



**Universidad
Norbert Wiener**

Facultad de Ciencias de la Salud

**“Revisión crítica: efecto del propóleo en el manejo de la
mucositis oral en pacientes oncológicos”**

**Trabajo Académico para optar el Título de Especialista en Nutrición Clínica
con mención en Nutrición Oncológica**

AUTORA

Salvador Altamirano, Lorena Alexandra


CÓDIGO ORCID (0009-0008-6073-0634)

ASESORA

Dra. Bohórquez Medina, Sofía Lorena

CÓDIGO ORCID (0000-0002-5547-6677)


LIMA, 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

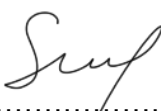
Yo, **LORENA ALEXANDRA SALVADOR ALTAMIRANO**, egresado de la Facultad de CIENCIAS DE LA SALUD y Escuela Académica Profesional de NUTRICION HUMANA de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DEL PROPÓLEO EN EL MANEJO DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS”** Asesorado por el docente: **Dra. Sofía Bohórquez Medina** con **DNI 44286680** y código ORCID **0000-0002-5547-6677**, tiene un índice de similitud de **8 %** con código **oid:14912:248782920** verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



 Lorena Alexandra Salvador Altamirano
 CE: 001924520



 Dra. Sofía Lorena Bohórquez Medina
 DNI: 44286680

Lima, 08 de agosto del 2023.

DEDICATORIA

A mis padres, por todo el cariño, la confianza y apoyo en mi formación personal y profesional.

A mi esposo por su amor incondicional y apoyo total en cada paso de mi vida personal y profesional, siempre incentivándome a seguir estudiando.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por toda la ayuda y amor que me ha brindado, para seguir por el buen camino profesional y personal, y siempre la sabiduría para el correcto trato al paciente

A mi asesora, por su gran apoyo, guía y ánimos brindados en el desarrollo de mi trabajo.

Al profesorado que integra la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica de la Universidad Norbert Wiener por ofrecerme las herramientas indispensables para profundizar mis conocimientos e incentivar a investigar más por y para el paciente

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	12
1.1. Tipo de investigación	12
1.2. Metodología	12
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	14
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	15
1.5. Metodología de búsqueda de información	15
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	20
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	23
1.1. Artículo para revisión	23
1.2. Comentario crítico	24
1.3. Importancia de los resultados	28
1.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	28
1.5. Respuesta a la pregunta	29
RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	38

RESUMEN

La intervención nutricional en un proceso de mucositis tendrá como objetivo solventar, en lo mayor posible, las deficiencias nutricionales presentadas en el paciente oncológico para mejorar su estado nutricional y su calidad de vida. Estas

deficiencias se evidencian en la evaluación nutricional del paciente oncológico mediante sus indicadores antropométricos, bioquímicos, clínicos, dietéticos y entorno familiar, y en su diagnóstico nutricional (problemática, etiología y signos y síntomas). La siguiente investigación secundaria con título Revisión Crítica: Efecto del Propóleo para el manejo de Mucositis Oral en pacientes con cáncer, tuvo como objetivo evidenciar a nivel bibliográfico los diferentes estudios realizados en diferentes poblaciones oncológicas presentando mucositis oral, si su uso es factor protector en el proceso de mucositis oral inducida por el tratamiento oncológico. La pregunta clínica fue: ¿La intervención con propóleo en pacientes oncológicos de ambos sexos, todas las edades y bajo tratamiento oncológico (radioterapia o quimioterapia), mejorará el estado de mucositis oral comúnmente presentada? como metodología se empleó Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La recopilación de información se extrajo de Pubmed, Researchgate, Cochrane, Springer Link, encontrando 30 artículos, de los cuales se seleccionaron 11, mismos que se evaluaron con la herramienta CASPE, indispensable para la lectura crítica, finalmente se seleccionó la Revisión Sistemática “Mechanism of Action, Efficacy, and Safety of Propolis for the Management of Oral Mucositis: A Systematic Review”, con Nivel de Evidencia A1, y FUERTE respecto a su Grado de Recomendación, acorde a la experticia del investigador. El comentario crítico contribuyó llegar a la conclusión que el propóleo es un producto natural beneficioso para tratar mucositis oral provocada por el oncotratamiento, sin embargo, se necesitan más estudios con mayor muestra, por tiempo prolongado de tratamiento, y enfatizar en el tipo de uso del propóleo (tópico y/o sistémico), además de realizar evaluaciones previas a los participantes en donde se incluya un proceso de atención nutricional y conocer así el estado nutricional de los participantes.

Palabras clave: propóleo, mucositis, quimioterapia, radioterapia, seguridad, eficacia, mecanismo

ABSTRACT

The nutritional intervention in a process of mucositis will aim to solve, as much as possible, the nutritional deficiencies shown in cancer patients to improve their nutritional condition and patients's quality of life. These deficiencies are evidenced with the nutritional assessment of the cancer patient through their anthropometric,

biochemical, clinical, dietary, and family environment indicators, and with their nutritional diagnosis (problem, etiology, and signs and symptoms). This secondary investigation, Critical Review, named as: Effect of Propolis in Management of Oral Mucositis in Oncological Patients, aimed to identify at the bibliographic level the different studies carried out in different oncological populations presenting oral mucositis, if its use is a protective factor in the process of oral mucositis induced by cancer treatment. The clinical question was: Will intervention with propolis in cancer patient of both gender and all ages improve oral mucositis induced by Chemotherapy and/or Radiotherapy? The methodology used was Evidence-Based Nutrition (NuBE). The information recollected was drawn from Pubmed, Researchgate, Cochrane, Springer Link, finding 30 articles, of which 11 were chosen, these evaluated by CASPE, the tool for critical reading, finally was selected the Systematic Review “Mechanism of Action, Efficacy, and Safety of Propolis for the Management of Oral Mucositis: A Systematic Review”, which level evidence is A1, and for Recommendation Grade if STRONG, based to the researcher’s experience. The critical commentary led to the conclusion propolis is beneficial natural product for oral mucositis treatment induced by cancer treatment, however, more studies are needed with a larger sample, for a long time treatment, and delve into the type of use of propolis (topical or systemic), in addition to do previous assessments to the participants where a process of nutritional care is included and thus know the nutritional condition of the participants.

Key words: propolis, mucositis, chemotherapy, radiotherapy, safety, efficacy, mechanism

INTRODUCCIÓN

En el mundo, cada año, debido al cáncer, mueren 14 millones de personas, convirtiendo a esta enfermedad un problema de salud mundial ¹, es considerada como segunda causa principal de muerte en el Continente Americano. En el año

2018, la incidencia del cáncer llegó a 3.8 millones de casos, y 1.4 millones de personas fallecieron debido a ésta ².

En el Perú, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad, y es una enfermedad priorizada por el Ministerio de Salud ³. En el país se registraron 66.627 casos en el 2018, y en el mismo año 33.098 número de fallecidos ⁴. Así mismo, por cada 100.000 habitantes se estima una incidencia de 150 casos de cáncer, estimando que el 75% se encuentran en etapa avanzada, esto principalmente en Lima ⁵.

Como consecuencia al tratamiento oncológico se presenta la mucositis, la misma tiene una incidencia según el tratamiento que reciba el paciente y según la localización del tumor primario. Puede estimarse del 20 al 40% en los pacientes que reciban tratamiento con quimioterapia sistémica; mientras que, se presenta en el 80% de pacientes con cáncer de cabeza cuello, en personas que reciben, antes del trasplante, altas dosis de quimioterapia en referente a neoplasias hematológicas y en la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento de radioterapia o quimioterapia con radioterapia a la vez ^{6,7}.

La mucositis, es un proceso común que se presenta en el tratamiento del cáncer, es el daño celular que lleva a la inflamación de las membranas mucosas del revestimiento del tracto digestivo que lleva al daño de la membrana basal provocando una pérdida de la barrera protectora generando ulceraciones; es un proceso adverso y frecuente como complicación de la quimioterapia, radioterapia ^{8,9,10,11,12}. Se presentará en los primeros días de tratamiento quimioterapéutico y en el caso de radioterapia se presentará en las primeras dos semanas ^{13,14,15}. Esta complicación se caracteriza por presentar dolor, disfagia, compromiso nutricional y un aumento en el riesgo de infección ¹⁶.

La mucositis en el paciente induce a una disminución en su calidad de vida, incluso consigue afectar los resultados clínicos en su tratamiento, debido a que provoca retrasos en su terapia, en ocasiones, una reducción de la intensidad de dosis, un aumento de riesgo para contraer infecciones, y en efecto, el compromiso nutricional

del paciente ^{8,9,17}, inclusive contribuye a un riesgo de morbilidad y mortalidad ¹⁸. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) e Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI), la mucositis se presenta en diferentes escalas, y según su severidad irá comprometiendo la ingesta de alimentos, poniendo en riesgo al paciente oncológico en lo que respecta su estado nutricional.

Intervenir nutricionalmente en un proceso de mucositis tendrá como objetivo solventar, en lo mayor posible, las deficiencias nutricionales presentadas en el paciente oncológico y así conseguir una mejor calidad de vida y estado nutricional. Estas deficiencias se evidencian en la evaluación nutricional del paciente oncológico mediante sus indicadores antropométricos, bioquímicos, clínicos, dietéticos y entorno familiar, y en su diagnóstico nutricional (problemática, etiología y signos y síntomas).

La nutrición implementada en este proceso, Mucositis, irá variando en cuanto a su textura o vía de administración, según el grado de Mucositis en el que se encuentre el paciente; esto significa que los alimentos pasarán por diferentes procesos de manipulación para facilitar su ingesta, estos procesos comprometerán la calidad nutricional de los mismos, por ende, habrá un déficit nutricional en el paciente oncológico, comprometiendo aún más su estado nutricional y calidad de vida; e incluso se puede llegar a la necesidad de cambio de vía de administración de nutrientes, eligiendo una Nutrición Enteral a través de sonda o Nutrición Parenteral ^{19,9,1}.

Mencionado esto, siempre habrá la preocupación del personal de salud sobre el tema de la calidad nutricional brindada al paciente, es irreconocible los grandes beneficios para la salud y recuperación del paciente oncológico que aportan los alimentos en sus íntegras presentaciones aptas para el consumo, pero esta calidad nutricional se verá comprometida en presencia de este proceso adverso al tratamiento oncológico, por ende, llevará o profundizará una desnutrición a nivel estructural y funcional, influyendo en el desarrollo clínico, elevando un riesgo quirúrgico, imposibilitando el inicio o la continuación de su tratamiento indicado, o incluso disminuyendo su efectividad^{1,20}.

Dicho esto, la comunidad científica busca alternativas para mejorar los cuadros de mucositis, y en ese arduo intento se propone el uso del Propóleo como terapia alternativa para contrarrestar este efecto adverso común en el tratamiento del cáncer ²¹. Este sustrato natural con más de 300 compuestos ²², Propóleo, es una resina recolectada por las abejas con el fin de construir y preservar la integridad de la colmena contra enfermedades, microorganismos patógenos y plagas ²³, este sustrato objeto de estudio conformado por diferentes polifenoles a más de otras sustancias orgánicas y minerales que, ellos en conjunto y en sinergia, le otorgan sus propiedades como agente antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano, antiviral, antifúngico, regulador inmunitario, cicatrizante, antiapoptótico, anticancerígeno ^{24,14,26,25}.

El presente trabajo de investigación se fundamenta en buscar la aclaración de los efectos del propóleo para la ralentización y/o mejora de la Mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia, y por ende buscar alternativas para mejorar y/o asegurar un estado nutricional del paciente oncológico ¹⁵.

El propósito de esta investigación es incentivar a los profesionales de nutrición en la búsqueda de diferentes alternativas para una intervención nutricional que llegue a cumplir y cubrir, en lo mayor posible, las necesidades nutricionales de los pacientes en esta enfermedad de tal magnitud a nivel mundial, ayudando a mejorar su calidad de vida y mejor pronóstico en el tratamiento de su enfermedad ¹.

En adición, la presente investigación, ayudará con el criterio de selección del artículo más idóneo que responda a la interrogante planteada, si el propóleo contribuye a la ralentización y/o mejoramiento del cuadro de los pacientes con mucositis oral que se encuentran en tratamiento quimio o radioterapéutico, o en su defecto, ambos tratamientos a la vez ¹⁵.

El objetivo fue evidenciar a nivel bibliográfico los diferentes estudios realizados en diferentes poblaciones oncológicas presentando mucositis, si el uso de propóleo es factor protector en el proceso de mucositis inducida por el tratamiento oncológico.

Esta revisión sirve de guía a todo profesional de salud en evidenciar el uso del propóleo para disminuir y/o ralentizar el proceso de mucositis inducida por la quimioterapia y/o radioterapia y asegurar una adecuada nutrición al paciente oncológico.

Finalmente, esta revisión será una herramienta de referencia para futuros estudios, donde, el objetivo principal es el beneficio del paciente oncológico que esté cursando Mucositis Oral inducida por su tratamiento y presenten desnutrición debido a la incapacidad de recibir una nutrición completa y equilibrada.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación del presente trabajo es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con el objetivo de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizó como motor de búsqueda bibliográfica a Google Académico.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Researchgate, Cochrane, Springer Link.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel

de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
"A I"	"Meta-análisis o Revisión sistemática"	"Preguntas del 1 al 7"
"B I"	"Ensayo clínico aleatorizado"	"Preguntas del 1 al 7"
"A II"	"Meta-análisis o Revisión sistemática"	"Preguntas del 1 al 5"
"B II"	"Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado"	"Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7"
"C I"	"Estudios prospectivos de cohorte"	"Preguntas del 1 al 8"
"B III"	"Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado"	"Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7"
"A III"	"Meta-análisis o Revisión sistemática"	"Preguntas del 1 al 4"
"C II"	"Estudios prospectivos de cohorte"	"Preguntas del 1 al 6"

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	"Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8"
DEBIL	"Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8"

- e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Pacientes oncológicos de ambos sexos y todas las edades con mucositis oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia
SITUACIÓN CLÍNICA	Intervención con uso de propóleo del paciente oncológico con presencia de mucositis oral
<p>La pregunta clínica es:</p> <p>¿Cuál es el efecto del uso de propóleo en pacientes oncológicos de ambos sexos y todas las edades que presentan mucositis oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia?</p>	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que el estudio considera una intervención nutricional en un proceso típico y común en el tratamiento del cáncer que es la mucositis, es de gran interés para todo el profesional de salud, pacientes, familiares y salud pública nacional e internacional. La pregunta es pertinente

debido a que existen múltiples estudios clínicos desarrollados a nivel mundial, por lo cual se dispone de una base bibliográfica amplia sobre el tema.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso del motor de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed, Researchgate, Cochrane, Springer Link.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	MESH	PORTUGUÉS	SIMILARES
“Propóleo”	"Propolis"[Mesh]	Própolis	“Bee Glue” “Bee Bread” “Propóleo”
“Mucositis”	"Mucositis"[Mesh]	Mucosite	“Mucosistis” “Mucositides”
“Tratamiento neoplásico”	"Antineoplastic Protocols"[Mesh]	Tratamento neoplásico	“Antineoplastic Protocol” “Cancer Treatment Protocols” “Cancer Treatment Protocol”

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
---------------------------------	-----------------------------	------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

Pubmed/ MEDLINE	10/02/2023	((TS=("Propóleo") OR TS=("Propolis") OR TS=("Própolis") OR TS=("Bee Glue") OR TS=("Bee Bread") OR TS=("Propóleo")) AND (TS=("Mucositis") OR TS=("Mucositis") OR TS0("Mucosite") OR TS=("Mucosistis") OR TS=("Mucositides")) AND (TS=("Tratamiento neoplásico") OR TS=("Antineoplastic Protocols")OR TS=("Tratamento neoplásico") OR TS=("Antineoplastic Protocol") OR TS=("Cancer Treatment Protocols") OR TS=("Cancer Treatment Protocol")))	10	5
Research Gate	10/02/2023		7	4
Cochrane	10/02/2023		8	2
Springer Link	10/02/2023		5	1
TOTAL			30	11

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link
Khayyal, M., Abdel-Naby, d., et El-Ghazaly, M. ⁴⁴	Propolis extract protects against radiation-induced intestinal mucositis through anti-apoptotic mechanisms	Enviromental Science and Pollution Research (2019; 26 (24672-24682))	https://doi.org/10.1007/s11356-019-05782-y
Dastan, F., et al. ⁴⁵	Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; a randomized, double blind clinical trial	Reports of Practical Oncology & Radiotherapy (2020, 20, S1507-1367)	https://doi.org/10.1016/j.rpor.2020.09.012
González-Serrano, J., et al. ⁴⁶	Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial	Journal of Periodontal Research (2021, 00, 1-10)	https://doi.org/10.1111/jre.12886
Piredda, M., et al. ⁴⁷	Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A	European Journal of Cancer Care (2017, e12757)	https://doi.org/10.1111/ecc.12757

	pilot randomised controlled trial		
Salehi, M., et al. ⁴⁸	The Effect of Propolis Tablet on Oral Mucositis Caused by Chemotherapy	Gazi Medical Journal (2018, 29, 196-201)	http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.55
Ramdhiani, A., et al. ⁴⁹	Mechanism of action, efficacy, and safety of propolis for the management of oral mucositis: A systematic review	International Journal of Applied Pharmaceutics. (2022, 66-71)	https://dx.doi.org/10.22159/ijap.2022.v14ti.54
Avci, G., et al. ⁵⁰	The effect of systemic application of propolis on tongue damage and oral mucositis in rats exposed to radiation	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2022, 279, 1043-1052)	https://doi.org/10.1007/s00405-021-07159-9
Hamzha, M., et al. ⁵¹	Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma: A randomized control trial	The Medical Journal of Malaysia (2022, 77, 462-467)	https://www.researchgate.net/publication/362364768_Propolis_mouthwash_for_preventing_radiotherapy-induced_mucositis_in_patients_with_

			nasopharyngeal_c arcinoma
Lv, S., et. al. 52	Mechanism of Propolis Affecting Oral Flora Structure and Immune Microenvironment of Oral Mucositis in Patients with Leukemia Undergoing Chemotherapy	Indian Journal of Pharmaceutical Sciences (2021, 83, 268-274)	https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.spl.360
Kuo, C., et. al. 53	Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositi	Supportive Care in Cancer (2018, 26, 4001-4009)	https://doi.org/10.1007/s00520-018-4344-5
Tian, X., et. al. 54	Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis	Annals of Palliative Medicine (2020, 9, 1431-1441)	http://dx.doi.org/10.21037/apm-20-44

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Propolis extract protects against radiation-induced intestinal mucositis through anti-apoptotic mechanisms	Estudio de Cohorte	CASPE	C1	Fuerte
Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; a randomized, double blind clinical trial	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	B1	Fuerte
Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	B3	Débil
Propolis in the prevention of oral mucositis in breast				

cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	B3	Débil
The Effect of Propolis Tablet on Oral Mucositis Caused by Chemotherapy	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	B1	Fuerte
Mechanism of action, efficacy, and safety of propolis for the management of oral mucositis: A systematic review	Revisión Sistemática	CASPE	A1	Fuerte
The effect of systemic application of propolis on tongue damage and oral mucositis in rats exposed to radiation	Estudio de Cohorte	CASPE	C1	Débil
Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma: A randomized control trial	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	B2	Fuerte

Mechanism of Propolis Affecting Oral Flora Structure and Immune Microenvironment of Oral Mucositis in Patients with Leukemia Undergoing Chemotherapy	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	B2	Débil
Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis	Revisión Sistemática	CASPE	A3	Fuerte
Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis	Revisión Sistemática	CASPE	A3	Débil

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Mecanismo de Acción, Eficacia y Seguridad del Propóleo para el manejo de la Mucositis Oral: Una Revisión Sistemática – “Mechanism of Action, Efficacy, and Safety of Propolis for the Management of Oral Mucositis: A Systematic Review”.

- b) **Revisor:** Lorena Alexandra Salvador Altamirano
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia: Lima, departamento: Lima, país: Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** a2021800747@uwiener.edu.ec
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Ramdhiani A., Hidayat W., Wahyuni I. Mechanism of Action, Efficacy, and Safety of Propolis for the Management of Oral Mucositis: A Systematic Review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2022; 66-71.

f) **Resumen del artículo original:**

Propósito: Mucositis oral trata la inflamación de la mucosa, una complicación del tratamiento oncológico, quimioterapia o radioterapia o ambos. Uno de los agentes naturales que ha sido ampliamente estudiado como una terapia alternativa para la mucositis oral es el Propóleo. Esta revisión tuvo como objetivo analizar el mecanismo de acción, la seguridad y efectividad del propóleo para tratar y prevenir la mucositis oral, con la ayuda de estudios clínicos realizados en animales y humanos.

Métodos: esta revisión sistemática, reúne científicamente diferentes artículos realizados sobre el uso del propóleo en presencia de mucositis oral, en su metodología de búsqueda usaron las palabras clave: "Propóleo" y "Mucositis Oral", emplearon bases de información como ScienceDirect, PubMed y Cochrane Library. En esta revisión se incluyeron ensayos clínicos y estudios en animales, en idioma inglés, artículos completos, entre el 2016 y 2021, con alta calidad y acordes al tópico en cuestión. Para delimitar la calidad y el riesgo de sesgo de los artículos se usaron las herramientas: JADAD Oxford Quality Scoring System y SYRCLE, de igual manera esta revisión se basó en las directrices PRISMA.

Resultados: Los estudios clínicos y los estudios *In vivo* pudieron demostrar que el uso de propóleo puede reducir los índices de mucositis oral en animales y también

reducir el grado de mucositis oral en pacientes. El propóleo también puede reducir la inflamación característica de la mucositis oral, además, en la mayoría de artículos demostraron que el propóleo no tiene efectos adversos. En los estudios *In vivo* se observó que el propóleo fue capaz de inhibir indicadores proinflamatorios, indicadores de hipoxia, niveles séricos de MPO, y niveles de TNF-a, y pudo aumentar la expresión de pS6, p AKT, NF-B y GSH.

Conclusión: Los resultados de esta revisión indicaron que el uso de propóleo es seguro y efectivo en pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico o ambos, con el fin de prevenir la gravedad de la mucositis oral, por lo que se lo atribuye como terapia potencial para solventar la mucositis oral. El mecanismo de acción del propóleo en el tratamiento clínico de los síntomas de la mucositis oral acciona como agente antiinflamatorio, antioxidante y ayuda al proceso de cicatrización.

2.2 Comentario Crítico

El artículo seleccionado tiene como título *Mechanism of Action, Efficacy, and Safety of Propolis for the Management of Oral Mucositis: A Systematic Review* (Mecanismo de Acción, Eficacia y Seguridad del Propóleo para el manejo de la Mucositis Oral: Una Revisión Sistemática), lo que indica una relación directa con el objetivo del estudio; sin embargo, la revisión presenta diferentes limitaciones como la variedad de escalas empleadas para evaluar el grado de severidad de la mucositis oral, no hay detalle del tipo de cáncer estudiado de cada artículo incluido en la revisión, también la búsqueda se limitó a un solo idioma (inglés), no se indica el tiempo de tratamiento con propóleo al paciente y no se especifica el tipo y dosis del tratamiento oncológico que recibieron los pacientes en los estudios clínicos recolectados. No obstante, la revisión sistemática seleccionada si abarca, en su mayoría, el objetivo planteado para esta revisión crítica, el evaluar si el propóleo puede ser usado para tratar y/o prevenir la mucositis oral en el paciente oncológico bajo tratamiento anticancerígeno.

El tópico desarrollado por el autor no comprueba un vasto escenario acerca de la intervención nutricional, no se conoce con exactitud el estado nutricional y de salud de los pacientes de los diferentes estudios, no se detalla si presentan una infección o un grado de mucositis oral, el tipo de cáncer y detalles sobre su tratamiento oncológico, su peso y estado alimentario, siendo todos estos factores importantes en el desarrollo de mucositis oral.

En referencia a los temas conceptuales y justificación detallados en el apartado de la introducción del estudio se menciona que la mucositis oral es una complicación del tratamiento oncológico (quimioterapia y radioterapia), y su presencia, en mayor o menor gravedad y frecuencia, será según el tipo de cáncer que padezca el paciente y la dosis del tratamiento que reciba, y entre otros factores que pueden acercar su aparición. Alrededor del 30% al 40% de pacientes con cáncer sufren de mucositis oral, y este porcentaje incrementa al 60% y 85% cuando se trata de pacientes con Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH), e incluso, la mucositis oral en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello puede llegar a un 90%, cuando se encuentran en tratamiento oncológico. La inflamación de la mucosa, conocida como mucositis oral, presenta diversas alteraciones en su apariencia clínica, y a su vez esta complicación se clasifica en varios grados, en los cuales se presentan síntomas como úlceras orales, dolor, eritema, disfagia, que disminuyen la calidad de vida del paciente, su estado nutricional, provocando deficiencias, una probable infección sistémica y retraso en su tratamiento oncológico. Pero para aclarar aún más el concepto de mucositis oral ya detallado por los autores de la revisión, esta se produce por la radiación en la replicación del ADN, hay una destrucción celular y daño directamente en el ADN y la rápida proliferación de la división de las células basales del epitelio, provocando inflamación aguda en la mucosa oral, presentando una descamación de células epiteliales del revestimiento de la mucosa orofaríngea que llega al daño de la membrana basal perdiendo la barrera protectora mostrándose con ulceraciones, así mismo la quimioterapia tiene el mismo efecto de destrucción directa sobre el epitelio de la mucosa oral destruyendo el proceso de renovación de la mucosa. El tratamiento

antineoplásico causa estrés oxidativo en la célula y libera radicales libres de las células epiteliales, esto lleva a una producción de citocinas proinflamatorias que generan daño tisular, también provoca daño en las papilas gustativas, reduciendo la longitud y el ancho de estas, provocando anosmia, disgeusia dando como resultado anorexia y por ende desnutrición en el paciente. La mucositis oral bajo tratamiento de RT se presenta en las primeras 2 semanas alcanzando su pico más alto entre la segunda y sexta semana, mientras que bajo tratamiento de quimioterapia aparece entre el tercer y quinto día y su punto máximo entre el día séptimo y catorceavo día, pero este daño tisular está ligado a la dosis y tipo de tratamiento, según el tipo de cáncer y el estado nutricional del paciente.

Mencionando la metodología llevada por los autores de la revisión, si existe una descripción detallada de la búsqueda de artículos, bajo las pautas PRISMA, formulando también su marco PICO y realizaron la adecuada evaluación de la calidad científica y su debido estudio de riesgo de sesgo, con herramientas precisas. Realizaron una recolección de valiosos artículos científicos que contribuye a cumplir el objetivo planteado, sin embargo, sería más enriquecedor ampliar la búsqueda en otros idiomas, a más de inglés.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la revisión, en las diferentes tablas mostradas reflejan información sobre la calidad y sesgo en la selección de artículos, además, tablas sobre evaluación de efectividad y seguridad, ofreciendo información de artículos confiables de gran valor científico con detalles sobre los tipos de estudios evaluados, en humanos y en animales, número de pacientes, tipo de uso del propóleo (tópico o sistémico), su dosis, también la comparación del uso del propóleo vs otros tratamientos o placebo, además las diferentes escalas utilizadas como herramienta para determinar el grado de mucositis oral, por otra parte, mostrando biomarcadores de inflamación (TNF- α , MPO sérica, IL-6), de hipoxia (GLUT-1, HIF-1 α), antioxidantes (GSH), y aceleradores de cicatrización (pS6, pAKT, NF-B). Aún así, han hecho falta tablas con detalles sobre la población estudiada, tipo de

cáncer, tipo y dosis de tratamiento oncológico, el estado nutricional general de los pacientes y consensuar las diferentes escalas de mucositis oral utilizadas en los diferentes artículos.

En el apartado de la discusión de esta revisión, los autores exponen que la revisión reúne más información de forma más completa antes realizada, evaluando de forma conjunta la eficacia, seguridad y mecanismo de acción del propóleo, y en línea con revisiones anteriores concuerdan con la eficacia de su uso, sustrato beneficioso para tratar y prevenir mucositis oral inducida por el tratamiento oncológico (quimioterapia y radioterapia), incluso los autores logran consensuar la seguridad sobre el uso del propóleo y reunir información sólida sobre el mecanismo de acción de este sustrato natural.

Al concluir con esta revisión, los autores indican que, sí, el propóleo es eficaz y seguro para su uso como tratamiento y prevención de mucositis oral en pacientes bajo tratamiento oncológico, y corroboran que el mecanismo de acción del propóleo mejora los síntomas clínicos de la mucositis oral, atribuyéndole sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y como acelerador en la cicatrización. El propóleo reduce grados de mucositis oral, ya que, disminuye biomarcadores proinflamatorios, acelera la cicatrización reparando tejidos, debido a que estimula mediadores antiinflamatorios, y así disminuye la inflamación, además se concluye que el propóleo puede inhibir la formación de radicales libres por su aumento de proceso antioxidante. Cabe recalcar, tal como indican los autores, el uso del propóleo siempre se debe proporcionar bajo supervisión del especialista, evitando su uso en personas con hipersensibilidad.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar de que existen pruebas sobre los resultados beneficiosos del Propóleo frente a la mucositis oral en pacientes oncológicos originada por su

tratamiento (quimioterapia y radioterapia) se necesitan más estudios con diferentes diseños que fortalezcan estas declaraciones, en especial sobre su seguridad. Aún así, es importante aclarar que la información científica recolectada en esta revisión muestra una evidencia prometedora y sólida.

La importancia radica en que el uso de propóleo en forma de enjuague bucal es la forma más efectiva y relativamente más segura, si este sustrato se usa como terapia alternativa desde un inicio del tratamiento oncológico, la presencia de mucositis oral se presentará más tarde y con menos severidad, lo cual mejorará el cuadro clínico del paciente oncológico, a la par, estabilidad en su estado nutricional y podrá cumplir su tratamiento oncológico sin retrasos ni interrupciones, y así no alargando su estancia hospitalaria.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Basado en la experticia profesional es preciso elaborar una clasificación tanto en el nivel de evidencia como en el grado de recomendación, tomando en cuenta diferentes aspectos en donde el nivel de evidencia se relacione desde la pregunta número 1 a la pregunta número 7 de la herramienta técnica para la evaluación crítica (CASPe: Critical Appraisal Skills Programme español) además que el grado de recomendación se ubique como FUERTE, con el fin de practicar una lectura crítica con evidencia científica.

Para la selección del artículo y realizar su comentario crítico, se eligió uno con nivel de evidencia científica A1, considerado como alto, acompañado con un FUERTE grado de recomendación, dicho esto se escogió el mencionado artículo para evaluar cada apartado de su estructura y relacionarlo con la contestación a la interrogación clínica de investigación planteada

2.5 Respuesta a la pregunta

En relación a la pregunta clínica enunciada, ¿Cuál es el efecto del propóleo en pacientes oncológicos de ambos sexos y todas las edades que presentan mucositis oral provocada por su tratamiento oncológico, quimioterapia o radioterapia, o ambos?, el estudio elegido, una revisión sistemática, con el fin de contestar la pregunta indica que sí se disponen de estudios suficientes para determinar la seguridad y eficacia del propóleo para prevenir la gravedad de mucositis oral y a su vez tratarla, ubicándolo como una terapia alternativa, además su mecanismo de acción contribuye a mejorar los síntomas clínicos de la mucositis oral, ya que demuestra ser un agente antioxidante, antiinflamatorio, y un acelerador en la cicatrización. Sin embargo, se debe tomar precauciones con pacientes que tengan hipersensibilidad. Todas estas pruebas evidenciadas en pacientes oncológicos bajo tratamiento anticancerígeno y en modelos animales bajo tratamiento oncológico.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Profundizar en la forma más efectiva y segura de uso del propóleo, si tópico o sistémico, o combinado.
2. Determinar una dosis para el uso del propóleo.

3. Realizar una revisión mayor número de estudios, con mayor muestra y de ser posible en un tiempo prolongado de tratamiento.
4. Realizar una escala consolidada para determinar el grado de mucositis oral.
5. Realizar un proceso de atención nutricional del paciente para conocer su estado nutricional, y especial énfasis en la existencia de alguna deficiencia nutricional previo al estudio a realizar para asegurar mejor la muestra.
6. Considerar el uso del propóleo como sustrato indispensable en la higiene bucal y comparar su efectividad para tratar la mucositis oral.
7. Desarrollar proyectos de investigación adaptadas a la realidad peruana y latinoamericana con el fin de validar los resultados de las diferentes investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáceres H., Neninger E., Menéndez Y., Barreto J. Intervención nutricional en el paciente con cáncer. *Revista Cubana de Medicina. Revista Cubana de Medicina*. 2016, 55; 59-73.

2. OMS, Perfiles de país sobre cáncer. 2020. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es#:~:text=En%20el%202018%2C%20se%20diagnosticaron,colorrectal%20\(8%2C0%25\).](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es#:~:text=En%20el%202018%2C%20se%20diagnosticaron,colorrectal%20(8%2C0%25).)
3. Ministerio de Salud Perú, Organización Panamericana de la Salud, El Perú Primero. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio Salud, Octubre 2020.
4. OMS. Burden of Cancer, Perú, Cancer Country Profile. 2020. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=4-cancer-country-profiles-2020&alias=51533-peru-cancer-profile-2020&Itemid=270&lang=es
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el control de cáncer en el Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2013. <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/166/2383>.
6. Jeldres, M., Amarillo, D., Lorenzo, F., García, F., Cuello, M., Pathogenesis and treatment of mucositis associated with radiotherapy and / or chemotherapy treatment in patients with head and neck cancer. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. 2021, 1: 4-13.
7. Chaitanya N., et al. Role of vitamin E and vitamin A in oral mucositis induced by cancer chemo/radiotherapy- a meta-analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017, 11.
8. Sayles C., et al. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: a systematic review. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015.
9. Lalla R., Saunders D., Peterson D. Chemotherapy or radiation- induced oral mucositis. *Dental Clinics of North America*. 2014, 58; 341-349.

10. Anderson P., Lalla R. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients*. 2020, 12.
11. Tian X., Xu L., Liu X., Wang C., Jiménez-Herrera M., Chen W. Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2020, 9; 1431-1441.
12. Hamzah M., Mohamad I., Musa M., Mutalib N., Hamid S., Omar W. Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma: A randomized control trial. *The Medical Journal of Malaysia*. 2022, 77; 462-467.
13. Kuo C., Wang R., Wang H. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2018, 26; 4001-4009.
14. Dastan F., Ameri A., Dodge S., Hamidi H., Pirsalehi A., Abbasinazari M. Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; a randomized, double blind clinical trial. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2020, 20; S1507-1367.
15. Ramdhiani A., Hidayat W., Suasani I. Mechanism of action, efficacy, and safety of propolis for the management of oral mucositis: A systematic review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2022; 66-71.
16. Tanaka Y., Takahashi T., Yamaguchi K., Osada S., Shimokawa T., Yoshida K. Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study. *Support Care Cancer*. 2016, 24;993-941.
17. Gholizadeh N., Mehdipour M., Hadi S., Kahani S. The effect of orally-administered Zn in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia. *International Journal Cancer Management*. 2017, 10.
18. Branda R., Naud., S., Brooks E., Chen Z., Muss H. Effect of Vitamin B12, Folate, and Dietary Supplements on Breast Carcinoma Chemotherapy-

- Induced Mucositis and Neutropenia. *American Cancer Society*. 2004, 101,5; 1058-1064.
19. Guía de Atención Nutricional en el paciente con Cáncer. *EsSalud, Gerencia Central de Prestaciones de Salud*. Perú. 2017.
 20. Guía de Actuación Nutricional en Pacientes Oncológicos. *Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria, AECC Contra el Cáncer, Sociedad Española de Oncología Médica*. España.
 21. Avci G., Erdim I., Ozmen Z., Gevrek F., Colak S., Demirsoy M., Bozkurt H. The effect of systemic application of propolis on tongue damage and oral mucositis in rats exposed to radiation. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2022, 279; 1043-1052.
 22. Salehi M., Saeedi M., Ghorbani A., Ghodrati P., Moosazadeh M., Rostamkalaei S., Babaei M., Molania T. The Effect of Propolis Tablet on Oral Mucositis Caused by Chemotherapy. *Gazi Medical Journal*. 2018, 29; 196-201.
 23. Lv S., Qu Q. Mechanism of Propolis Affecting Oral Flora Structure and Immune Microenvironment of Oral Mucositis in Patients with Leukemia Undergoing Chemotherapy. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, 83; 268-274.
 24. Khayyal M., Abdel-Naby D., El-Ghazaly M. Propolis extract protects against radiation-induced intestinal mucositis through anti-apoptotic mechanisms. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019, 26; 24672-24682.
 25. Piredda M., Facchinetti G., Biagioli V., Giannarelli D., Armento G., Tonini G., De Marinis M. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *European Journal of Cancer Care*. 2017; e12757.
 26. González-Serrano J., López-Pintor R., Serrano J., Torres J., Hernández G., Sanz M. Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial. *Journal of Periodontal Research*. 2021, 00; 1-10.

27. Redman M., Ward E., Phillips R., The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Annals of Oncology*. United Kingdom. 2014, 25; 1919-1929.
28. Mego M., Holec V., Drgona L., Hainova K, Ciernikova S., Zajac V. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Elsevier*. 2013, 21; 712-723.
29. Arellano A., Jiménez F., Salcedo M. Suplementos dietéticos como tratamiento en el cáncer cervicouterino; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2013, 28; 1770- 1780.
30. Thomsen M., Vitetta L. Adjunctive Treatments for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy induced mucositis. *Integrative Cancer Therapies*. 2018, 17; 1027-1047.
31. Garcés L. Suplementos vitaminas-minerales y nutrientes enterales como adyuvantes de la citorreducción no quirúrgica en leucemias y procesos linfoproliferativos. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2010, 20;318-332.
32. Figueredo H., Maracajá P., Borges V., Lima I., Batista E., Alves S., Gondim A. Occurrence and severity of oral mucositis in Brazilian pediatric cancer patients. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2020, 20.
33. Saragiotto L., Leandro V., Aquino J., Mendonza J. Gastrointestinal changes during nutritional follow-up of cancer patients undergoing outpatient chemotherapy. PUC Campinas. Brasil. 2020, 57; 354-360.
34. Pachón J., et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. *Nutrición Hospitalaria*. 2018, 35, 428-433.
35. Lima I., et al. Oral Mucositis in pediatric oncology patients: a nested case-control to a prospective cohort. *Brazilian Dental Journal*. 2020, 31; 78-88.
36. Branda R., Naud S., Brooks E., Chen Z., Muss H. Effect of vitamin B12, Folate and dietary supplements on breast carcinoma chemotherapy-induced mucositis and neutropenia. *American Cancer Society*. 2004.

37. Patel P., et al. Prevention and treatment of anticipatory chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients and hematopoietic stem cell recipients: clinical practice guideline update. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021, 68.
38. The University of Pennsylvania. Uso de suplementos durante la radioterapia. *Onco Link*. 2020.
39. Wei d., Heus P., Van de Wetering Ft., Van Tienhoven G., Verleye L, Scholten R. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy – or radiotherapy- related diarrhoea in people with cancer (review). *Cochrane library*. 2018
40. Lima I., Gondim A., Rogerio P. Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. *Revista Gaucha de Odontologia*. 2015, 63; 467-471.
41. Rambod M., Pasyar N., Ramzi M. The effect of Zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. *European Journal Of Oncology Nursing*. 2018, 33; 14-21.
42. Sadat F., et al. Effects of a *Plantago ovata*- based herbal compound in prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer receiving chemotherapy: A double- blind, randomized, controlled crossover trial. *Journal of Integrative Medicine*. 2020, 18; 214-221.
43. Toyomasu Y., et al. A prospective pilot study of an elemental nutritional supplement for prevention of oral mucositis during S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Surgical Oncology*. 2019, 29;97-101.
44. Melo M., Carvalho J., Da Silva C., Bezerra N. Immunonutrition in head and neck cancer: Systematic review and metanalysis of its clinical and nutritional effects. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021, 41; 30-41.
45. Blakaj A., Bonomi M., Gamez M., Blakaj D. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. *Oral Oncology*. 2019, 95; 29-34.
46. Lin L., Que J., Lin L., Lin F. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-

- blind, randomized study. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006, 65; 745-750.
47. Bressan V., Stevanin S., Bianchi M., Aleo G., Bagnasco A., Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2016, 45; 105-119.
48. Shu Z., Li P., Yu B., Huang S., Chen Y. The effectiveness of probiotics in prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. 2020, 102.
49. Ruiz-Esquide G., Nervt R., Vargas A., Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Revista Médica de Chile*. 2011, 139; 373-381.
50. Tsujimoto T., et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncology Reports*. 2015, 33; 33-39.
51. Hayashi H., et al. Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Medical Oncology*. 2016, 33.
52. Fogh S., et al. A randomized phase II trial of prophylactic manuka honey for the reduction of chemoradiotherapy induced esophagitis during the treatment of lung cancer: results of NRG oncology RTOG 1012. *International Journal Radiation Oncology Biology, Physics*. 2017, 97; 786-796.
53. Gul K., Muge A., Taner A., Sehri E. Oral Glutamine Supplementation Reduces Radiotherapy- induced Esophagitis in Lung Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016, 16.
54. Lopez-Vaquero D., Gutierrez-Bayard L., Rodriguez-Ruiz JA., Saldaña-Valderas M., Infante-Cossio P. Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio / chemotherapy – induced mucositis

and dermatitis in head and neck cancer. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017, 6; 931-936.

ANEXOS

Formulario de evaluación CASPe Revisión Sistemática

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados ("outcomes") considerados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

¿Merece la pena continuar?

Preguntas detalladas

3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Busca

- Qué bases de datos bibliográficas se han usado.
- Seguimiento de las referencias.
- Contacto personal con expertos.
- Búsqueda de estudios no publicados.
- Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.

4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)

5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Considera si

- Los resultados de los estudios eran similares entre sí.
- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.
- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- *Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.*
- *¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).*
- *¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).*

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

Sí NO SÉ NO

PISTA: Considera si

- *Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.*
- *Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.*

9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?

Sí NO SÉ NO

10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

Sí NO

Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?

Formulario de evaluación CASPe Ensayo Clínico

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados considerados.	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

Preguntas de detalle

<p>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes.- Los clínicos.- El personal del estudio.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p>	
<p>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p>	

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO</p>

Formulario de evaluación CASPe Cohorte

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de

- *La población estudiada.*
- *Los factores de riesgo estudiados.*
- *Los resultados "outcomes" considerados.*
- *¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?*

2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.

- *¿La cohorte es representativa de una población definida?*
- *¿Hay algo "especial" en la cohorte?*
- *¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?*
- *¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?*

¿Merece la pena continuar?

Preguntas de detalle

3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:

- *¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?*
- *¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?*
- *¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?*
- *¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?*
- *¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos?*
- *¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)?*

4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?

Sí

NO SÉ

NO

PISTA: Haz una lista de los factores que consideras importantes

- *Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.*

Lista:

5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?

SÍ

NO SÉ

NO

PISTA:

- *Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos.*
- *Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación.*
- *En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?*

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?

PISTA:

- *¿Cuáles son los resultados netos?*
- *¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos?*
- *¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?*

7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

<p>8 ¿Te parecen creíbles los resultados?</p> <p><i>PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? <p><i>Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. - ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio? 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?</p>	

Listas de chequeo de los artículos seleccionados

Propolis extract protects against radiation-induced intestinal mucositis through anti-apoptotic mechanisms		Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; a randomized, double blind clinical trial		Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial djunctive treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy – induced mucositis		Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial		The Effect of Propolis Tablet on Oral Mucositis Caused by Chemotherapy		Mechanism of action, efficacy, and safety of propolis for the management of oral mucositis: A systematic review	
Khayyal, M., Abdel-Naby, d., et El-Ghazaly, M. 44		Dastan, F., et al. 45		González-Serrano, J., et al. 46		Piredda, M., et al. 47		Salehi, M., et al. 48		Ramdhiani, A., et al. 49	
Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje
1	SI	1	SI	1	SI	1	SI	1	SI	1	SI
2	SI	2	SI	2	SI	2	SI	2	SI	2	SI
3	SI	3	SI	3	SI	3	SI	3	SI	3	SI
4	SI	4	SI	4	SI	4	NO	4	SI	4	SI
5	SI	5	SI	5	SI	5	SI	5	SI	5	SI
6	SI	6	SI	6	SI	6	NO	6	SI	6	SI
7	SI	7	SI	7	SI	7	SI	7	SI	7	SI
8	SI	8	SI	8	SI	8	NO	8	SI	8	SI
9	NO	9	NO	9	NO	9	NO	9	NO	9	SI
10	NO	10	NO	10	NO	10	NO	10	NO	10	SI
11	SI	11	NO	11	NO	11	NO	11	NO		

Listas de chequeo de los artículos seleccionados

The effect of systemic application of propolis on tongue damage and oral mucositis in rats exposed to radiation		Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma: A randomized control trial		Mechanism of Propolis Affecting Oral Flora Structure and Immune Microenvironment of Oral Mucositis in Patients with Leukemia Undergoing Chemotherapy		Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis		Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis	
Avci, G., et al. 50		Hamzha, M., et al. 51		Lv, S., et. al. 52		Kuo, C., et. al. 53		Tian, X., et. al. 54	
Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje	Pregunta	Puntaje
1	SI	1	SI	1	SI	1	SI	1	SI
2	SI	2	SI	2	SI	2	SI	2	SI
3	SI	3	SI	3	SI	3	SI	3	SI
4	SI	4	NO	4	SI	4	SI	4	SI
5	SI	5	NO	5	SI	5	NO	5	NO
6	SI	6	SI	6	SI	6	SI	6	SI
7	SI	7	SI	7	SI	7	SI	7	SI
8	SI	8	SI	8	NO	8	NO	8	NO
9	NO	9	SI	9	SI	9	NO	9	NO
10	SI	10	NO	10	SI	10	SI	10	NO
11	NO	11	NO	11	SI				