

## Revisión

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

#### EFFECTIVENESS OF NON-PHARMACOLOGICAL MEASURES AIMED AT THE PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN ONCOLOGICAL PATIENTS: A REVIEW.

Laura Rubio Losada

Hospital Universitario de Álava.

Correo Electrónico: [laurig\\_r@icloud.com](mailto:laurig_r@icloud.com)

#### RESUMEN:

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

Este trabajo de revisión crítica de la literatura pretende analizar la efectividad de diferentes medidas no farmacológicas como alternativa en la prevención de la MO. La metodología llevada a cabo sigue un proceso planificado y estructurado con la pertinente búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos y revistas científicas, tales como: Medline (OVID), Cinhal, Cochrane y Cuiden.

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

Palabras Clave: *Mucositis oral, Prevención primaria, Radioterapia, Quimioterapia, Crioterapia, Miel, Silimarina, Polen de palmera datilera, Propóleo, Enjuagues Bucles, Canela.*



## ABSTRACT:

Oral Mucositis (OM) is one of the most frequent and serious complications of patients undergoing radiotherapy and / or chemotherapy treatments. Its impact as an adverse event (AE) directly affects basic needs, even leading to the interruption or delay of cancer treatment.

A bibliographic search has been done in order to analyze the effectiveness of different non-pharmacological measures as an alternative in preventing OM. The methodology carried out follows a planned and structured process with an exhaustive search in several databases and scientific journals, for example: Medline (OVID), Cinhal, Cochrane and Cuiden.

There are numerous measures collected in the literature to prevent OM such as: oral cryotherapy, honey, black mulberry molasses, silymarin, propolis, date palm pollen, chlorhexidine, and povidone-iodine rinses. The evidence obtained is inconclusive, and further research is needed.

Key words: *Oral mucositis/stomatitis, Primary prevention, Radiotherapy, Drug therapy, Cryotherapy, Honey, Silymarin, Pollen, Propolis, mouthwashes, Cinnamomum osmophloeum.*

## INTRODUCCIÓN:

El cáncer es una patología de tipo multicausal con diferentes manifestaciones, pronóstico y tratamiento<sup>(1)</sup>.

Actualmente supone uno de los problemas más graves de salud de la población a nivel mundial. Según datos

de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012 se desarrollaron 14 millones de nuevos casos y en el 2015 se registraron 8,8 millones de muertes vinculadas al cáncer en todo el mundo<sup>(2)</sup>. En nuestro país, según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se estimaron 247.771 nuevos casos de cáncer en el año 2015<sup>(3)</sup>.

El proceso patológico del cáncer comienza cuando hay una proliferación celular anómala a causa de una mutación en el ADN, evadiendo las señales reguladoras de la división celular<sup>(1)</sup>.

Los principales factores de riesgo son: los virus y bacterias; agentes físicos; agentes químicos; factores genéticos y familiares; la dieta y obesidad; factores hormonales exógenos, endógenos; la inmunosupresión ante trasplantes de órganos y las enfermedades autoinmunes<sup>(1,4)</sup>.

Entre los recursos terapéuticos más utilizados se encuentran: la cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de médula ósea o las nuevas terapias biológicas, dependiendo del tipo de lesión y su estadificación<sup>(1,4)</sup>.

Más del 50% de los pacientes con cáncer se trata en algún momento de la enfermedad con radioterapia sola o con quimioterapia, sobre todo en aquellos tumores localizados en cabeza y cuello<sup>(4,5)</sup>. Esta terapia se basa en la radiación de rayos X y Gamma que altera la molécula de ADN de las células, causando su muerte, siendo los tejidos más sensibles aquellos de rápida división celular<sup>(1,6)</sup>. La dosis a administrar es aquella que erradicando las células cancerígenas conserva en su mayoría el tejido sano circundante<sup>(6)</sup>.

Otra de las terapias más utilizadas en el tratamiento contra el cáncer es la quimioterapia, la administración de

fármacos antineoplásicos en ciclos periódicos con el fin de destruir las células tumorales interfiriendo en las funciones celulares <sup>(1,7)</sup>. Su acción terapéutica limita el tamaño del tumor, provoca la muerte celular por apoptosis e inhibe la mitosis y la proliferación celular <sup>(1,7)</sup>. Dependiendo del momento de su administración, la quimioterapia se clasifica en: neoadyuvante, previa a la cirugía o radioterapia; adyuvante, destrucción de células tumorales restantes y por último, la concomitante, que se administra simultáneamente a la radioterapia, para potenciar su acción terapéutica <sup>(4,7)</sup>.

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

La cavidad bucal es la primera zona afectada, ya que las células de su mucosa tienen una alta tasa de proliferación celular, es decir, se renuevan cada 7-14 días, en un proceso de replicación de ADN <sup>(9)</sup>. La MO es un proceso inflamatorio de las membranas mucosas que revisten la cavidad oral debido a los efectos de la radiación y los agentes antineoplásicos que alteran el proceso de mitosis de esas células, disminuyendo la habilidad de regeneración del epitelio basal, provocando una atrofia de la mucosa, dañando el colágeno y dando lugar a ulceraciones <sup>(9-11)</sup>. Las áreas más afectadas de la cavidad bucal, son las superficies no queratinizadas: mucosa bucal y labial, paladar blando y la lengua <sup>(9)</sup>.

Existen numerosos factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la MO, entre ellos, los relacionados con el propio paciente y sus patologías o con

las características propias de la administración de agentes antineoplásicos y/o radioterapia <sup>(11-13)</sup>.

En relación a los atribuidos al paciente y sus patologías destacan aspectos tales como la edad, género, estado nutricional, higiene oral, función salivar, factores genéticos, tabaquismo, alcoholismo, Psoriasis, Enfermedad de Addison y Diabetes Mellitus <sup>(11-14)</sup>.

Los factores de riesgo específicos de la quimioterapia que favorecen el desarrollo de MO, están claramente determinados por la toxicidad de los agentes antineoplásicos, entre los que destacan los antibióticos antitumorales, agentes alquilantes y antimetabolitos; así como su forma de administración y periodicidad <sup>(12)</sup>. La incidencia relacionada con este tipo de tratamiento es de aproximadamente un 40%-70% y puede ascender a un 90% si los agentes antineoplásicos utilizados son el 5-fluorouracilo (5-FU) o el cisplatino <sup>(15)</sup>.

La dosis total, volumen, fracción y tiempo de tratamiento asociado a la radioterapia, en especial la administrada en pacientes con tumores de cabeza y cuello, son los principales factores de riesgo para la aparición de MO, por lo que al menos un 85-90% de los pacientes tratados con radiación desarrollará algún grado <sup>(11,13)</sup>. Su severidad aumenta en aquellos pacientes tratados al mismo tiempo con ambas terapias, llegando a una incidencia del 95% <sup>(16,17)</sup>.

La MO ocurre como consecuencia de dos mecanismos principales: la toxicidad directa debido al tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia y la mielosupresión causada por ambas terapias <sup>(18)</sup>. Este EA aparece de 7 a 14 días después del inicio del tratamiento con quimioterapia y a las 2 o 3 semanas de iniciar la radioterapia <sup>(13,19)</sup>.

El proceso fisiopatológico de la MO se divide en 4 fases: inflamatoria-vascular, epitelial, ulcerativa y de cicatrización (9,15,18). Durante la primera fase inflamatoria-vascular, se liberan citoquinas pro-inflamatorias que causan una lesión tisular (18). En la fase epitelial, se inhibe la división de las células del epitelio basal, lo

que lleva a una reducción de la capacidad de renovación de tejido (18). Más tarde, ocurre una rotura del epitelio formándose exudado fibroso que favorece la aparición de pseudomembranas y úlceras proclives a la colonización de bacterias, siendo la fase que más se agudiza en aquellos pacientes con mielosupresión (18,20). Y por último, la fase de cicatrización, cuya duración depende de la extensión de las lesiones y su profundidad, está caracterizada por la proliferación de las células epiteliales y el restablecimiento inmunológico del paciente (9,18).

La MO afecta directamente a la calidad de vida de los pacientes oncológicos, causando dolor, infecciones, problemas en la ingesta de alimentos, dificultades en el habla y en los casos más graves, requiere la interrupción o retraso en la administración de la terapia antineoplásica (15,21).

La alteración de la mucosa y la aparición de lesiones ulcerativas se asocia directamente con el dolor y el uso de opioides para su paliación, con los

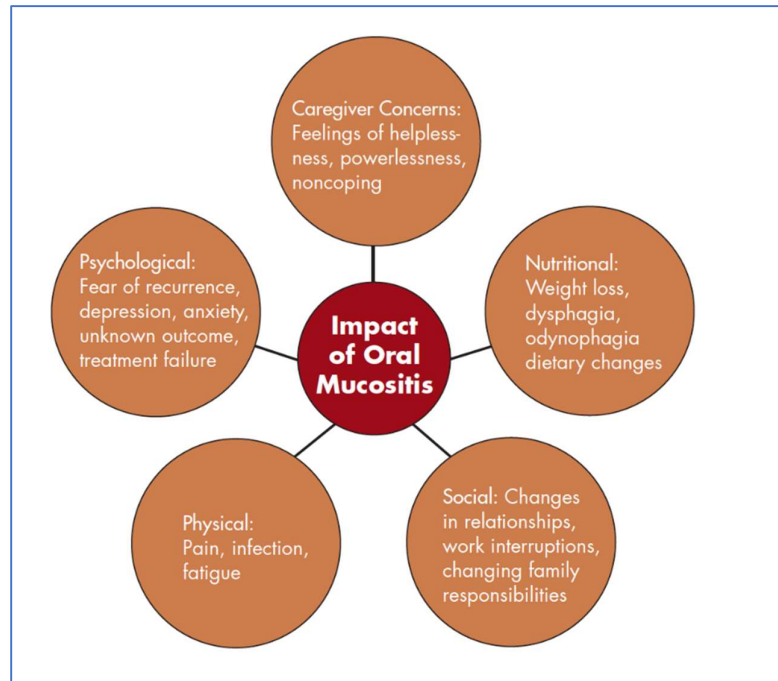


FIGURA 1: IMPACTO DE LA MUCOSITIS ORAL. Obtenido de: Haas ML. Oral Mucositis in Radiation/Chemotherapy: Treatment Similarities. *Oncol Nurs Ed.* 2009;23(8):23–7

consiguientes efectos secundarios derivados de su uso, tales como la

sequedad bucal y el estreñimiento (10,19). El dolor dificulta la ingesta de alimentos, siendo necesaria la administración de nutrición parenteral y sueroterapia continua (15,19). La fase ulcerativa de la MO es la más proclive a la colonización de microorganismos tales como Virus del Herpes Simple o la *Cándida Albicans* (15,19).

El impacto de la MO sobre los pacientes oncológicos tiene una clara repercusión en aspectos psicológicos y sociales, tales como: incertidumbre ante la efectividad del tratamiento, ansiedad, depresión, cambios en las relaciones sociales, alteraciones del rol familiar y de trabajo (17) (Figura 1).

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

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

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

### **MÉTODO:**

Para dar respuesta al objetivo, se ha realizado un diseño cercano a una revisión crítica de la literatura. En primer lugar, se desglosó el objetivo del estudio en conceptos básicos, de manera que cada palabra reflejase el objeto de estudio. A partir de dichos términos, se identificaron una serie de sinónimos y su correspondiente traducción al inglés para lograr las palabras claves de cada una de las bases de datos.

Mediante la combinación de 10 palabras clave, se fueron afinando diferentes ecuaciones de búsqueda para dar respuesta al objetivo. Dichas ecuaciones fueron reformuladas o limitadas cuando se consideró preciso. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre octubre del 2017 y marzo del 2018, y las bases de datos consultadas fueron Medline (OVID), Cinhal, Cochrane y Cuiden, además de varias búsquedas manuales.

Los criterios de inclusión fueron: (1) estudios de investigación empíricos

publicados en revistas y bases de datos científicas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica, a texto completo; (2) pacientes oncológicos > 18 años en tratamiento con Radioterapia y/o Quimioterapia; (3) publicaciones desde enero del 2003 a marzo de 2018; (4) artículos en español, inglés y portugués. Los criterios de exclusión fueron: (1) artículos de opinión, cartas al editor, literatura gris, tesis doctorales, actas de conferencia, ensayos clínicos sin finalizar; (2) pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, pediátricos o animales; (3) publicaciones anteriores a enero de 2003.

En total, se encontraron 330 resultados en bases de datos y organizaciones basadas en la evidencia, que fueron sometidos a un proceso de selección que ha quedado plasmado en un diagrama de flujo (Figura 2).

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

En la tercera fase el proceso de análisis crítico de la literatura se realizó mediante las parrillas “Guión de Lectura Crítica de Estudios de Investigación Cuantitativa” (Anexo 1).

El análisis de los 16 artículos definitivos se dividió en dos etapas. Durante la etapa de lectura completa, se realizó un preanálisis para obtener una idea general de los temas expuestos en cada artículo. Seguidamente se realizó una

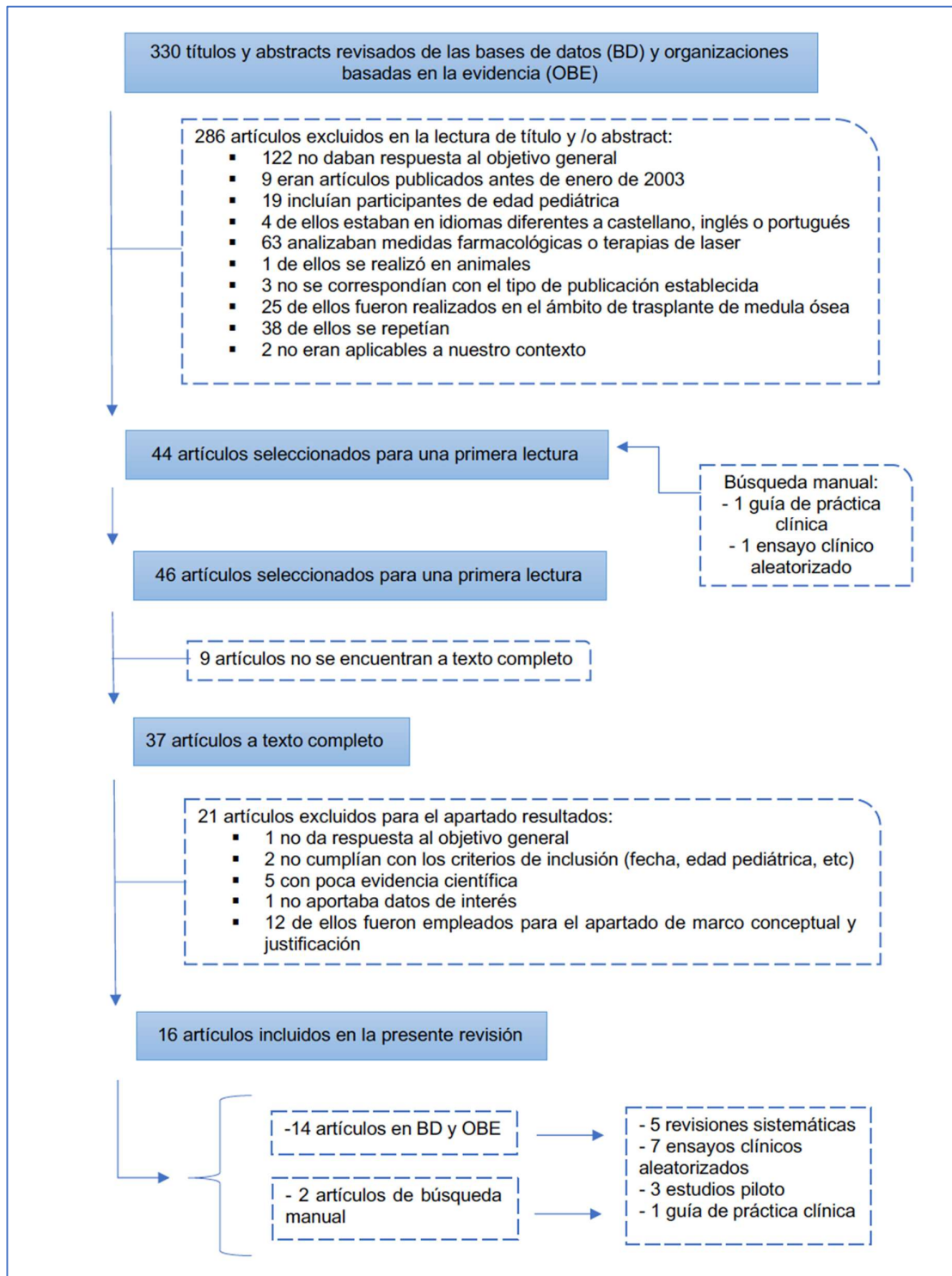


FIGURA 2: DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE LA LITERATURA.

tabla resumen en la cual se plasmaron los datos más significativos de la bibliografía consultada. Finalmente, se categorizó la información tratada en los

artículos, elaborándose un árbol categorial con el fin de identificar las temáticas emergentes (Figura 4).

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

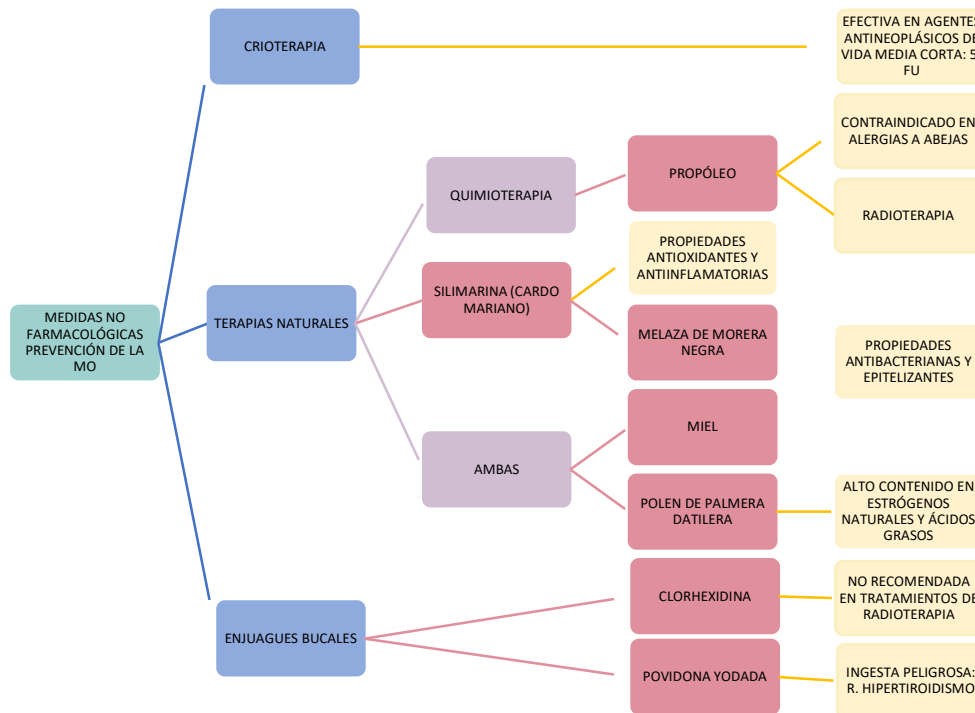


FIGURA 4: ÁRBOL CATEGORIAL

## RESULTADOS:

### Crioterapia oral

La crioterapia consiste en la aplicación de cubitos de hielo en la mucosa oral (22,23). El enfriamiento de la mucosa provoca una vasoconstricción local, disminuyendo el flujo sanguíneo y a su vez, las cantidades de fármaco antineoplásico depositadas en las células de la mucosa bucal, reduciendo la exposición de la zona a la quimioterapia (22,24-26).

El estudio experimental aleatorizado de Katranci et al. (23), realizado en pacientes en tratamiento con 5-FU más leucovorina, evaluó el grado de MO a los 7,14 y 21 días del inicio de la quimioterapia (23). La crioterapia oral se administró al grupo experimental durante un total de 30 minutos, distribuidos de la siguiente manera: 5 minutos antes del tratamiento, durante y 15 minutos después, basándose en la vida media del 5-FU (23).

Este estudio mostró los siguientes resultados: 7º día: El 83,4% de los pacientes en grupo experimento presentó MO grado 0, el 13,3% grado 1, el 3,3% grado 2 y ninguno presentó MO grados 3 o 4, por lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimento y el control ( $p < 0,05$ )<sup>(23)</sup>. En el 14º día: El 60% de los pacientes en grupo experimento presentó grado 0 de MO, el 23,3% grado 1, el 13,3% grado 2, el 3,3% grado 3, ninguno presentó grado 4 de MO<sup>(23)</sup>. Sin embargo, no se obtuvieron datos estadísticamente significativos ( $p > 0,05$ ) entre los dos grupos en el 21º día, ya que un 20% desarrolló MO grado 1 y no hubo ningún caso de grado 4<sup>(23)</sup>. Por lo tanto, el estudio mostró una incidencia y grado de MO menor en el grupo experimento, comparados con los registrados en el grupo control<sup>(23)</sup>.

Otro estudio llevado a cabo por Papadeas et al., con pacientes con el mismo tratamiento quimioterápico que el estudio anterior, administró al grupo experimento crioterapia oral 5 minutos antes, durante y hasta 30 minutos después de la quimioterapia<sup>(27)</sup>. El que el porcentaje de pacientes que no desarrolló MO fue mayor en el grupo experimento<sup>(27)</sup>. El grado medio de la MO se redujo significativamente en el grupo de crioterapia en los tres ciclos de quimioterapia<sup>(27)</sup>.

En el estudio de Diniz dos Reis et al. todos los pacientes fueron tratados con crioterapia oral, pero en el grupo experimento los cubitos de hielo se elaboraron a partir de infusión de manzanilla, administrados 5 minutos antes del inicio de la quimioterapia y hasta un total de 30 minutos<sup>(26)</sup>. La mucosa oral fue evaluada a los 8, 15 y 22 días de haber iniciado el tratamiento<sup>(26)</sup>. Tan solo el 30% de los pacientes del

grupo experimento desarrolló MO, aunque sin sobrepasar el grado 1, por lo tanto la crioterapia elaborada a partir de manzanilla vs la crioterapia sola, ha demostrado reducir la incidencia de la MO, debido a sus efectos antiinflamatorios, ya que inhibe la producción de “cyclooxygenasa-2”<sup>(26)</sup>.

Por otro lado, Karagözoğlu et al, es el único que analiza la efectividad de la crioterapia oral en pacientes tratados con agentes antineoplásicos diferentes a los anteriormente mencionados (Etoposido, Cisplatino, Mitomicina y Vinblastina), en intervalos de 1 o 3 días consecutivos, cada 21 días<sup>(24)</sup>. El grado de MO fue evaluado por los propios pacientes y por un experto, antes de comenzar el 2º ciclo de quimioterapia<sup>(24)</sup>. Los resultados del estudio mostraron que tanto la tasa, gravedad y duración de la MO fueron mayores en el grupo control<sup>(24)</sup>.

Datos similares se obtuvieron de la revisión bibliográfica realizada por Tejada et al<sup>(28)</sup>. Según el análisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados, concluye que la administración de escamas de hielo 5 minutos antes por un total 30 minutos en el tratamiento con 5-FU en bolo resulta beneficioso para la prevención de la MO, y añade que la crioterapia oral por un total de 60 minutos no es más eficaz que la administrada durante 30 minutos<sup>(28)</sup>.

La revisión de Riley et al. encontró que la crioterapia oral en pacientes que reciben tratamiento con 5-FU reducía el riesgo de desarrollar MO de cualquier grado<sup>(22)</sup>. A similares conclusiones llegó Worthington et al. aunque sus resultados se basaron en el análisis a pacientes con diferentes tipos de cáncer y tratamientos<sup>(29)</sup>. A su vez la revisión sistemática realizada por De Melo Manzi et al. muestra los mismos



resultados que las anteriores, pero da un paso más mencionando que los cubitos de hielo empleados para la crioterapia oral deben tener un tamaño apropiado para su fácil movilización en la cavidad bucal <sup>(29)</sup>.

Por último, la guía de práctica clínica de Rubenstein et al. recomienda el uso de la crioterapia en aquellos pacientes que reciben bolos de 5-FU, 5 minutos antes de la infusión y durante 30 minutos, pero afirma que esta no es útil en la prevención de la MO relacionada con otros agentes de vida media larga (Metotrexate, Doxorubicina) e infusiones continuas de 5-FU <sup>(31)</sup>.

En resumen, tras el análisis de la bibliografía hallada, se concluye que la crioterapia oral se ha popularizado como método sencillo, barato, rentable y de fácil administración en la prevención de la MO, demostrando su eficacia en la infusión rápida de algunos agentes quimioterápicos de vida media corta (20 minutos), tales como el 5-FU <sup>(22,24,25)</sup>. Esto se debe a la vasoconstricción producida por el hielo local en la cavidad bucal provocando que una menor cantidad de estos agentes alcance las células de la mucosa oral <sup>(31)</sup>. La mayoría de los artículos analizados mencionaban que la crioterapia oral no había ocasionado efectos secundarios, sin embargo, Papadeas et al. hace referencia a que 6 de los pacientes tratados con este método, presentaron entumecimiento bucal y dolor de cabeza, finalizando estas molestias con el cese de la crioterapia oral <sup>(27)</sup>. La mayoría de los artículos hallados destacan la importancia de que los cubitos de hielo tengan las esquinas redondeadas para no dañar la cavidad oral <sup>(23,24,27)</sup>.

## Terapias naturales

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

### Miel

Este producto natural cuenta con reconocidas propiedades antibacterianas y epitelizantes sobre la mucosa oral que la convierten en una alternativa de uso tópico en estudio para la prevención de la MO <sup>(28)</sup>.

El ensayo aleatorizado de Rashad et al. es el único estudio hallado que evalúa la efectividad de una medida preventiva en el tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia <sup>(32)</sup>. Todos los pacientes del estudio fueron evaluados odontológicamente, instruidos en cuidados orales y utilizaron un enjuague de bencidamida <sup>(32)</sup>. El grupo intervención, recibió 20 ml de miel pura 15 minutos antes, después y en las 6 horas posteriores a la radioterapia, manteniéndola en la boca durante cinco minutos y tragándola poco a poco, con el fin de impregnar la mucosa oral y faríngea <sup>(32)</sup>. El grado de MO se evaluó durante un periodo de 7 semanas, mostrando que en el grupo intervención nadie desarrolló MO grado 4 y que tan solo 3 de los participantes desarrollaron MO grado 3, por lo que la miel reduce la incidencia de los grados más graves (3 y 4) de MO <sup>(32)</sup>.

Worthington et al. junto con otros dos que analizan la efectividad de la miel como medida profiláctica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, concluye que existen numerosos sesgos en dichos ensayos y poca evidencia confiable de que la miel se asocie con un beneficio moderado

respecto a la prevención de cualquier MO <sup>(29)</sup>.

En conclusión, solo se han encontrado resultados estadísticamente significativos a favor de la miel como medida profiláctica en artículos con alto riesgo de sesgos. Por ello, sería necesaria la realización de estudios con adecuados diseños <sup>(32)</sup>.

### ***Melaza de morera negra***

La morera negra, es una especie vegetal, de cuyo fruto se obtiene, tras un proceso de elaboración, la melaza de morera negra, con propiedades similares a las de la miel <sup>(33)</sup>.

En el ensayo de Demir et al. Realizado en pacientes sometidos a radioterapia en la zona de la mucosa orofaríngea, se elaboró un enjuague a base de mora y agua a partes iguales que se embotelló con la dosis diaria necesaria, administrada de la siguiente forma: mantenerlo en la boca de 1-3 minutos e ingerirlo 15 minutos antes y después de la radiación, repitiéndose el proceso 6 horas más tarde <sup>(33)</sup>.

Los grados de MO se evaluaron durante las primeras 7 semanas y a los 90 días de comenzar con la radioterapia <sup>(33)</sup>. En la primera semana de tratamiento y el día 90, ninguno de los participantes experimentó MO <sup>(33)</sup>. En el grupo control, los primeros casos de MO aparecieron durante la 2ª semana, en el experimento durante la 3ª <sup>(33)</sup>.

La incidencia de MO fue mayor en el grupo control que en el experimental durante la 3ª, 4ª y 7ª semana y la severidad, aumentó en el grupo control durante la 4ª y 6ª semanas <sup>(33)</sup>. Finalmente, ninguno de los participantes del estudio desarrolló MO grado 4 <sup>(33)</sup>.

En el estudio de Demir et al. la melaza de morera negra retrasó la aparición de

MO y redujo su severidad. A pesar de los resultados favorables, este ha sido el único estudio hallado sobre la melaza, por lo que se requiere de la realización de más estudios experimentales controlados <sup>(33)</sup>.

### ***Silimarina (Cardo mariano)***

La silimarina, es un flavonoide extraído del cardo lechoso, con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que detienen los radicales libres <sup>(34)</sup>.

En el ensayo de Elyasi et al. en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia y cisplatino los días 1, 22 y 43, los pacientes del grupo experimento recibieron una dosis diaria de 420 mg de silimarina administrada en comprimidos, repartida en 3 tomas, desde el comienzo del tratamiento radioterápico hasta 6 semanas después <sup>(34)</sup>.

Según los resultados obtenidos, evaluados con las escalas de la OMS y la NCI-CTC, los grados de MO fueron mucho menores en el grupo experimento que en el control y ninguno de los pacientes tratados con silimarina tuvo grado 4 de MO <sup>(34)</sup>. A pesar de la progresión de la MO en ambos grupos durante el tratamiento radioterápico, la silimarina causa un retraso en su aparición y reduce su severidad <sup>(34)</sup>.

Al ser este el único estudio hallado sobre la efectividad de la silimarina en la prevención de la MO, no existen datos suficientes para concluir que esta medida sea efectiva, por lo que se precisa de la realización de más ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

### ***Propóleo***

El propóleo es una sustancia resinosa compuesta por aceites esenciales y flavonoides, que posee altas

propiedades biológicas, antisépticas, antimicóticas, anti-oxidantes, antimicrobianas y antiinflamatorias específicas para alteraciones de la mucosa oral<sup>(34)</sup>.

En el estudio de Piredda et al. todos los participantes utilizaron bicarbonato sódico para enjuagar su cavidad oral 3 veces al día, además el grupo experimento tomó comprimidos compuestos por 80 mg de extracto seco de propóleo y 8-12% de galangina, en 2 o 3 tomas al día entre comidas<sup>(34)</sup>. El número de comprimidos se calculó según el peso de los pacientes y fueron preparados por un laboratorio siguiendo estrictas normas de calidad<sup>(34)</sup>. El tratamiento profiláctico se llevó a cabo durante el primer ciclo quimioterápico, iniciándose el día después de comenzar el régimen antineoplásico, durante 15 días<sup>(34)</sup>.

Tras la evaluación los días 5, 10, 15 y 21 del primer ciclo quimioterápico, los datos obtenidos indican que el 76,7% de los pacientes del grupo experimento no desarrolló ningún grado de MO, el 23,3% desarrolló grado 1 y ningún paciente desarrolló MO mayor de este grado<sup>(34)</sup>. Por lo que el propóleo asociado al bicarbonato de sodio, resultó ser más eficaz que el enjuague por si solo<sup>(34)</sup>.

En relación a los efectos secundarios de las medidas empleadas, 7 de los pacientes manifestaron sensación desagradable por el bicarbonato sódico y otros 6 alegaron que les producía náuseas; con respecto a los efectos secundarios del propóleo, 2 pacientes decidieron tomarlo después de comer en vez de entre horas por molestias gástricas, también hay que destacar que puede ocasionar intolerancia o alergia al ser un producto derivado de las abejas<sup>(34)</sup>. Hubo incumplimiento general del régimen prescrito por parte de 6

pacientes del grupo experimento por sospecha de alergia y emesis<sup>(34)</sup>.

### ***Polen de Palmera Datilera***

La palmera datilera es una planta cuyo polen tiene propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, componentes bioactivos ricos en estrógenos naturales, tales como: estrona, estradiol y estriol,<sup>(36)</sup>. Además de ácidos grasos como el palmítico, linoleico y mirístico similares a los que se hayan de forma natural en las membranas epiteliales de la cavidad bucal<sup>(36)</sup>.

El estudio piloto de Elkerm et al. en pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia con cáncer de cabeza y cuello, el grupo experimento tomó 2 gr de polen diluidos en 125 ml de agua todas las noches durante 6 semanas, comenzando el día previo al tratamiento, mientras que el grupo control fue tratado con un cuidado estándar<sup>(36)</sup>. Ambos grupos fueron observados los días 1, 15 y 29, durante un periodo de 30 días, obteniéndose en el grupo tratado con palmera datilera una reducción significativa de la gravedad e incidencia de la MO<sup>(36)</sup>.

Por lo tanto, el estudio demuestra la efectividad de este agente en la protección de las membranas de la mucosa oral debido a las acciones sinérgicas de sus constituyentes fitoquímicos<sup>(36)</sup>. Sus prometedores hallazgos, precisan de la realización de futuros ensayos clínicos aleatorizados y controlados<sup>(36)</sup>.

### ***Canela***

La canela es una planta originaria de los bosques de Taiwan, con altas

propiedades anti-inflamatorias, antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas y reparadora de heridas <sup>(37)</sup>.

La revisión sistemática de Bakar et al. analiza una serie de artículos que incluyen la canela como medida natural, llegando a la conclusión de que sus propiedades pueden ser de gran utilidad en el alivio de las diferentes fases de MO <sup>(37)</sup>. Durante la primera fase, se podrían prevenir la aparición de especies reactivas al oxígeno (propiedades antioxidantes), en la segunda, inhibiendo los factores que provocan la reacción inflamatoria y en la cuarta fase, por ejemplo, inhibiendo que numerosas bacterias colonizantes entren en la mucosa oral <sup>(37)</sup>.

## Enjuagues bucales

### *Clorhexidina*

La Clorhexidina es un antiséptico tópico conocido por su amplio espectro antibacteriano, y habilidad de unirse a las superficies orales, propiedades que la han convertido en una de las medidas más utilizadas en la prevención de la MO <sup>(31,38)</sup>.

El ensayo de Sorensen et al. incluye participantes con cáncer gastrointestinal que recibieron tratamiento quimioterápico bajo el régimen de Mayo (Leucovorín + 5-FU), distribuidos aleatoriamente en 3 grupos diferentes <sup>(25)</sup>. En el grupo A, se enjuagaron la cavidad oral con 10mL de Clorhexidina al 0,1% durante 1 minuto, 3 veces al día, desde el inicio con quimioterapia hasta el día 21 <sup>(25)</sup>. El grupo B, fue tratado con enjuagues de placebo (suero salino) con la misma cantidad y horario que el grupo A <sup>(25)</sup>. Por último, el grupo C se trató con crioterapia 10 minutos antes y

hasta 35 minutos después del comienzo de la infusión de quimioterapia <sup>(25)</sup>.

Todos los grupos fueron evaluados el día 14 y 28 del primer ciclo de quimioterapia <sup>(25)</sup>. El 23% de los pacientes del Grupo B (suero salino) y el 43% de los tratados con Clorhexidina y Crioterapia no presentaron ningún grado de MO <sup>(25)</sup>. La MO grado 3-4 apareció en un 12% del grupo A, 32% grupo B y 10% grupo C, y la duración de la MO en el grupo A fue de 3 días ( $p=.035$ ), en el B de 5 y en el C de 1 día ( $p=.003$ ), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y C <sup>(25)</sup>. La incidencia y duración de la MO se vio mejorada por la Crioterapia y la Clorhexidina, aunque esta última demostró su efectividad incluso en agentes antineoplásicos de vida media larga <sup>(25)</sup>.

Este estudio presenta una incidencia del 62% y un aumento de los grados 3-4 de MO mayor a la habitual en pacientes tratados con 5-FU, esto puede deberse a que los resultados obtenidos están condicionados por los datos subjetivos de la autoevaluación de los pacientes <sup>(25)</sup>.

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

A su vez, Melo Manzi et al. que incluye el anterior estudio, determina una controversia en los artículos que analizan los enjuagues de este agente como intervención, por lo que no se puede concluir que sea efectivo en la prevención de la MO <sup>(30)</sup>. Aunque destaca que en pacientes con neutropenia que utilizaron el enjuague con clorhexidina, hubo una reducción de la concentración de microorganismos de su cavidad oral <sup>(30)</sup>.

Las revisiones sistemáticas de Tejada et al y Potting et al. analizan una serie de estudios que evalúan la Clorhexidina como medida profiláctica para la MO, no encontrando resultados concluyentes para apoyar o rechazar la efectividad de esta medida <sup>(28,38)</sup>. Sorensen et al. coincide con los datos de esta última revisión, en que los pacientes tratados con este antiséptico manifestaron alteraciones en el gusto como la sensación de sabor amargo y añade otras molestias como la decoloración dental y sensación desagradable, datos suficientes para recomendar otro tipo de agentes como el agua estéril, suero fisiológico o bicarbonato sódico <sup>(38)</sup>.

Rubenstein et al. no recomienda el uso de la clorhexidina en la prevención de la MO en aquellos pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, ya que no existe ninguna evidencia clínica acerca de la eficacia de este agente en la prevención de la MO <sup>(31)</sup>. A pesar de ello, si recomienda el uso de este agente como parte de un protocolo de cuidado oral por sus propiedades antifúngicas y antiplaca <sup>(31)</sup>.

### ***Povidona Yodada***

Tejada et al, analiza el enjuague de Povidona Yodada sin alcohol, en la prevención de la MO inducida por radioterapia, concluyendo que la efectividad de este agente no es superior a la del suero salino <sup>(28)</sup>. A similares conclusiones llega la revisión sistemática de Worthington et al. analizando un estudio de la Povidona en contraposición al agua estéril <sup>(29)</sup>. Los hallazgos de la revisión sistemática de Potting et al. indican que puede reducir la severidad y duración de la MO, aunque menciona su peligrosidad en caso de ingestión accidental, pudiendo provocar hipertiroidismo <sup>(38)</sup>.

### **CONCLUSIONES:**

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

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

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

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

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

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

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

En resumen, el análisis de la efectividad de estas medidas no farmacológicas es una herramienta útil que favorece el autocuidado de los pacientes oncológicos y su calidad de vida, promoviendo el principio de beneficencia.

## Referencias:

1. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. Oncología: atención de enfermería en el tratamiento del cancer. In: Brunner y Suddarth Enfermería medicoquirúrgica. 12th ed. Barcelona: thePoint; 2012. p. 336–94.
2. OMS: Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Cáncer [Internet]. World Health Organization; 2017 [acceso 2 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017; 19(7): p. 799–825.
4. NHI: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [acceso 18 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
5. Lucendo Villarín AJ, Polo Araujo L, Noci Belda J. Cuidados de enfermería en el paciente con cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia. Enferm Clínica. 2005;15(3): p. 175–9.
6. Stephens FO, Aigner KR. Treating Cancer. In: Basics of Oncology. Springer; 2009. p. 87–118.
7. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Tratamientos: Quimioterapia [Internet]. 2015 [acceso 7 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/Quimioterapia/Paginas/Que.es.aspx>

8. Organización Mundial de la Salud. Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente. Versión 1.1 Informe Técnico Definitivo. [Internet]. 2009 [acceso 2 de diciembre de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf)
9. Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia*. 2007; 18(2): p. 84–92.
10. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010; 46(6): p. 452–6.
11. Schmidt Santos RC, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Comodo Segreto HR. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. *Rev Da Esc Enferm Da Usp*. 2011; 45(6): p. 1336–42.
12. Eilers J, Million R. Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients With Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2007; 23(3): p. 201–12.
13. Radvansky LJ, Pace MB, Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *Am J Heal Pharm*. 2013; 70(12): p. 1025–32.
14. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009; 45(12): p. 1015–20.
15. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck*. 2003; 25(12): p. 1057–70.
16. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(5): p. 412–21.
17. Haas ML. Oral Mucositis in Radiation/Chemotherapy: Treatment Similarities. *Oncol nurse Ed*. 2009;23(8): p. 23–7.
18. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(4):562–8.
19. Lalla R V., Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):341–9.
20. Lopes LD, Rodrigues AB, Brasil DRM, Moreira MMC, Amaral JG, Peres de Oliveira P. Prevention and Treatment of Mucositis At an Oncology Outpatient Clinic: a Collective Construction. *Texto Context - Enferm*. 2016; 25(1):p. 1–9.
21. Medeiros F, Pimentel I, Firmino F. Prevenção e tratamento da mucosite oral. *Rev enferm*. 2010; 18(1): p. 67–74.
22. Riley P, Glenn AM, Worthington HV,

- Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment : oral cryotherapy ( Review ). *Chocrane database Syst Rev*. 2015; (12):CD011552.
23. Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2012; 16(4): p. 339–44.
24. Karagözoğlu Ş, Ulusoy MF. Chemotherapy: The effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *J Clin Nurs*. 2005;14(6):754–65.
25. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2008; 112(7): p. 1600–6.
26. Diniz dos Reis PE, Ciol MA, De Melo NS, De Souza Figueiredo PT, Leite AF, De Melo Manzi N. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2016; 24(10): p. 4393–8.
27. Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. *Eur J Oncol Nurs*. 2007; 11(1): p. 60–5.
28. Tejada Domínguez, F.J. Ruiz Domínguez MR. Mucositis Oral : Decisiones Sobre El Cuidado Bucal En Oral Mucositis : Decisions Regarding the Oral Care of Patients Under. *Enferm glob*. 2010; (18): p. 1–22.
29. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4).
30. De Melo Manzi N, De Campos RC, Diniz dos Reis PE. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: Systematic review. *J Adv Nurs*. 2016; 72(4): p. 735–46.
31. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST . Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100(9): p. 2026–46.
32. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 2009; 123(2): p. 223–8.
33. Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in



- Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med.* 2017; 23(12): p. 971–9.
34. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phyther Res.* 2016; 30(11): p.1879–85.
35. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care.* 2017; 26(6): p. 1–8.
36. Elkerm Y, Tawashi R. Date palm pollen as a preventative intervention in radiation- and chemotherapy-induced oral mucositis: A pilot study. *Integr Cancer Ther.* 2014; 13(6): p. 468–72.
37. Bakar A, Yao PC, Ningrum V, Liu CT, Lee SC. Beneficial Biological Activities of *Cinnamomum osmophloeum* and its Potential Use in the Alleviation of Oral Mucositis: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2020;8(1):3.
38. Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006; 15(5): p. 431–9.

Anexo 1: GUIÓN DE LECTURA CRÍTICA DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CUANTITATIVA

<b>ARTÍCULO:</b> Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. <i>Eur J Oncol Nurs.</i> 2012; 16(4): p. 339–44.			
<b>Objetivos e hipótesis</b>	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Regular	¿Por qué? P: Pacientes en tratamiento con 5-Fu + Leucovorina (quimioterapia). I: La crioterapia oral. C: No aparece especificado. O: Prevención de la MO.
<b>Diseño</b>	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Sí	¿Por qué? Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, cuenta con un grupo control y un grupo intervención. El estudio busca analizar la efectividad de a crioterapia, por lo que de esta manera puede comparar ambos grupos. Además, existe una aleatorización de los participantes por lo que hay comparabilidad de grupos. El ensayo clínico aleatorizado es el que más sesgos controla.
	Si se trata de un estudio de intervención/experimental, ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?	Sí	¿Por qué? El objetivo es analizar la efectividad de la crioterapia, por lo que la aplican a un grupo determinado de participantes y la comparan con otro grupo al que se le

			aplica una intervención diferente. Se puede replicar la intervención realizada en el grupo experimento, aunque no hace demasiada referencia al cuidado rutinario del grupo control. No se indica que haya una formación específica para hacer la intervención.
<u>Población y muestra</u>	¿Se identifica y describe la población?	Sí	¿Por qué? Indican que son pacientes sometidos a quimioterapia, en concreto los tratados con bolos de 5-FU + leucovorina.
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	No	¿Por qué? A pesar de tener una población diana y seleccionar aquellos participantes que cumplen con los requisitos de inclusión al estudio, no especifican como han calculado el tamaño muestral.
	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	Sí	¿Por qué? Sí, seleccionan aquellos adecuados para el estudio, después pasan un cuestionario de aquellos pacientes con características similares.
<u>Medición de las variables</u>	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Sí	¿Por qué? Indican que los investigadores prepararon una serie de cuestionarios que abarcaban preguntas sobre: genero, nivel de educación, tabaquismo, enfermedades de interés. El grado de MO fue medido con la escala de la OMS. También utilizaron un programa informático para la recolección de datos: SPSS.
<u>Control de Sesgos</u>	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	Sí	¿Por qué? No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ).
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada?	No	¿Por qué? No indican que haya un ciego en el investigador. Existe una imposibilidad de realizar el ciego del participante por el tipo de intervención que se lleva a cabo.
<u>Resultados</u>	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Sí	¿Por qué? Expone los resultados obtenidos y compara ambos grupos, además de responder a las hipótesis planteadas.
<u>Valoración Final</u>	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Sí	¿Por qué? A pesar de los sesgos: no hay ciego del participante ni del investigador. Este estudio responde al objetivo del trabajo y aporta información relevante. La mayoría de los estudios relacionados con el empleo de la crioterapia incurren en el mismo sesgo.

