenciar la incidencia, sólo severidad.

Hay que tener en cuenta que muchos de los estudios que muestran sus resultados a modo de porcentaje, hacen alusiones a ambos efectos, incidencia y severidad, y no solo a uno de ellos.

Por lo tanto, esta división de criterios y de resultados ha inducido en que este estudio hable de los efectos positivos de la crioterapia en 3 términos, reducción de su puntuación media en la escala de MO, disminución de su incidencia y descenso en cuanto a su severidad. Además también se han recogido datos sobre la duración media de MO.

4.3.1 Puntuación media de mucositis oral

Los artículos que han hecho referencia a las puntuaciones medias de MO y sus resultados se muestran en la siguiente tabla (Ver tabla 6). El sentido positivo de los resultados es equivalente a la reducción de la puntuación media de MO:

Tabla 6

Autor y año	Muestra	Resultados	Valor P
Mahood et al. 1991 ³¹	93	Exp: 0,9 Ctrl: 1.9	0,0002
Cascinu et al. 1993 ³³	84	Exp: 0,36 Ctrl: 0.69	0.6
Nikoletti et al. 2005 ³⁵	67	OR: C.E vs. H.N: 0,36 C.E vs. H.S: 0,69	0,002 0.003
Svanberg et al. 2007 ³⁷	78	Trasplante alogénico Exp:3,7 Ctrl: 11.6	0,021
		Trasplante autólogo Exp: 1,6 Ctrl 4,3	0,042
Salvador P et al. 2012 ⁴²	45	Exp: 0,56 Ctrl 1,6	<0,01

Resultados de los estudios basados en la puntuación media

Abreviaturas:

Exp: grupo experimental

Ctrl. grupo control

H.N: grupo experimental con hielo normal

H.S: grupo experimental con hielo con sabor

C.E: grupo control con cuidado estándar

Éstos resultados hacen indicar que 4 de los 5 artículos obtienen un $p < 0,5$. El artículo restante (Cascinu et al.²⁴) obtiene una $p \geq 0,5$, por lo tanto la diferencia entre tratamientos no es estadísticamente significativa. El trabajo de Svanberg et al. ofrece resultados diferenciando éstos por el tipo de trasplante de médula ósea, pero igualmente ambos resultados indican un efecto positivo significativamente estadístico (se profundizará sobre este tema cuando se discutan los resultados para los resultados de los estudios de trasplante de células madre).

También, en el artículo de Nikoletti et al.³⁵ se obtiene resultados para cuando los dos grupos experimentales, el grupo con hielo normal y el grupo de hielo con

sabor, son comparados con el grupo control. Igualmente se consigue resultados positivos para ambos casos.

4.3.2 Incidencia de mucositis oral

En cuanto a la incidencia de presencia MO (1 a 4 en la escala OMS), el sentido positivo hace referencia a una menor incidencia de MO en el grupo experimental con respecto al control, y sus resultados los encontramos en la siguiente tabla (tabla 7):

Tabla 7

Autor y año	Muestra	Resultados	Valor de P
Karagozoglu et al. 2005 ³⁴	60	Exp:90% Ctrl: 36,7%	<0,05 (No especifica su valor exacto)
Lilleby et al. 2006 ³⁶	40	Exp: 61% Ctrl: 100%	No disponible
Gori et al. 2007 ³⁸	118	Exp: 80% Ctrl: 80%	0,92
Sorensen et al. 2008 ³⁹	130	Exp: 57% Ctrl: 77%	No disponible
Heydari et al. 2012 ⁴⁰	80	Exp: 45 % Ctrl: 77,5%	0,001
Katranci et al. 2012 ⁴¹	60	Exp:40% Ctrl: 76,6 %	<0,05 (No especifica su valor exacto)

Resultados de los estudios en base al porcentaje de incidencia de aparición de MO

*Abreviaturas:

Exp: grupo experimental

Ctrl. grupo control

C.E.: Cuidado Éstandar

Hay que tener en cuenta que para el estudio Gori et al.³⁸ la incidencia de MO sería presencia de grado 2 a grado 4, mientras que para los demás sería cualquier grado de MO desde 1 a 4 (como hemos visto en la tabla 1).

Los valores en los que no se ha incluido el valor de P es debido a que el estudio no nos lo ha facilitado. De esta manera, si solo tenemos en cuenta los estudios en el que este valor si ha sido facilitado, se obtiene que 3 de los 4 artículos son efectivos estadísticamente hablando para la disminución de la incidencia de la MO, mientras que el estudio restante, perteneciente a Gori et al.³⁸, estas diferencias no son estadísticamente significativas puesto que $p \geq 0,5$.

4.3.3 Incidencia de severidad de mucositis oral

A continuación se muestra la tabla de incidencia de severidad (consistente en alcanzar una puntuación de 3 o 4 en la escala OMS¹⁸) de MO para cuando es administrada la crioterapia (tabla 8). El sentido positivo aquí hace referencia a la menor incidencia de severidad en el grupo experimental con respecto al grupo control.

Tabla 8:

Autor y año	Muestra	Resultados	Valor de P
Lilleby et al. 2006 ³⁶	40	Exp: 14% Ctrl: 74 %	0,0005
Gori et al. 2007 ³⁸	118	Exp: 46,7 % Ctrl: 53,3 %	0,46
Sorensen et al. 2008 ³⁹	130	Exp: 10% Ctrl: 32%	0,005
Heydari et al. 2012 ⁴⁰	80	Exp: 20 % Ctrl: 40%	0,01
Katranci et al. 2012 ⁴¹	60	Exp: 3,3% Ctrl: 13,3 %	<0,05 (No especifica su valor exacto)

Resultados de los estudios en función al grado de severidad de la MO.

Abreviaturas:

Exp: grupo experimental

Ctrl. grupo control

C.E.: Cuidado Éstandar

En este caso, se obtiene 5 resultados, de los cuales 4 si dan resultados positivos estadísticamente significativos de la crioterapia sobre la severidad de la MO. El estudio que vuelve a dar resultados estadísticamente no significativos vuelve a ser el de Gori et al. 2007³⁸, ya que el valor da un valor de $p \geq 0,05$.

4.3.4 Duración media de mucositis oral

En la revisión de los artículos se ha presenciado que algunos de éstos también ofrecen resultados de la duración media de MO para cada grupo cuando ésta está presente, y consecuentemente, se ha visto procedente el análisis de estos datos en ésta revisión. Eso sí, no todos los artículos nos han facilitado tal información.

Concretamente, 6 de los 14 artículos estudiados han facilitado esta información^{31,33,34,36,38,39}, aunque uno de ellos no ofrece valor de P³³, por lo que no podemos saber si el resultado es estadísticamente significativo, por lo tanto no se tendrá en cuenta, aunque se reflejara los datos aportados.

El sentido positivo en esta comparación hace referencia pues a una menor duración de MO para la media del grupo experimental que para el grupo control.

Los datos obtenidos con respecto a los días de duración de MO se encuentran reflejados en la siguiente tabla (tabla 9):

Tabla 9:

Autor y año	Muestra	Resultados	Valor P
Mahood et al. 1991³¹	93	Exp:1,6 días Ctrl: 8,9 días	0,0001
Cascinu et al. 1993³³	84	Exp: 70 días Ctrl: 95 días	No se especifica en el estudio
Karagozoglu et al. 2005³⁴	60	Exp: 7,09 días Ctrl: 12,03 días	<0,05
Lilleby et al. 2006³⁶	40	Exp: 0,41 días Ctrl: 1.6 días	0,0005
Gori et al. 2007³⁸	118	Exp: 10 días Ctrl: 11 días	0,58
Sorensen et al. 2008³⁹	130	Exp: 5 días Ctrl: 1 días	0,003

Resultados de los días de duración media de MO.

*Abreviaturas:

Exp: grupo experimental

Ctrl. grupo control

Excluyendo el artículo de Cascinu et al.³³ por no demostrar la evidencia significativa, se consigue 4 de los 5 artículos que demuestran un efecto positivo de la crioterapia sobre la duración de la MO que es estadísticamente significativa. En contraposición tenemos el artículo de Gori et al.³⁸ que vuelve a encontrar diferencias no significativas en sus resultados, ya que $p \geq 0,05$.

4.3.5 Tolerancia a la crioterapia

La tolerancia a la crioterapia ha vuelto a ser considerada únicamente por algunos estudios, sin embargo en estos no se aportan datos estadísticos, por lo que se comentará de forma narrativa.

En los estudios Mahood et al.³¹, Cascinu et al.³³ y Gori et al.³⁸ informaron de una buena tolerancia al tratamiento, en el que los pacientes reportaron mínimas quejas de frío y náuseas, sin adentrar en más detalles.

El estudio de Lilleby et al.³⁶, para el cual los pacientes fueron instruidos a conservar la boca fría a base de mantener la boca con hielo durante seis horas, aclara que 14 de los 20 pacientes del grupo experimental lo hicieron durante al menos cinco horas, dos de ellos durante al menos dos horas y del resto no se obtuvieron noticias al respecto.

El estudio de Nikoletti et al.³⁵ habla de una mejor tolerancia para el grupo con crioterapia con hielo normal que para los que lo hicieron con hielo con sabor, ya que hubo quejas por parte de 19 pacientes el dulzor de su sabor. También se informaron quejas acerca de la duración de la crioterapia, que fue de 30 minutos. Igualmente, los pacientes informaron de una mejor tolerancia para el hielo normal que para el saboreado.

En el estudio de Heydari et al.⁴⁰, se informan de quejas por la sensación de frío por parte del 20% de los pacientes. En el estudio de Sorensen et al.³⁹, en el cual se establece una comparación con un grupo sometido a un enjuague bucal con clorhexidina, también informa de quejas por el frío para el grupo con crioterapia, aunque la principal queja fue el sabor del enjuague de clorhexidina.

El estudio de Salvador et al.⁴² informa de que los 60 minutos de crioterapia fue bien aceptada por 20 pacientes (el 87% del grupo experimental), con principales quejas de sensibilidad dental y resfriado.

4.4 Estudios basados en 5-Fluoracilo:

Cada fármaco quimioterapéutico actúa de manera diferente en el organismo. Por eso es importante analizar cada uno de ellos con detalle. El 5-Fluoracilo (5-FU) tiene la MO como principal efecto secundario, especialmente administrada junto al leucovorin. Éste citostático se difunde por todos los tejidos del cuerpo rápidamente y tiene una vida media en el organismo muy corto, de 5 a 20 minutos⁴⁸.

El 5-Fluoracilo es usado en tratamiento de tumores sólidos, incluyéndose colon, recto, estómago, mama y páncreas⁹.

De los resultados obtenidos, seis tienen el 5-Fluoracilo como principal fármaco en su tratamiento. En estos estudios se administra solo³⁵, con leucovorin (llamado régimen MAYO)^{31,39,40,41}, con ambos incluidos junto a otros fármacos, como puede ser el interferón o el vepesid (además del leucovorin)³³, con ciclofosfamida (régimen CAF) o con ciclofosfamida además de adriamicina (régimen CAF)⁴⁰

Al tener ésta cantidad de estudios con éste denominador común, y si a ello le sumamos su particular vida media en el organismo, es necesario analizar los estudios con este fármaco.

Además tendríamos que tener en cuenta también de la duración de la crioterapia de cada estudio, para analizar que duración es la más adecuada. Es necesario recalcar también que todos los estudios hablan de intervenir de la misma manera: introducir trocitos de hielo en la boca, hacerlas mover por toda la cavidad y volver a introducir otro cuando el anterior esté completamente derretido.

Mahood et al.³¹ y Cascinu et al.³³ proponen la misma duración. En este caso han llevado a cabo la crioterapia iniciándola 5 minutos antes de empezar con la quimioterapia y manteniéndola 30 minutos tras el inicio de ésta. Nikoletti et al.³⁵ propone en cambio para ambas crioterapias (hielo con y sin sabor) iniciarla 5 minutos antes de la infusión de quimioterapia, mantenerla 5 minutos durante el tratamiento y posteriormente, seguir con la crioterapia 20 minutos tras haber acabado con la infusión del fármaco. Sorensen et al.³⁹ interviene en su estudio para ambas crioterapias (hielo con y sin sabor) iniciando ésta 10 min antes y 35 min tras el inicio de la quimioterapia.

Heydari et al.⁴⁰ propone en cambio iniciar la crioterapia 5 minutos antes de la quimioterapia y mantenerla hasta 5 minutos después del tratamiento. Por último, Katranci et al.⁴¹ propone hacerlo de la misma manera que el anterior, pero prolongándolo hasta 15 minutos después de la crioterapia.

4.4.1 Puntuación media de mucositis oral

En base a las puntuaciones medias de MO se ha construido la tabla que se muestra a continuación, en la que se considera también el tipo de régimen quimioterapéutico y la duración de la crioterapia (tabla 10):

Tabla 10

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resultados	Valor P
Mahood et al. 1991³¹	93	30 min. comenzando 5 minutos antes de la qt.	Exp: 0,02 Ctrl: 1,9	0,0002
Cascinu et al. 1993³³	84	30 min. comenzando 5 minutos antes de la qt	Exp: 0,36 Ctrl: 0,69	0,06
Nikoletti et al. 2005³⁵	67	Durante qt. Comenzando 5min antes	OR: CE vs HN: 0,36 CE vs HS: 3,5	0,002 0,003

Resultados de puntuación media de MO para estudios basados en el 5-FU.

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

OR: Odds Ratio

H.N: grupo experimental con hielo normal

H.S: grupo experimental con hielo con sabor

C.E: grupo control con cuidado estándar

Podemos observar que 2 de los 3 estudios analizados obtienen resultados positivos en sus estudios, ya que el trabajo de Cascinu et al.³³ no ofrece diferencias estadísticamente significativas.

4.4.2 Incidencia de mucositis oral

En cuanto a la incidencia de MO, se consigue los siguientes resultados (tabla 11):

Tabla 11

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resultados	Valor P
Sorensen et al. 2008³⁹	130	5 minutos antes qt. y mantener tras inicio de qt.	Exp: 57% Ctrl: 77%	No disponible
Heydari et al. 2012⁴⁰	80	5 min. antes de qt hasta 5 min tras qt.	Exp: 45 % Ctrl: 77,5%	0,001
Katranci et al. 2012⁴¹	60	5 min. antes de qt hasta 15 min tras qt.	Exp: 40% Ctrl: 76,6 %	<0,05 (No especifica su valor exacto)

Resultados de la incidencia de MO para estudios basados en 5-FU

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

Los dos únicos artículos que ofrecen valores estadísticos para evidenciar la incidencia de MO, obtienen valores positivos estadísticamente significativos.

4.4.3 Incidencia de severidad de mucositis oral

Analizando la incidencia de severidad de MO se registran los siguientes resultados (tabla 12):

Tabla 12

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resultados	Valor P
Sorensen et al. 2008 ³⁹	130	5 minutos antes qt. y mantener tras inicio de qt.	Exp: 57% Ctrl: 77%	No disponible
Heydari et al. 2012 ⁴⁰	93	5 min. antes de qt hasta 5 min tras qt.	Exp: 45 % Ctrl: 77,5%	0,001
Katranci et al. 2012 ⁴¹	54	5 min. antes de qt hasta 15 min tras qt.	Exp:40% Ctrl: 76,6 %	<0,05 (No especifica su valor exacto)

Resultados de la incidencia de severidad de MO para estudios basados en 5-FU

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

De nuevo se puede ver que los dos artículos revisados que aportan datos estadísticos reflejan un sentido positivo estadísticamente significativo en cuanto a la diferencia de incidencia de severidad de MO.

4.4.4 Duración media de mucositis oral

En cuanto a los días de media de duración de MO para cuando están presentes en los grupos experimental y control de los estudios, se registran los siguientes resultados (tabla 13):

Tabla 13:

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resultados	Valor P
Mahood et al. 1991 ³¹	80	30 min. comenzando 5 minutos antes de la qt.	Exp: 1.6 días Ctrl:8,9 días	0,035
Cascinu et al. 1993 ³³	60	30 min. comenzando 5 minutos antes de la qt	Exp: 70 días Ctrl: 95 días	No disponible
Sorensen et al. 2008 ³⁹	130	5 minutos antes qt. y mantener tras inicio de qt.	Exp: 5 días Ctrl: 1 días	0,003

Resultados de días de media de MO para estudios basados en 5-FU

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

Los dos artículos que aportan evidencia estadística para la reducción de la media de días de MO, obtienen valores positivos estadísticamente significativos.

4.5 Estudios basados en trasplante de células madre

El trasplante de células madre es usado para reparar el tejido dañado o destruido de la médula ósea.

Hay tres tipos de trasplante: el autólogo, en el que las células madre son extraídas del mismo paciente antes de la quimioterapia o radioterapia y son devueltas tras el tratamiento; el alogénico, en el que el donante es otra persona que debe de ser compatible.

Antes del trasplante, es necesario hacer un tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia. Este se realiza de dos formas. Uno de ellos, el tratamiento mieloablativo, en el que se infunden altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia con el fin de matar células cancerígenas, pero también mata a la médula ósea sana que permanece, permitiendo que las nuevas células madre crezcan.

La otra forma de hacerlo es mediante bajas dosis de quimio/radioterapia, permitiendo que la gente mayor o con problemas de salud pueda recibir el trasplante. Esto es llamado el tratamiento de intensidad reducida o “mini-trasplante”⁵⁰.

En esta revisión se han obtenido artículos con pacientes en tratamiento mieloablativo. Como se ha indicado en la introducción, la MO tiene un ratio de prevalencia del 80% en pacientes bajo este tipo de tratamiento⁹, por lo tanto, se ha decidido a analizar detalladamente los resultados de los estudios enfocados a esto.

Hay que indicar que de los 4 artículos obtenidos, dos de ellos estudian a pacientes con trasplante autólogo^{36,42}, uno con trasplante alogénico³⁸ y otro que considera los dos tipos de trasplante de células madre³⁷, incluso diferenciando los resultados para ambas formas.

Además, 2 de los artículos estaban basados en pacientes con regímenes de alta dosis de melfalán^{36,42}, uno con baja dosis de metotrexato³⁸, y el restante no recalca ningún fármaco³⁷, aunque el tratamiento de alta dosis de melfalán está presente en la mayor parte de los tratamientos de los pacientes del estudio.

En dos estudios^{37,38} se habla también de que han incluido a pacientes a los que se les ha sometido a radioterapia.

4.5.1 Puntuación media de mucositis oral

En cuanto a la puntuación media de MO, obtenemos los siguientes resultados (tabla 14):

Tabla 14

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resutlados	Valor P
Svanberg et al. 2007 ³⁷	78	Durante la administración de qt.	Trasplante alogénico: Exp: 3,7 Ctrl: 11,6	0,021
			Trasplante autólogo: Exp: 1,6 Ctrl:4,3	0,042
Salvador et al. 2012 ⁴²	45	Durante la administración de qt. (60 min)	Exp: 0,56 Ctrl:1,6	<0,01 (No especifica valor exacto)

Resultados de la puntuación media de MO para estudios basados en trasplante de células madre.

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

Se obtiene en los dos artículos un sentido positivo estadísticamente significativo.

4.5.2 Incidencia de mucositis oral

En cuanto a la incidencia de MO, se obtienen (tabla 15):

Tabla 15:

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resutlados	Valor P
Lilleby et al. 2006 ³⁶	40	Hasta 6h finalizado qt.	Exp: 61% Ctrl:100%	No se ofrece en el estudio
Gori et al. 2007 ³⁸	118	Comenzar al mismo tiempo que qt. y mantener durante 1h.	Exp: 80% Ctrl:80%	0,92

Resultados de incidencia de MO para estudios basados en trasplante de células madre.

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

En este caso obtenemos que el único estudio del que podemos considerar sus datos no ofrezca diferencias significativas en cuanto a reducción de incidencia de MO.

4.5.3 Incidencia de severidad la mucositis oral

En cuanto a la incidencia de severidad de la MO, se registran los siguientes resultados (tabla 16):

Tabla 16

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resutlados	Valor P
Lilleby et al. 2006 ³⁶	40	Hasta 6h finalizado qt.	Exp: 14% Ctrl:74%	0,0005
Gori et al. 2007 ³⁸	118	Comenzar al mismo tiempo que qt. y mantener durante 1h.	Exp: 46,7% Ctrl:53,3%	0,46

Resultados de incidencia de severidad de la MO para estudios basados en trasplante de células madre.

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

Se puede observar el registro de dos estudios que han analizado tal variable, en los cuales uno si arroja evidencia significativa para una asociación positiva en la reducción de los días de media de MO y otro que no.

4.5.4 Duración de mucositis oral

En cuanto a la duración media de la MO cuando ésta aparece en ambos grupos, se han registrado los siguientes resultados (tabla 17):

Tabla 17

Autor y año	Muestra	Duración crioterapia	Resutlados	Valor P
Lilleby et al. 2006 ³⁶	40	Hasta 6h finalizado qt.	Exp:0,41 días Ctrl:1,06 días	0,0005
Gori et al. 2007 ³⁸	118	Comenzar al mismo tiempo que qt. y mantener durante 1h.	Exp:10 días Ctrl:11 días	0,58

Resultados duración media de MO para estudios basados en trasplante de células madre.

*Abreviaturas:

Qt: quimioterapia

Exp: grupo experimental

Ctrl: grupo control.

Se obtienen por tanto dos estudios para los cuales en uno si hay evidencia significativa para la reducción de los días de media de MO y otro para el que no.

4.6. Análisis de los estudios mediante “Sign Test”.

Se ha procedido finalmente al análisis de la totalidad de los estudios para todos las variables medibles con la finalidad de comprobar mediante el la herramienta de análisis del “Sign Test” si la crioterapia tiene un efecto positivo para la prevención de MO en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y radioterapia (la mayoría de ellos han sido sometidos al primer tratamiento citado). Los resultados se encuentran resumidos en la siguiente tabla (tabla 18):

Tabla 18

Autor y año	Comparación de intervenciones	Variables medidas	Valor P	Sentido asociación
Mahood et al. 1991 ³¹	Crioterapia vs no intervención	Incidencia	0,0002	Positivo
		Duración	0,0001	
Cascinu et al. 1994 ³³	Crioterapia vs no intervención	Incidencia	0,06	Nulo
Karagozoglu et al. 2005 ³⁵	Crioterapia vs. no intervención	Incidencia	<0,05	Positivo
		Duración	<0,05	
Nikoletti et al. 2005 ³⁵	CE vs. HN	P. Media	0,002	Positivo
	CE vs. HS	P. Media	0,003	Positivo
Lilleby et al. 2006 ³⁶	Crioterapia vs. Lavado con s.s	Severidad	0,0005	Positivo
		Duración	0,0005	
Svanberg et al. 2007 ³⁷	T. Alogénico Crioterapia vs. CE	P. Media	0,021	Positivo
	T. Autólogo Crioterapia vs. CE	P. Media	0,042	Positivo
Gori et al. 2007 ³⁸	Crioterapia vs. Ctrl (No específica)	Incidencia	0,92	Nulo
		Severidad	0,46	
		Duración	0,58	
Sorensen et al. 2008 ³⁹	Crioterapia vs. Lavado con s.s	Severidad	0,005	Positivo
		Duración	0,003	
Heydari et al. 2012 ⁴⁰	Crioterapia vs. No intervención	Incidencia	0,001	Positivo
		Severidad	0,01	
Katranci et al. 2012 ⁴¹	Crioterapia vs. CE	Incidencia	<0,05	Positivo
		Severidad	<0,05	
Salvador et al. 2012 ⁴²	Crioterapia vs. CE	P.Media	<0,01	Positivo

Resultados para el análisis del efecto de la crioterapia sobre la MO.

Abreviaturas:

CE: Cuidado estándar

ss: Suero salino

Ctrl: grupo control

P. Media: Puntuación media

T: trasplante

Como puede apreciarse, se ha incluido en la tabla las intervenciones consideradas en cada estudio, a excepción del trabajo de Gori et al.³⁸ que no especifica la intervención (o no intervención) dada al grupo control.

Como puede apreciarse en los estudios, no existe conflicto en cuanto si el efecto de la crioterapia es positivo, negativo, o nulo; puesto que los estudios coinciden en el sentido de la asociación estadística para todas las variables que tienen en cuenta.

En la tabla podemos apreciar que encontramos 13 asociaciones estadísticas de las cuales 11 son positivas estadísticamente significativas y 2 que no tienen significación estadística.

El análisis se ha realizado, como puede apreciarse, teniendo en cuenta las comparaciones dadas.

Finalmente, se ha llevado a cabo el test de signo, obteniendo un valor de P de 0,022. Podemos decir, por tanto, que la crioterapia conlleva un efecto positivo en la mucositis oral en cuanto a los estudios analizados. En otras palabras, el número de estudios que ofrecen resultados positivos para la mucositis oral es significativamente superior a los que no, es decir, $M > m$.

4.7 Otras consideraciones

En el estudio de las variables del conjunto de todos los artículos, no se ha incluido en el análisis el estudio de Kakoei et al.⁴² (en el que se lleva a cabo un estudio de pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello) puesto que en este estudio se tienen en cuenta variables que no pueden ser agrupadas con los demás estudios.

En este estudio se analiza la evolución de la puntuación de MO para los grupos experimental y control, y en ambos se experimenta un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$ para grupo experimental y $p < 0,001$ para grupo control), por lo tanto el estudio lleva a la conclusión de que la crioterapia no lleva a una mejora para la evolución de la puntuación de MO.

Esto puede ser respuesta a que en el estudio solo se lleva a cabo 5 minutos de crioterapia antes y después de la radioterapia. Igualmente, el estudio también concluye que la severidad del dolor disminuye gracias a la crioterapia.

Es importante analizar también el estudio de Roche et al.³², ya que este estudio lleva a cabo una comparación entre dos grupos a los que se le suministra 30 y 60 minutos de crioterapia. El estudio establece como conclusión que los 60 minutos de crioterapia no proveen de mayores beneficios que los 30 minutos.

Por último, el estudio llevado a cabo por Svanberg et al. en 2015⁴⁴ lleva a cabo un estudio en el que al grupo control se le expone a crioterapia oral y el grupo experimental a crioterapia oral combinada con enjuague de Caphosol® (solución sobresaturada de calcio fosfato). Una vez llevado a cabo este procedimiento, el estudio no ha encontrado ningún efecto protector adicional de esta solución para la MO.

5. DISCUSIÓN

5.1 Sobre la totalidad de los estudios

Para esta revisión hay que tener en cuenta que al rechazar estudios en fase I y fase II, y al rechazar estudios retrospectivos solo se han obtenido ECAs, por lo que la evidencia cuenta de una mayor fuerza.

Sin embargo, las muestras obtenidas solo superan los 100 pacientes en tres de los artículos, por lo tanto la probabilidad de que se cometa un error tipo II en los estudios es mayor.

Si se compara este estudio con otros como el realizado por Worthington et al.⁵⁰ (la revisión más completa que se ha encontrado acerca de éste tema) se aprecia que, aunque éste utilice el metaanálisis para el análisis de los estudios, no tienen en cuenta las variables que se han descrito en este estudio, es decir, la puntuación media, la incidencia, la severidad y la duración media de la MO además de que la revisión de Worthington et al. sólo tiene en cuenta 5 estudios, mientras que éste tiene en cuenta 14.

Aparte, hay que añadir que no hace diferenciación acerca del tratamiento antineoplásico que tienen los pacientes, a diferencia de ésta revisión. Sin embargo ésta apreciación si consta para la revisión de Peterson et al. aunque ésta utilice artículos retrospectivos y en fase II⁵¹.

El análisis de los resultados de todos los estudios pueden plantear el problema de la diferencia de la intensidad y el tiempo de media en el organismo para cada citostático, sin embargo, éste se ha llevado a cabo para obtener una aproximación general del efecto de la crioterapia sobre la MO.

Si se atiende a la puntuación media, encontramos en total 5 estudios que tienen en cuenta ésta variable, siendo el estudio de Cascinu et al.³³ el único que no aporta evidencia estadísticamente significativa, aunque su muestra cuenta con una población de 93 pacientes, y por lo tanto el recuento de votos nos indica un sentido positivo para esta variable.

Aunque se haya encontrado datos para la puntuación media en 7 estudios, no se ha podido tener en cuenta los estudios de Lilleby et al.³⁶ y Sorensen et al.³⁹, ya que no podemos saber si la diferencia de resultados es estadísticamente significativa.

El recuento de votos para la severidad y la duración media de MO a consecuencia del tratamiento citostático refleja da el mismo resultado que el anterior, 4 resultados positivos significativos de 5 posibles, lo que haría indicar una reducción en el grupo experimental para ambas variables. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el estudio que aporta una nula significación estadística para estas variables es el estudio de Gori et al.³⁸, y que la población de su muestra es de 118 (uno de los de los tres únicos estudios cuya muestra supera los 100), por lo tanto este estudio tiene una menor posibilidad de cometer error de tipo II que los demás (a excepción del de Sorensen et al.³⁹).

En cuanto a la incidencia de MO, 3 de los 4 artículos que han sido posibles de analizar para esta variable, nos indican una reducción de incidencia significativa, aunque el artículo que no coincide con este resultado vuelve a ser el de Gori et al, por lo tanto vuelve a presenciarse el problema que se ha descrito anteriormente.

Finalmente, ante éstos resultados se analizó todos los estudios mediante el "Sign Test". No han surgido problemas para interpretar si los resultados de los estudios son positivos o nulos, puesto que todos obtienen el mismo sentido en los resultados de las variables que analizan. Finalmente hemos obtenido un resultado de un valor de p de 0,022, por lo que nos hace indicar que la crioterapia tiene un efecto positivo sobre la mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia.

No obstante, hay que atender al hecho que el método empleado para el análisis de los estudios obtenidos puedan deberse al error del muestreo, aparte de que los resultados obtenidos no aporten evidencia sobre la potencia de los efectos, pero si determina el sentido de éste y la existencia de significación estadística²⁹.

5.2 Para los estudios basados en 5-Fluoracilo

Los estudios basados en la infusión de 5-FU analizados parecen indicar resultados positivos para las variables consideradas en éstos casos.

La puntuación media de mucositis es menor para el grupo experimental en 2 de los 3 estudios, siendo el estudio de Cascinu et al.³³ el que muestra diferencias no significativas entre los grupos.

La incidencia, severidad y duración media de mucositis también se ve descendida en los grupos experimentales de dos de los dos estudios con estas informaciones. Sin embargo hay que tener en cuenta la carencia de estudios y la escasa muestra, para poder analizar con más fiabilidad estos resultados.

Por otra parte, la duración de la crioterapia y la característica de ella es muy similar en todos o estudios, por lo que no se podría definir una duración específica que nos de mejores resultados (más o menos podemos decir que la duración variará entre 30 min o lo que dure el tratamiento de quimioterapia, iniciándose la crioterapia 5 minutos antes)

En la revisión llevada a cabo por Peterson et al.⁵¹ hace recalcar que una duración de 30 minutos de crioterapia podría reducir los signos de MO, pero en su revisión no hace diferencia de las variables que pueden llegar a contener los estudios.

5.3 Para los estudios basados en trasplante de células madre

El recuento de votos aquí nos aporta resultados más pesimistas en cuanto al efecto positivo de la crioterapia para la mucositis oral. Para la puntuación media, dos de los dos artículos disponibles si evidencian reducción, para para la severidad y la duración media, un único resultado positivo significativo de dos disponibles, y para la incidencia, el único artículo con resultados analizables no evidencia una diferencia significativa, tratándose del trabajo de Gori et al.³⁸ (recordemos que éste supera la muestra de 100).

En tres de las variables analizadas (incidencia, severidad y duración), el único estudio que aporta resultados positivos significativamente estadísticos es el estudio de Lilleby et al.³⁶ en el que recordemos que la duración de la crioterapia se llegaba a extender hasta 6 horas.

Es por ello que las características de los tratamientos mieloablativos, principalmente por su alta dosis de citostático, hacen difícil que la crioterapia obtenga un resultado positivo para la mejoría de la MO.

La falta de estudios y una mayor muestra vuelve a ser determinante para tener una mayor fiabilidad sobre los resultados obtenidos.

Los resultados de ésta revisión discierne sobre los resultados de la revisión de Peterson et al.⁵¹, que asegura de que existe un efecto positivo, aconsejando el uso de crioterapia para los pacientes con cánceres hematológicos que son sometidos a trasplante de células madre.

6. CONCLUSION

La crioterapia parece ser determinante en la prevención de MO como variable de exposición en pacientes sometidos a quimioterapia; y aunque ésta lo parezca en el tratamiento de 5-FU, no parece determinante el tratamiento mieloablativo previo al trasplante de médula ósea.

Es necesaria también, para una fiabilidad máxima es necesaria una mayor cantidad de estudios con una mayor muestra y la unificación de criterios para el estudio de esta condición. También sería necesario una mayor cantidad de estudios que se considere la radioterapia en el tratamiento de los pacientes estudiados.

7. REFERENCIAS BLIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Cáncer [Internet]: OMS; 2015; [Subido 2015 Feb; acceso 2016 May 22]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2014 [Internet]. Madrid: SEOM; 2014 [acceso 2016 May 22]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
3. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España 2014–2064. [Nota de prensa Online]. Madrid: INE; 2014. [Subido 2014 Oct 18; acceso 2016 May 22]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np870.pdf>
4. Santisteban A. Apuntes de cancerología. 2ª ed. Lima, Perú: Hozlo SRL; 2005. p. 105–121.

5. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;15(2):123–129.
6. Hong CH, daFonseca M. Considerations in the pediatric population with cancer. *Dent Clin North Am.* 2008 Ene;52(1):155–181
7. Borbasi S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans D. More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. *Oncol Nurs Forum.* 2002 Ago;29(7):1051–1057.
8. Chaimberg KH, Cravero JP. Mucositis and airway obstruction in a pediatric patient. *Anesth Analg.* 2004 Jul;99(1):59–61.
9. Karthaus M, Rosenthal C, Ganzer A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis-are there new strategies?. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Nov;24: 1095-1108.
10. Wojtaszek C. Management of chemotherapy-induced stomatitis. *Clin J Oncol Nurs.* 2000 Nov-Dic;4(6): 263–270
11. Cabezón GL, Márquez RI, Soria LA, Álvarez AR, Muñoz MA. Mucositis.. *Manual CTO de Urgencias Oncológicas.* Madrid: CTO Editorial; 2007. p. 33-40.
12. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001 Sep-Oct;51(5):290–315.
13. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy.* 2005 Abr;25(4):540–554.
14. Wong HM. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *The Scientific World Journal [Serie en Internet]* 2014 Ene 8 [acceso 2016 May 28]. 2014: [aprox 14 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/581795>
15. McGowan D. Chemotherapy-induced oral dysfunction: a literature review. *Br J Nurs.* 2008 Ene 7;17(22):1422-1426.
16. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004 May 1;100 Suppl 9:S1995–2025.
17. Toscano N, Holtzclaw D, Hargitai IA, Shumaker N, Richardson H, Naylor G et al. Oral implications of cancer chemotherapy. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry.* 2009 Jul-Ago;1(5):51-69
18. World Health Organization. *Handbook For Reporting Results of Cancer Treatment.* Geneva: World Health Organization; 1979.
19. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2006 Jun; 14(6):541-547
20. Miller M, Kearney N. Oral care for patients with cancer: a review of the Literature. *Cancer Nurs.* 2001 Ago;24(4):241–254
21. Campos, M. I.; Campos, C. N.; Aarestrup, F. M. & Aarestrup, B. J. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2014 May;2(3):337-340.
22. Alvaríño-Martín C, Sarrión-Pérez M G. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent.* 2014 Feb 1;6(1):e74-e80

23. Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al. Double-blinded, placebo controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 9; 65(5):1330-1337
24. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*. [Revista en Internet] 2014 Sep 8 [acceso 2016 May 30]; 9(9):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107418>
25. 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*. 2015 Ago;9(2): 289-294.
26. Instituto Nacional del Cancer de los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU [sede internet]. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia de la cabeza y cuello (PDQ®). EEUU; c2012. [actualizada 11 Mar 2016; acceso 2016 Jun 6]; [aprox. 6 pantallas] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/complicacionesorales/HealthProfessional>
27. Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I: p.5-8.
28. Cooper H, Hedges LV, Valentine JC. The handbook of research synthesis and meta-analysis: Russell Sage Foundation; 2009.
29. Del-Pino-Casado R, Frías-Osuna A, Palomino-Moral PA. La revisión sistemática cuantitativa en enfermería. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria*. 2014 Jul;7(1):24-39
30. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu I. Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy. *J Natl Med Assoc*. 2005 Ago;97(8):1161-1164.
31. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):449-452.
32. Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, Kunselman SJ, Iverson RK, Finck G, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer*. 1993 Oct 1; 72(7):2234-2238.
33. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol*. 1994;30B(4):234-236.
34. Karagozoglu S, Filiz Ulusoy M. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *J Clin Nurs*. 2005 Jul;14(6):754-765.
35. Nikoletti S, Hyde S, Shaw T, Myers H, Kristjanson LJ. Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. *J Clin Nurs*. 2005 Jul;14(6):750-753.
36. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in

- patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Abr; 37: 1031–1035.
37. Svanberg A, Birgegard G, Ohrn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy—a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2007 Mar;15:1155-61.
 38. Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Mar;39(6):347-352.
 39. 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 Abr 1;112(7):1600-1606.
 40. Heydari A, Sharifi H, Salek R. Effect of oral cryotherapy on combination chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *Middle east journal of cancer*. 2012;3(2&3):55-64
 41. 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.
 42. Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44(1):64-73.
 43. Kakoei S, Ghassemi A, Nakhaei NR. Effect of cryotherapy on oral mucositis in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. *Iran J Radiat Res*. 2013;11(2):117-120.
 44. Svanberg A, Ohrn K, Birgegard G. Caphosol® mouthwash gives no additional protection against oral mucositis compared to cryotherapy alone in stem cell transplantation. A pilot study. *Eur J Oncol Nurs*. 2015.
 45. Western Consortium for Cancer Nursing Research. Development of a staging system for chemotherapy induced stomatitis. *Cancer Nursing*. 1991 Feb;14(1), 6-12.
 46. Eilers J, Berger AM & Petersen MC. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum*. 1988 May-Jun;15(3):325-330.
 47. Tartarone A, Matera R, Romano G, Vigliotti ML, Di Renzo N. Prevention of high-dose melphalan induced mucositis by cryotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2005 Abr;46(4):633-634
 48. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK et al. Biochemical of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989 Oct; 7(10):1407-1418.
 49. Yi-Bin Chen MD. Bone Marrow Trasplant [Internet]. Bethesda: Medline Plus; 2015 [actualizado 2015 Ene 27; acceso 2016 Jun 10]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003009.htm>
 50. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4).

51. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Flidner M, Lees J, Loprinzi C. Systematic review of oral cryotherapy] for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(1): 327–332

8. ANEXOS

Puntuación CASPe de los artículos estudiados

- Mahood J et al. 1991³¹: 6/9
- Rocke LK et al. 1993³²: 8/9
- Cascinu S et al. 1994³³: 7/9
- Baydar M et al. 2005³⁰: 4/9
- Karagozoglu S et al. 2005³⁴: 8/9
- Nikoletti S et al. 2005³⁵: 5/9
- Lilleby K et al. 2006³⁶: 7/9
- Svanberg A et al. 2007³⁷: 7/9
- Gori E et al. 2007³⁸: 8/9
- Sorensen JB et al. 2008³⁹: 9/9
- Heydari A et al. 2012⁴⁰: 7/9
- Katranci N et al. 2012⁴¹: 7/9
- Salvador P et al. 2012⁴²: 7/9
- Kakoei S et al. 2013⁴³: 5/9
- Svanberg A et al. 2015⁴⁴: 6/9