



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ENFERMERÍA ONCOLÓGICA**

**LA CRIOTERAPIA ORAL COMO TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO
PARA LA PREVENCIÓN DE MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES CON
QUIMIOTERAPIA POR CÁNCER**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTAS EN ENFERMERÍA ONCOLÓGICA**

Presentado por:

AUTOR: CERDAN CALDERON, YOLANDA MARY
SANCHEZ SAAVEDRA, SOLANGE ZULEMA

ASESOR:
Mg. JEANNETTE ÁVILA VARGAS-MACHUCA

**LIMA – PERÚ
2019**

DEDICATORIA

A todos los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer, los cuales con su fortaleza y optimismo, motivan a los profesionales de la salud a mejorar cada día en su labor profesional y desarrollo personal.

AGRADECIMIENTO

A nuestra familia por comprender nuestra ausencia, valorar nuestro deseo de seguir adquiriendo nuevos conocimientos y motivarnos cada día para no desfallecer en el intento.

ASESOR:

Mg. Jeannette Ávila Vargas - Machuca

JURADO

Presidente: Dra. María Hilda Cárdenas

Secretario: Mg. Milagros Lizbeth Uturunco

Vocal: Mg. Yurik Anatoli Suarez Valderrama

INDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación del problema	15
1.3. Objetivo	15
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	16
2.2. Población y muestra	16
2.3. Procedimiento de recolección de datos	16
2.4. Técnica de análisis	17
2.5. Aspectos éticos	17
CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	18
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	30
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	35

5.2. Recomendaciones 36

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 37

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla1: Revisión de estudios sobre la eficacia de la crioterapia oral en la prevención de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer.	18
Tabla2: Resumen de estudios sobre la eficacia de la crioterapia oral en la prevención de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer.	28

RESUMEN

Objetivo: Analizar sistemáticamente las evidencias disponibles de los estudios realizados sobre la utilidad de la crioterapia oral en la reducción de la incidencia y severidad de la mucositis oral en pacientes con quimioterapia.

Material y Método: Revisión sistemática de los 10 artículos científicos encontrados sobre eficacia de la crioterapia oral en la prevención de la mucositis oral inducida por quimioterapia, los cuales fueron hallados en las bases de datos Lilacs, Scielo, Medline, Pubmed; y fueron analizados según la escala Grade para determinar fuerza y calidad de evidencia.

Resultados: Se analizaron 10 artículos, de los cuales 50% fueron Ensayos controlados aleatorizados, 20% revisiones retrospectivas, 20% revisiones sistemáticas; y 10% correspondió a un trabajo experimental. 100% de los artículos concluyeron que la crioterapia oral es efectiva en la disminución de incidencia y la severidad de la mucositis producida por quimioterapia, con un 50% para quimioterapia con 5 fluoracilo y 50% para quimioterapia con melfalán.

Conclusiones: La crioterapia oral administrada antes, durante y después de la administración de 5 fluoracilo en bolo y dosis altas de melfalán en pacientes sometidos a autotransplante de células madre es efectiva en disminución de la incidencia y la severidad de la mucositis oral. No se demuestra efectividad con otros citostáticos como: metotrexate y edrexato,

Palabras Claves: “Mucositis”, “crioterapia”, “quimioterapia”, “citostáticos”, “cáncer”.

ABSTRACT

Objective: To systematically analyze the available evidence from studies on the usefulness of oral cryotherapy in reducing the incidence and severity of oral mucositis in patients with chemotherapy. **Material and Method:** Systematic review of the 10 scientific articles found on the effectiveness of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis induced by chemotherapy, which were found in the databases Lilacs, Scielo, Medline, Pubmed; and were analyzed according to the Grade scale to determine strength and quality of evidence. **Results:** Ten articles were analyzed, of which 50% were randomized controlled trials, 20% retrospective study, 20% systematic reviews; and 10% corresponded to an study in vitro. 100% of the articles concluded that oral cryotherapy is effective in reducing the incidence and severity of mucositis caused by chemotherapy, with 50% for chemotherapy with 5 fluoracil and 50% for chemotherapy with melphalan. **Conclusions:** Oral cryotherapy administered before, during and after the administration of fluoracil in bolus and high doses of melphalan in patients undergoing autologous stem cell transplantation is effective in reducing the incidence and severity of oral mucositis. Other cytostatics such as methotrexate and edrexate are not shown to be effective.

Key words: "Mucositis", "cryotherapy", "chemotherapy", "cytostatics", "cancer".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema.

El cáncer continúa siendo un problema de salud pública, que no solo se asocia a altos índices de mortalidad, sino también a altos índices de morbilidad. Con el avance de la ciencia y la tecnología las medidas de diagnóstico y tratamiento han sufrido una sustancial mejora, sin embargo la quimioterapia y radioterapia continúan siendo los tratamientos de elección por el personal médico. No obstante, estos tratamientos se siguen asociando a efectos secundarios de corto y largo plazo (1). Entre los efectos más comunes encontramos la mucositis oral, la cual se caracteriza por la alteración de la funcionalidad e integralidad de la mucosa oral. La mucositis oral, se caracteriza por la presencia de eritema, laceraciones, ulceraciones e intenso dolor que dificultan la deglución y por ende alteran la capacidad de nutrición del paciente, contribuyendo a estancias hospitalarias más prolongadas y, en algunos casos, infecciones potencialmente mortales (2).

La mucositis oral se presenta en aproximadamente 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y más o menos en el 50% de los pacientes que desarrollan mucositis, las lesiones son graves y requieren intervención médica. La quimioterapia intensiva puede causar mucositis ulcerativa que surge inicialmente alrededor de dos semanas después de la iniciación de la quimioterapia de dosis alta (3).

La quimioterapia a dosis elevadas, en infusión continua o en ciclos prolongados, utilizando medicamentos como 5 – fluoracilo, metotrexate, doxorrobucina y actinomicina, presenta un mayor riesgo de desarrollar mucositis oral comparado con el uso de estos medicamentos en bolo (4).

La mucositis oral puede llegar a ser un problema grave para los pacientes que reciben quimioterapia, pues su presencia, significaría que el medico reduzca la dosis de la quimioterapia o de la radioterapia; o incluso suspenda el tratamiento, situación que alteraría la eficacia de éste, comprometiendo aún más la vida del paciente (5).

Desde el punto de vista de los pacientes, la mucositis oral es a menudo considerada, como una de las complicaciones más debilitantes, que produce una disminución significativa de la calidad de vida de los pacientes (6).

En el ámbito médico existen diversas escalas para medir el grado de mucositis, la más usada y recomendada es la elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual establece 4 grados de severidad de mucositis (de 0 – 4), siendo los grados tres y cuatro los que ponen en mayor riesgo el bienestar del paciente (7).

Además los expertos en salud no han llegado a ponerse de acuerdo en el método más eficaz para prevenir o tratar la mucositis, en sus diferentes grados, es así que existen una gran variedad de tratamientos, tales como, factor estimulante de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), sucralfato, glutamina, lidocaína, clorhexidina, nistatina, amifostina, el láser y la crioterapia entre otros (8).

Un método simple, económico y bien tolerado por el paciente es la crioterapia, la cual consiste en mascar suavemente trocitos de hielo, durante la administración del citostáticos. El hielo produce

vasoconstricción local lo que se traduce en la disminución del flujo sanguíneo en la mucosa, reduciendo la exposición de esta al citostático (9).

Diversos estudios realizados en pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) demuestran que la administración de crioterapia iniciada 5 minutos antes del bolo de 5-FU y durante un total de 30 minutos reduce significativamente la mucositis. También existen estudios piloto con pacientes tratados con melfalán y edatrexato donde dicha técnica parece ser efectiva en la prevención de la mucositis (10).

En nuestra práctica clínica y durante la atención de pacientes oncológicos, que reciben tratamiento quimioterápico hemos sido testigos de los altos índices de desarrollo de mucositis, en distintos grados, lo cual nos motiva a indagar sobre métodos prácticos y de fácil accesibilidad que ayuden a prevenir y disminuir el desarrollo de esta complicación a fin de contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente oncológico, el cual de por sí se encuentra frente a una enfermedad que altera su bienestar físico, emocional y social.

1.2. Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Paciente con quimioterapia por cáncer	Crioterapia oral		Reducción de la incidencia y duración de la mucositis oral

¿Es la crioterapia oral, un tratamiento no farmacológico, útil para reducir la incidencia y duración de la mucositis oral en pacientes con quimioterapia por cáncer?

1.3. Objetivo

Analizar sistemáticamente las evidencias disponibles de los estudios realizados sobre la utilidad de la crioterapia oral en la reducción de la incidencia y duración de la mucositis oral en pacientes con quimioterapia.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio.

Las revisiones sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica (11).

2.2. Población y muestra.

La población estuvo constituida por la revisión bibliográfica de 20 artículos científicos que coincidieron con los criterios de búsqueda, publicados e indexados en las bases de datos científicos pubmed y lilacs, que responden a artículos publicados en idioma español e inglés. La muestra constó de 10 artículos, los cuales tenían una antigüedad menor a diez años.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal la eficacia de la crioterapia oral en la prevención de la mucositis oral en los pacientes sometidos a quimioterapia por cáncer, de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel de evidencia y se

excluyeron los menos relevantes. Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

Crioterapia AND mucositis AND quimioterapia

((cryotherapy) AND chemotherapy) AND mucositis

Base de datos:

Lilacs, Scielo, Pubmed, Medline.

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N°1) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos nacionales e internacionales. Además, de acuerdo a criterios técnicos pre establecidos, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, a partir de ello, se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo.

2.5. Aspectos éticos.

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tablas 1: Estudios revisados sobre la eficacia de la crioterapia oral en la prevención de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Kadakia, KC; Rozell, SA; Butala, AA Loprinzi, CL.	2014	Supportive cryotherapy: a review from head to toe. (12)	Journal Pain Symptom Manage https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210702 ESTADOS UNIDOS	Volumen 47 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
REVISION SISTEMATICA	23 estudios controlados aleatorizados (1727 pacientes) que evaluaron la efectividad de la crioterapia oral en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia	No aplica	<p>10 estudios (1179) encontraron diferencias significativas en la incidencia de la mucositis oral en los pacientes que recibieron crioterapia oral previa, antes y durante la administración de 5 fluoracilo en bolo más leucovorina en bolo. En todos se administró hielo en trozos 5 minutos antes, durante la administración de la quimioterapia y de 15 a 30 minutos después del tratamiento.</p> <p>3 estudios (no lograron encontrar diferencias significativas en la incidencia de la mucositis en pacientes que recibieron crioterapia previa a la administración de edrexate solo o con carboplatino.</p> <p>1 estudio (60 pacientes) en pacientes que recibieron crioterapia, 5 minutos antes y durante toda la administración de etopósido, cisplatino, mitomicina y vinblastina encontró reducción del tiempo de duración de la mucositis (7 días vs 12 días).</p> <p>6 estudios en pacientes con canceres hematológicos, que reciben dosis altas de melfalán, la crioterapia redujo la incidencia, severidad y duración de la mucositis, establecieron que el tiempo adecuado de la crioterapia era de 60 minutos.</p> <p>1 estudio en pacientes que recibieron metotrexate, no encontró utilidad de la quimioterapia en la reducción de la mucositis oral.</p>	La crioterapia oral reduce la incidencia, la duración y la severidad de la mucositis oral en pacientes que reciben bolos de 5 fluoracilo asociado a leucovorina y en pacientes con altas dosis de melfalán.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen Y Numero
Peterson, E; Ohrn, K; Bowen, J; Fliedner, M; Lees; J; Loprinzi; Ch; et al.	2013	Systematic review of oral cryotherapy for management fo oral mocosistis caused by cáncer therapy (13)	Support Care Cancer https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993025 ESTADOS UNIDOS	Volumen 21 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspect o Ético	Resultados Principales	Conclusiones
REVISION SISTEMATICA	Se incluyeron 22 estudios originales y dos meta - análisis.	No aplica	<p>6 estudios clínicos aleatorizados y un estudio de cohorte encontraron diferencias significativas en la incidencia y la duración de la mucositis en pacientes tratados con crioterapia oral, 30 minutos antes de la administración de 5 Fluoracilo en bolo.</p> <p>3 estudios no aportaron evidencia que apoye el uso de la crioterapia en la prevención de mucositis inducidos por edrexate.</p> <p>2 estudios clínicos aleatorizados no encontraron evidencia significativa en la prevención de la mucositis por crioterapia oral en pacientes tratados con 5 Fluoracilo en infusión.</p> <p>1 estudio clínico aleatorizado encontró que; la administración de crioterapia oral durante 5 minutos antes de la administración de dosis estándar de etopósido, cisplatino, mitomicina y vinblastina; reduce significativamente la incidencia, duración y severidad de la mucositis.</p> <p>2 estudios de caso, 4 estudios clínicos no aleatorizados y 3 estudios clínicos aleatorizados identificaron beneficios significativos de la crioterapia en la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben altas dosis de melfalán en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas. 1 estudio no encontró beneficios de la crioterapia en los mismos pacientes</p>	La crioterapia oral ayuda a reducir significativamente la incidencia y la duración de la mucositis oral en pacientes que reciben 5 Fluoracilo en bolo y altas dosis de melfalán.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Katrancı, N; Ovayolu,N; Ovayolu, O; Sevinc, A	2012	Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial (14)	European Journal of Oncology Nursing https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911313 TURQUIA	Volumen 16 Numero 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Ensayo controlado aleatorizado	60 pacientes que recibieron bolo iv de 5 fluoracilo y leucovorina; divididos en dos grupos: grupo experimental o con crioterapia (30 pacientes) y grupo control o sin crioterapia (30 pacientes). Se administró trozos de hielo 5 minutos antes del tratamiento, durante el tratamiento, y durante los 15 minutos posteriores al tratamiento, para un total de 30 minutos de administración continua.	Consentimiento Informado	Se evaluaron a los 7, 14 y 21 posterior al tratamiento. En el día 7 en el grupo control 18 pacientes (60%) desarrollaron mucositis de grados 1, 2 y 3. Mientras que en el grupo experimental solo 5 pacientes (17%) desarrollaron mucositis de grado 1 y 2. (p<0.05). Siendo solo 12 pacientes en el grupo control los que no presentaron mucositis versus 25 pacientes del grupo experimental que no desarrollaron mucositis. En el día 14 en grupo control 23 pacientes (86.7%) desarrollaron mucositis de grados 1, 2, 3 y 4. Mientras que en el grupo experimental solo 12 pacientes (40%) desarrollaron mucositis de grados 1, 2 y 3. (p<0.05). Quedando solo 7 pacientes sin evidencia de mucositis en el grupo control mientras que en el experimental fueron 18 pacientes sanos. En el día 21 en el grupo control 18 pacientes (60%) desarrollaron mucositis de grado 1, 2 y 3. En el grupo experimental 11 pacientes (36. 6%) desarrollaron mucositis de grado 1, 2 y 3. Estadísticamente no se consideró significativo.(p>0.05)	La crioterapia oral administrada 5 minutos antes, durante el tratamiento y 15 minutos después del tratamiento con bolos de 5 fluoracilo y leucovorina, mostro ser útil en disminuir la incidencia y el grado de mucositis oral,

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Turkeli, M; Aldemir, MN; Bingol, F; Dogan, C; Kara, A	2016	A morphometric study of the protective effect of cryotherapy on oral mucositis in cancer patients treated with 5-fluorouracil (15)	Biotechnic & Histochemistry https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644112 ESTADOS UNIDOS	Volumen 91 Número 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO	60 pacientes con cánceres del sistema gastrointestinal en tratamiento con esquemas que incluyen 5 fluoracilo, divididos en dos grupos: grupo control (30 pacientes) sin crioterapia y grupo experimental (30 pacientes) con crioterapia. La crioterapia se administró 5 minutos antes, 5 minutos durante y 30 minutos después de la administración iv de 5 fluoracilo. Se tomaron muestras de células de mucosas antes y después de la infusión de 5FU en bolo y se evaluó el desarrollo de mucositis a los 14 días post tratamiento.	Consentimiento informado.	Los pacientes recibieron esquemas que contienen 5 fluoracilo: FOLFOX, FOLFIRI y DCF. En el grupo control 11 pacientes (36.7%) presentaron mucositis oral en grados 1 y 2, mientras que en el grupo experimental solo 4 pacientes (13.3%). (p=0.03) Las medidas estereológicas de las células de la mucosa oral, del grupo control no mostraron diferencias significativas en el volumen del núcleo y citoplasma, antes y después de la administración de 5 fluoracilo.(p=0.310 y p=0.502) Las medidas estereológicas de las células de la mucosa oral, del grupo experimental mostraron diferencias significativas en la reducción del volumen del núcleo y el citoplasma después de la administración del 5 fluoracilo. (p=0.047 y p=0.042). Está demostrado que a menor volumen de núcleo y citoplasma es una mucosa normal.	La crioterapia oral es efectiva en la reducción del daño a las células de la mucosa oral de pacientes que reciben esquemas de tratamiento que contienen 5 fluoracilo y estos pacientes, con menor daño, desarrollan mucositis en menor grado (I y II).

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Marchesi, F; Tendas, A; Giannarelli, D; Viggiani, C; Gumenyuk, S; Renzi, D; et al	2017	Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study (16)	Bone Marrow Transplantation www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526285 ITALIA	Volumen 52 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
ENSAYO PROSPECTIVO ALEATORIZADO	72 pacientes de mieloma múltiple y sometidos a autotransplante de células madre, que recibieron dos dosis de melfalán, divididos en dos grupos: grupo A (36 pacientes) con crioterapia y grupo B (36 pacientes) sin crioterapia. La crioterapia fue administrada en trozos de hielo durante el tiempo de administración de la quimioterapia.	Consentimiento Informado	En el grupo que recibió crioterapia 6 pacientes desarrollaron algún grado de mucositis (16.7%) comparado con los 21 pacientes del grupo sin crioterapia (58.3%). (p=0.001) La ocurrencia de mucositis oral de grados 3 y 4 fue significativamente menor en el grupo que recibió crioterapia comparada con la ocurrencia del grupo sin crioterapia (5,6% frente a 44.4%, p=0.0001). Además los pacientes que recibieron crioterapia presentaron menor necesidad del uso de narcóticos iv, administración de nutrición parenteral y una menor necesidad de antibióticos iv para los periodos febriles.	La crioterapia oral es significativamente eficaz en la disminución de ocurrencia de mucositis grado 3 y 4 en pacientes con mieloma que recibieron altas dosis de melfalán y fueron sometidos a autotransplantes de células madre.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Svanberg, A; Ohrn, K y Birgegard, G	2010	Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial (17)	Journal of Clinical Nursing https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659194 SUECIA	Volumen 19 Número 15

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO	78 pacientes, divididos en dos grupos: 39 en el grupo experimental (con crioterapia) y 39 pacientes en el grupo control (sin crioterapia) Los esquemas de quimioterapia para mielosupresión fueron variados. La crioterapia se administró al inicio de la sesión de quimioterapia hasta el término de esta.	Consentimiento informado	La crioterapia oral fue bien tolerada por los pacientes. En el grupo experimental 14 pacientes (35%) desarrollaron mucositis oral, grado 3 y 4; mientras que en el grupo control 24 pacientes (61%) desarrollaron mucositis oral grado 3 y 4. (p<0.05). Los pacientes con trasplante autólogo presentaron menos desarrollo de mucositis oral con el uso de la crioterapia, mientras que en los pacientes con trasplante alogénico no se encontró significancia en la prevención de mucositis oral. En el grupo experimental 13 pacientes recibieron dosis altas de melfalán y los 26 restantes recibieron otros esquemas que incluyen medicamentos como etopósido, ciclofosfamida y fludarabina. En el grupo control 16 pacientes recibieron dosis altas de melfalán y los 23 restantes los medicamentos antes mencionados.	La crioterapia oral reduce significativamente el desarrollo de mucositis oral en paciente con tratamiento de mielosupresión para trasplante de células madre.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Salvador, P; Azusano, C; Wang, L; Howell, D.	2012	A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients (18)	Journal of Pain and Symptom Management https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672917 CANADA	volumen 44 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
ESTUDIO CONTROLADO ALEATORIO	45 pacientes que recibieron dosis altas de melfalán, divididos en dos grupos: 23 pacientes en el grupo experimental y 22 pacientes en el grupo control. La crioterapia se administró en trozos de hielo 5 minutos antes, durante y después de la administración del melfalán para un total de 60 minutos.	Consentimiento informado	Los 45 pacientes recibieron cuidados básicos para el cuidado de la mucosa oral. El grupo experimental recibió cuidados básicos y crioterapia. La severidad de la mucositis oral en el grupo experimental fue significativamente menor que del grupo control. (p<0.001) Todos los pacientes se mostraron libres de síntomas de mucositis hasta el día 3 post tratamiento. Los pacientes empezaron a presentar signos y síntomas de mucositis a partir del día 6. Pero es en el día 9 donde la diferencia significativa de protección es más favorable para el grupo experimental. (p=0.001) El dolor relacionado a la mucositis en el grupo experimental fue significativamente menor que el del grupo control (p<0.001), lo cual también se tradujo en la menor necesidad del uso de opiodes.	La crioterapia oral más un protocolo básico de cuidado de la cavidad oral, es efectiva en la reducción de la mucositis oral en pacientes que recibieron altas dosis de melfalán para el trasplante autólogo de células madre.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Walladbegi, J; Smith, SA; Grayson, AK; Murdoch, C; Jontell, M; Colley, HE	2018	Cooling of the oral mucosa to prevent adverse effects of chemotherapeutic agents – an in vitro study (19)	Journal of Oral Pathology & Medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469972 ESTADOS UNIDOS	Volumen 47 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
EXPERIMENTAL	4 grupos experimentales y un grupo control. Se usaron cultivos de células de mucosa oral a incubados a 20, 25, 30 o 35°C durante 30 minutos, luego se administró una concentración clínicamente relevante de 5-FU (162 µg / ml) durante dos horas y se compararon con modelos sin tratar (35 ° C). La viabilidad celular y la producción de citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF-α) se midieron usando PrestoBlue® y ELISA, respectivamente.	No aplica	Los cultivos de células de mucosa oral tratados con 5 fluoracilo a diferentes temperaturas mostraron una mayor secreción e citoquinas proinflamatorias como IL – 6 y TNF-α. Los cultivos de células de mucosa oral incubados a 20 ° C y expuestos a 5-FU mostraron una viabilidad celular incrementada y tuvieron una producción reducida de IL-6 y TNF-α en comparación con los modelos tratados con 5-FU incubados a 35 ° C. (p<0.05).	El enfriamiento de las células de la mucosa oral a una temperatura de 20°C ofrece protección frente al efecto citotóxico del 5- FU.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Chen, J; Seabrook, J; Fulford, A; Rajakumar; I	2017	Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. (20)	Journal of Oncology Pharmacy Practice https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26684614 REINO UNIDO	Volumen 23 Número 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
REVISIÓN RETROSPECTIVA	140 pacientes que recibieron altas dosis de melfalán (200 mg/m ²) divididos en dos grupos: 70 con crioterapia y 70 sin crioterapia. Se administró trozos de hielo 5 minutos antes de la infusión, durante los 30 minutos de la infusión y 30 minutos después de la infusión.	Consentimiento informado	De los 70 pacientes que recibieron crioterapia 50 desarrollaron algún grado de mucositis oral (71.4%) en cambio en el grupo que no recibió crioterapia 64 pacientes desarrollaron mucositis (95.7%) (p=0.001) En cuanto a la severidad de la mucositis en el grupo de crioterapia se observó una mediana de 2 comparado con una mediana de 2.5 observada en el grupo de no crioterapia (p=0.03). Respecto a la duración de la mucositis en el grupo de crioterapia fue de 7.8 días versus 10.1 días en los pacientes que no recibieron crioterapia (p=0.02) La necesidad de uso de narcóticos para el manejo de dolor por mucositis fue menor en el grupo de crioterapia: 18 pacientes (25,7%) versus 31 pacientes (44.2%) en el grupo sin quimioterapia (p=0.02)	El uso de crioterapia oral en pacientes que recibieron altas dosis de melfalán reduce significativamente la incidencia, la severidad y la duración de la mucositis oral.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	volumen y Número
Batlle, M; Morgades, M; Vives, S; Ferrà, C; Oriol, A; Sancho, J; et al.	2014	Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma (21)	European Journal of Haematology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/248892 75 ESPAÑA	Volumen 93 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
REVISION RETROSPECTIVA	134 pacientes de linfomas y mielomas, que recibieron altas dosis de melfalán; divididos en dos grupos: 68 pacientes en el grupo que no recibe crioterapia oral y 66 pacientes en el grupo que recibe crioterapia. La crioterapia fue administrada 10 minutos antes, durante el tratamiento (15 minutos) y 15 minutos después del tratamiento para un total de 40 minutos.	Consentimiento informado	En el grupo que recibió crioterapia oral 29(44%) presentaron algún grado de mucositis oral, mientras que en el grupo que no recibió crioterapia oral 56 pacientes (82%) desarrollaron algún grado de mucositis. (p<0.001). La incidencia de mucositis oral grado 3 y 4 también fue significativamente baja en el grupo con crioterapia oral [10 pacientes (15%) vs. 21 (31%), p= 0.031]. El tiempo medio para la iniciación y la duración de OM no difirieron entre grupos	La crioterapia oral es una medida efectiva y económica para la disminución de la severidad de la mucositis oral en pacientes tratados con altas dosis de melfalán.

Tabla 2: Resumen de estudios sobre la eficacia de la crioterapia oral en la prevención de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer.

Diseño de estudio / título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema de grado)	Fuerza de recomendación	País
<p>REVISION SISTEMATICA Supportive cryotherapy: a review from head to toe.</p>	<p>La crioterapia oral reduce la incidencia, la duración y la severidad de la mucositis oral en pacientes que reciben bolos de 5 fluoracilo asociado a leucovorina y en pacientes con altas dosis de melfalán.</p>	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
<p>REVISION SISTEMATICA Systematic review of oral cryotherapy for management fo oral mocosistis caused by cáncer therapy.</p>	<p>La crioterapia oral es ayuda a reducir significativamente la incidencia y la duración de la mucositis oral en pacientes que reciben 5 Fluoracilo en bolo y altas dosis de melfalán.</p>	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
<p>ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial</p>	<p>La crioterapia oral administrada 5 minutos antes, durante el tratamiento y 15 minutos después del tratamiento con bolos de 5 fluoracilo y leucovorina, mostro ser útil en disminuir la incidencia y el grado de mucositis oral,</p>	ALTA	FUERTE	TURQUIA
<p>ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO A morphometric study of the protective effect of cryotherapy on oral mucositis in cancer patients treated with 5-fluorouracil.</p>	<p>La crioterapia oral es efectiva en la reducción del daño a las células de la mucosa oral de pacientes que reciben esquemas de tratamiento que contienen 5 fluoracilo y estos pacientes, con menor daño, desarrollan mucositis en menor grado (I y II).</p>	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
<p>ENSAYO PROSPECTIVO ALEATORIZADO Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study</p>	<p>La crioterapia oral es significativamente eficaz en la disminución de ocurrencia de mucositis grado 3 y 4 en pacientes que recibieron altas dosis de melfalán y fueron sometidos a autotransplantes de células madre.</p>	ALTA	FUERTE	ITALIA

ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO	<p>La crioterapia oral reduce significativamente el desarrollo de mucositis oral en paciente con tratamiento de mielosupresión para trasplante de células madre.</p>	ALTA	FUERTE	SUECIA
ESTUDIO CONTROLADO ALEATORIO	<p>La crioterapia oral más un protocolo básico de cuidado de la cavidad oral, es efectiva en la reducción de la mucositis oral en pacientes que recibieron altas dosis de melfalán para el trasplante autólogo de células madre.</p>	ALTA	FUERTE	CANADÁ
EXPERIMENTAL Cooling of the oral mucosa to prevent adverse effects of chemotherapeutic agents – an in vitro study.	<p>El enfriamiento de las células de la mucosa oral a una temperatura de 20°C ofrece protección frente al efecto citotóxico del 5- FU</p>	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
REVISION RETROSPECTIVA Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant.	<p>El uso de crioterapia oral en pacientes que recibieron altas dosis de melfalán reduce significativamente la incidencia, la severidad y la duración de la mucositis oral.</p>	MODERADA	FUERTE	REINO UNIDO
REVISION RETROSPECTIVA Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma	<p>La crioterapia oral es una medida efectiva y económica para la disminución de la severidad de la mucositis oral en pacientes tratados con altas dosis de melfalán.</p>	MODERADA	FUERTE	ESPAÑA

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

4.1 Discusión

En la búsqueda de datos se examinó 10 artículos científicos que evaluaban la eficacia de la crioterapia oral en la prevención de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer, para lo cual se usó las bases de datos, Lilacs, Scielo, Medline, Pubmed. Se identificaron estudios relevantes para responder a la pregunta PICO, la búsqueda se restringió a artículos con texto completo, y los artículos seleccionados se sometieron a una lectura crítica.

Encontramos que el 40% (04) corresponden a Estados Unidos, mientras un 10% (01) corresponden a Reino Unido, Turquía, Italia, Suecia, España y Canadá respectivamente.

Fueron analizados en su mayoría Ensayos Clínicos Aleatorizados 50% que corresponden a los países de Turquía, Estados Unidos, Italia, Suecia y Canadá. Revisiones retrospectivas en un 20% proveniente de los países de Reino Unido y España. Dos revisiones sistemáticas (20%) y un trabajo experimental (10%) todos ellos del país de Estados Unidos.

Según los resultados obtenidos todos los artículos evidencia la efectividad de la crioterapia en la incidencia de la mucositis en pacientes que recibieron quimioterapia por cáncer. Dos artículos evidencian la eficacia de la crioterapia en la prevención de mucositis en pacientes que recibieron 5 fluoracilo en bolo, 2

artículos en pacientes que recibieron 5 fluoracilo en bolo y también en pacientes con altas dosis de melfalán, 5 artículos evidencian eficacia en pacientes que recibieron altas dosis de melfalán y 1 artículo demostró de manera experimental la efectividad de la crioterapia en 5 fluoracilo.

En la revisión sistemática de Peterson E, et al (12) en el año 2013, de 22 estudios clínicos y dos metanálisis no solo se concluye con la efectividad de la crioterapia en la prevención de mucositis en pacientes que recibieron 5 fluoracilo en bolo y en pacientes con altas dosis de melfalán, sino que además verifica que dicha intervención es consistente con las directrices ISO MASCC, brindadas en el 2007, las cuales recomiendan el uso de la crioterapia en pacientes que reciben 5 fluoracilo en bolo y sugieren el uso de la crioterapia en pacientes que reciben altas dosis de melfalán. Además se recomienda el uso de la crioterapia oral de 30 a 60 minutos antes de la administración del medicamento citostático y durante la administración del mismo. En esta revisión también se encontró un estudio que reporto utilidad de la crioterapia en disminuir la incidencia, duración y severidad de la mucositis oral en pacientes de cáncer de pulmón que recibieron etopósido, vinblastina y mitomicina, sin embargo por la poca población que se consideró en el estudio (60 pacientes), los autores no encuentran suficiente evidencia para recomendar el uso de la crioterapia en dichos pacientes. La revisión sistemática también refiere que no hay efectividad de la crioterapia en pacientes tratados con edrexate y con 5 fluoracilo en infusión continua.

Kadokia K et al en el año 2014, encontraron evidencia significativa para recomendar el uso de la crioterapia oral en pacientes que reciben 5 fluoracilo en bolo y melfalán en altas dosis. Además sugiere que el tiempo de administración de la crioterapia en pacientes con 5 fluoracilo debe ser 5 minutos antes, durante la administración y 15 a 30 minutos de la administración del citostáticos. Y en pacientes con altas dosis de melfalán el tiempo de administración de la crioterapia debe ser de durante los 60 minutos de administración del medicamento. También refieren que otros medicamentos, como edrexate y metotrexate no hay efectividad de la crioterapia en prevención de mucositis. Estos hallazgos coinciden con Peterson E, et al al evidenciar utilidad de la crioterapia; aunque difieren en el tiempo en que esta debe ser administrada.

Katraci N; et al (13) encontraron que la crioterapia oral administrada cinco minutos antes, durante y 15 minutos después de la administración de 5 fluoracilo en bolo asociado a leucovorina, disminuye la incidencia de y grado de mucositis en pacientes evaluados a los 7 días y 14 días posteriores al tratamiento. Al evaluar a los 21 días aun encuentra beneficiosa la crioterapia, sin embargo la estadística no fue significativa. También pone énfasis en que la crioterapia es una intervención de fácil aplicación y bien tolerada por los pacientes.

Turkeli M; et al (14) al evaluar mediante microscopía óptica los cambios citomorfométricos del epitelio oral, concluyen que la crioterapia oral es efectiva en la reducción del daño a las células de la mucosa oral que se ven expuestas a esquemas de quimioterapia que contienen 5 fluoracilo, como FOLFOX, FOLFIRI Y DCF; al observar que dichas células presentan una disminución del volumen del núcleo y citoplasma celular, lo cual se traduce en un menor daño tisular. Además estos pacientes al ser evaluados 14 días después del tratamiento solo 4 (13,3%) desarrollaron mucositis grado I y II a diferencia de los pacientes que no recibieron crioterapia (36,7%). El 5 fluoracilo ejerce sus efectos citotóxicos en las células que se encuentran en constante proliferación, la crioterapia reduce el flujo de la sangre en la mucosa oral, produciendo vasoconstricción local, por lo tanto disminuye la exposición de estas células a dicho fármaco (9). El aumento de los volúmenes nucleares y citoplasmáticos puede estar relacionado con la mucositis. La citomorfometría se puede usar en etapas tempranas para determinar cambios en la mucosa oral debido a agentes quimioterapéuticos (14).

Marchesi F; et al (15), y Salvador P; et al (17) concluyeron que la administración de crioterapia oral antes, durante y después de la administración de melfalán a altas dosis en pacientes con autotransplante de células madre, es efectiva en la reducción de la incidencia y severidad de la mucositis oral. El tiempo de administración sugerido es de 60 minutos de crioterapia continua, es decir durante el tiempo de la administración del melfalán. Considerando que el 80% de pacientes que reciben altas dosis de melfalán, previo al transplante de células madre, desarrollan algún grado de mucositis oral, los hallazgos aquí presentados son

altamente significativos para justificar el uso de la crioterapia en la reducción de la incidencia de la mucositis oral.

Svanberg A; et al (16) en su estudio encontraron que la crioterapia oral reduce significativamente el desarrollo de mucositis oral en pacientes con tratamiento de mielosupresión para trasplante de células madre. Ellos encontraron que en aquellos pacientes que recibieron crioterapia y dosis altas de melfalán para trasplante autólogo de células madre se presentaron menos casos de mucositis oral 3 y 4. A diferencia de los pacientes de trasplante alogénico que el efecto protector de la crioterapia no fue significativo, esto lo podemos atribuir que los esquemas de mielosupresión en estos pacientes incluyen además de melfalán otros medicamentos como etopósido, carbustina, vinblastina y/o citarabina; medicamentos que tienen vidas medias más elevadas en comparación con el melfalán (90 a 60 minutos)

Walladbegi J; et al (10) en su estudio in vitro con cultivos de células de mucosa oral, no solo concluye que la crioterapia ofrece protección a las células frente al efecto citotóxico del 5 fluoracilo, sino que además sugiere una temperatura de enfriamiento (20° C), en la cual el efecto protector es más eficaz. El efecto protector lo evidencia cuando los cultivos de células de mucosa oral que se encuentran a 20°C, y son expuestas a dosis altas de 5 FU, reducen la producción de IL-6 y TNF- α . Dado que se conoce que la mucositis es un proceso biológico que se produce por la liberación de una serie de citoquinas proinflamatorias, por ejemplo IL-6 y TNF- α , (21) si existe un método capaz de disminuir la producción factores es posible disminuir el desarrollo de la mucositis.

Cheng, J et al (19) y Battle, M el al (20), coinciden en señalar que la crioterapia oral en pacientes con altas dosis de melfalán contribuye a la reducción de la incidencia y severidad de la mucositis, observando la presentación de menos casos de mucositis grado III y IV. Cheng también aporta que se reduce la duración de los días de mucositis oral. A pesar de que estos trabajos son revisiones retrospectivas, creemos que la fuerza de la recomendación es alta ya que los datos son significativos para apoyar el uso de la crioterapia, en disminuir las complicaciones del uso de citostáticos y por ende mejorar la calidad de vida del paciente.

Todos los autores recalcan que la crioterapia es una intervención fácil de aplicar, de bajo costo y bien tolerada por los pacientes. Y que su efecto citoprotector frente a estos medicamentos, se puede deber al tiempo de vida media baja del 5 Fluoracilo (16 minutos) y del melfalán (90 minutos).

Algunos trabajos revisaron la efectividad de la crioterapia en medicamentos diferentes a 5 fluoracilo o melfalán pero no encontraron que esta ayude a disminuir la incidencia y duración de la mucositis oral, lo que se explica por el tiempo de vida media de estos medicamentos, produciendo que las células de la mucosa oral se vean expuestas por mayor tiempo al efecto citotóxico de los quimioterápicos.

La administración de crioterapia oral y el seguimiento de sus beneficios es una actividad que permite el empoderamiento de la enfermera, en actividades preventivas de efectos colaterales de los tratamientos quimioterápicos.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la eficacia de la crioterapia oral en la prevención de la mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer, fueron hallados en las bases de datos Lilacs, Scielo, Medline, Pubmed, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios Revisiones sistemáticas, estudios clínico aleatorizado, trabajo experimental y de cohorte retrospectivo.

De los 10 artículos revisados sistemáticamente, el 100% evidencian eficacia de la crioterapia en la reducción de la incidencia y severidad de la mucositis oral en pacientes con 5 fluoracilo en bolo y dosis altas de melfalán. No se encontró evidencia significativa en otros citostáticos como metotrexate, edrexate y tampoco en 5 fluoracilo cuando es administrada en infusión continua.

La crioterapia debe ser administrada 5 minutos antes, durante la infusión del citostático y 30 minutos después de la administración del mismo para el caso del 5 fluoracilo en bolo. Y para el melfalán durante los 60 minutos de la administración del medicamento.

5.2.- Recomendaciones

En base a las evidencias encontradas se recomienda:

- Implementar un protocolo de administración de crioterapia oral antes, durante y después de la administración de esquemas quimioterápicos que contengan 5 fluoracilo en bolo y dosis altas de melfalán, para contribuir a la prevención de la incidencia y severidad de la mucositis oral.
- Monitorear la salud de la mucosa oral a fin de determinar en qué grado y con qué frecuencia se desarrolla la mucositis oral en pacientes que recibieron protocolos de crioterapia oral.
- Difundir los resultados encontrados durante la implementación del uso de la crioterapia oral en los pacientes con 5 fluoracilo y melfalán.
- Sociabilizar los resultados encontrados en nuestra revisión con el personal de salud involucrado en el cuidado de pacientes en las demás áreas del hospital donde se administra quimioterápicos, fin de estandarizar protocolos de administración de crioterapia en pacientes que reciben dosis de 5 fluoracilo y melfalán.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Lalla R, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. [Internet]. 2014 May. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 120(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748>.
- (2) Scardina G, Pisano T, Messina P. Oral mucositis. Review of literature. *The New York State Dental Journal*. [Internet]. 2010 Enero. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 76(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359063>.
- (3) Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. . [Internet]. 2016 Abril. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 8(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27034762>.
- (4) Manzi N, Silveira R, dos Reis P. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. [Internet]. 2016 Abril. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 72(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626711>
- (5) Wodzinski A. Potential Benefits of Oral Cryotherapy for Chemotherapy-Induced Mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. [Internet]. 2016 Octubre. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 20(5). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27668364>
- (6) Vokurka S, Chvojkova I, Svoboda T, Brandejsova R, Jungova A, Bystricka E, Jindra P. The impact of oral cryotherapy and oral and gastrointestinal mucositis after autologous stem cell transplantation. *European Journal Oncology Nursing*. [Internet]. 2014 Abril. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 18(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290034>

- (7) De Paula F, Bezinelli L, Da Graça R, Nascimento J, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. *Hematological Oncology*. [Internet]. 2015 Setiembre. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 33(3). Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24519448
- (8) Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. [Internet]. 2010 Mayo. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 21(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555094>.
- (9) Bhatt V, Vendrell N, Nau K, Crumb D, Roy V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. [Internet]. 2010 Setiembre. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 16(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910393>
- (10) Riley P, McCabe M, Glenny A. Oral Cryotherapy for Preventing Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment. *JAMA Oncology*. [Internet]. 2016 Octubre. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 2(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583808>.
- (11) Hernández Sampieri R. *Metodología de la Investigación Científica*. Editorial Mc Graw Hill. Cuarta edición. 2006.
- (12) Kadakia KC1, Rozell SA1, Butala AA2, Loprinzi CL. Supportive cryotherapy: a review from head to toe. *Journal Pain Symptom Manage*. [Internet]. 2014 Junio. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210702>
- (13) Peterson E, Ohn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi Ch, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management fo oral mocosistis caused by cáncer therapy. *Support Care Cancer*. . [Internet]. 2013 Enero.

[acceso el 16 de setiembre del 2018]. 21(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993025>.

- (14) Katrancı N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*. [Internet]. 2012 Setiembre. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 16(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911313TURQUIA>
- (15) Turkeli M, Aldemir MN, Bingol F, Dogan C, Kara A. A morphometric study of the protective effect of cryotherapy on oral mucositis in cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Biotechnic & Histochemistry*. [Internet]. 2016 Setiembre. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 91(7). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644112>
- (16) Marchesi F, Tendas A, Giannarelli D, Viggiani C, Gumenyuk S, Renzi D, et al. Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study. *Bone Marrow Transplantation*. [Internet]. 2017 Enero. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 52(1). Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526285.
- (17) Svanberg A, Ohrn K y Birgegard G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing*. [Internet]. 2010 Agosto. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659194>.
- (18) Salvador P1, 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. *Journal of Pain and Symptom Management*. [Internet]. 2012 Julio. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 44(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672917>.

- (19) Walladbegim J, Smith SA, Grayson AK, Murdoch C, Jontell M, Colley HE. Cooling of the oral mucosa to prevent adverse effects of chemotherapeutic agents – an in vitro study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. [Internet]. 2018 Mayo. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469972>.
- (20) Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. [Internet]. 2017 Marzo. [acceso el 16 de setiembre del 2018]23(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26684614>
- (21) Batlle M, Morgades M, Vives S, Ferrà C, Oriol A, Sancho J, et al. Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *European Journal of Haematology*. [Internet]. 2014 Diciembre. [acceso el 16 de setiembre del 2018]. 93(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889275>
- (22) Vagliano L, Feraut C, Gobetto G et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT--results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant*. [Internet]. 2011 Mayo. [acceso el 07 de octubre del 2018]. 46 (5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818449>.