

Efecto de la crioterapia en la prevención de mucositis asociada al uso de 5-fluorouracilo

Andrea Bezerra Rodrigues¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2137-0663>

Maria Isis Freire De Aguiar¹

 <https://orcid.org/0000-0002-6068-1747>

Patrícia Peres De Oliveira²

 <https://orcid.org/0000-0002-3025-5034>

Naiana Pacifico Alves¹

 <https://orcid.org/0000-0003-3912-6180>

Renan Alves Silva³

 <https://orcid.org/0000-0002-6354-2785>

Willame De Oliveira Vitorino¹

 <https://orcid.org/0000-0003-2713-3789>

Thays Silva De Souza Lopes¹

 <https://orcid.org/0000-0001-9012-3917>

Objetivo: evaluar el efecto de la crioterapia oral, comparándola con el suero fisiológico, sobre el desarrollo de mucositis oral en pacientes ambulatorios con cáncer en tratamiento con el antineoplásico 5-fluorouracilo. **Método:** se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico, realizado con 60 pacientes en tratamiento de quimioterapia. El grupo experimental (n=30) utilizó crioterapia oral durante la administración del agente antineoplásico 5-FU, mientras que el grupo control (n=30) realizó enjuagues con suero fisiológico en su domicilio. La cavidad oral de los participantes se evaluó en tres momentos: antes de la aleatorización, y al 7º y 14º día después de la administración de 5-FU. Para el análisis de los datos, se utilizaron análisis descriptivos y las pruebas ANOVA, t pareada y McNemar. **Resultados:** en lo que respecta al grado de mucositis, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el de control en las evaluaciones. Sin embargo, la crioterapia exhibió la posibilidad de reducir la presencia de mucositis intragrupo entre la primera y la segunda evaluación (p=0,000126). **Conclusión:** la crioterapia no alcanzó significancia estadística en comparación con la higiene oral con suero. Sin embargo, demostró ser efectiva intragrupo. Número de registro: RBR-4k7zh3

Descriptores: Crioterapia; Estomatitis; Fluorouracilo; Antineoplásicos; Enfermería Basada en la Evidencia; Enfermería.

¹ Universidade Federal do Ceará, Departamento de Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil.

² Universidade Federal de São João Del Rey, Departamento de Enfermagem, Divinópolis, MG, Brasil.

³ Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, ES, Brasil.

Cómo citar este artículo

Rodrigues AB, Aguiar MIF, Oliveira PP, Alves NP, Silva RA, Vitorino WO, Lopes TSS. Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5-fluorouracil. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2020;28:e3363. [Access   ]; Available in:  . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.3953.3363>.   

Introducción

La mucositis oral (MO) es un proceso biológico complejo. La patogénesis de la MO comprende una secuencia de eventos biológicos posiblemente influenciados por el microbioma oral y por el entorno, lo que deriva en una regulación positiva de citocinas pro-inflamatorias, con la consecuencia de adelgazamiento del epitelio través de lesión tisular y muerte celular⁽¹⁾.

Las personas sometidas a tratamiento de quimioterapia para el cáncer corren el riesgo de desarrollar mucositis como efecto colateral⁽²⁾, pudiendo darse en 20% a 40% de los pacientes que reciben ciclos de quimioterapia convencional⁽³⁾.

Entre los agentes antineoplásicos que ocasionan estas alteraciones en la mucosa oral se encuentra el 5-fluorouracilo (5-FU)⁽⁴⁾. El 5-FU es un fármaco utilizado en el tratamiento de tumores sólidos, como los del tracto gastrointestinal y de mama, y tiene una vida media corta⁽⁵⁾.

La MO es un efecto colateral que ocasiona diversas alteraciones en el paciente, como dolor, dificultad para alimentarse, riesgo de infección y sangrado, y *distress*, además de causar un aumento en el costo del tratamiento, tanto para el paciente como para el sistema de salud, ya que requiere de medicamentos para controlar el dolor y las infecciones y, a menudo, de hospitalización para soporte enteral⁽¹⁻⁶⁾.

La crioterapia oral se caracteriza por la aplicación de hielo en la cavidad oral o por realizar enjuagues bucales con agua helada antes, durante y después de la administración de los fármacos de quimioterapia⁽⁷⁾. El uso de la crioterapia se basa en la presunción de que la vasoconstricción generada por el hielo reducirá el flujo sanguíneo en la mucosa oral, dando como resultado concentraciones locales más bajas de los agentes quimioterapéuticos, reduciendo la probabilidad de MO⁽¹⁾.

Siendo así, el objetivo de este estudio fue verificar el efecto de la crioterapia en comparación con el protocolo de higiene oral con suero fisiológico sobre la reducción de la incidencia y la gravedad de la mucositis oral en pacientes a los que les administra 5-fluorouracilo en *bolus*.

Método

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico, desarrollado entre diciembre de 2016 y diciembre de 2018 en dos clínicas de quimioterapia oncológica ambulatoria de Brasil pertenecientes al Sistema Público de Salud (*Sistema Único de Saúde*, SUS).

La población del estudio estuvo compuesta por pacientes oncológicos, ingresados en las clínicas de quimioterapia ambulatoria antes mencionadas. El tamaño de la muestra se estimó sobre la base de un estudio previo⁽⁸⁾, donde el cálculo de poder para determinar la cantidad de participantes en cada grupo se realizó en relación con la expectativa de cambio en el grado de mucositis, de acuerdo a la evaluación de la Escala de la Organización Mundial de la Salud⁽⁹⁾. De esta forma, considerando como significativo un nivel de $p < 0,05$ y un 80% de poder, fueron necesarios al menos 24 participantes en cada grupo. No obstante, se incluyeron 30 participantes por grupo, lo que correspondió a un total de 60 participantes.

Se evaluó la elegibilidad de una muestra consecutiva de pacientes que acudieron a las unidades de quimioterapia ambulatoria. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, con cáncer sólido y sometidos a quimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) en *bolus* como parte del protocolo de quimioterapia, independientemente del protocolo utilizado. Se excluyó del estudio a los pacientes en tratamiento con 5-FU que presentaran cualquiera de los siguientes criterios: tratamiento de radioterapia en la región de la cabeza y el cuello, hábitos de consumo de alcohol y tabaco, antecedentes de sensibilidad dental, o tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino concomitante con el uso de 5-FU, ya que la crioterapia tiende a agravar la neurotoxicidad causada por este fármaco de quimioterapia.

Diseño del estudio

Antes de iniciar la recolección de datos, los investigadores se presentaron ante el personal de enfermería del campo de estudio y les explicaron en qué consistía el estudio, destacando los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en la investigación.

Se instruyó y orientó a dos asistentes de investigación para que no proporcionaran información a ningún participante acerca del uso de la crioterapia y del suero fisiológico en la prevención de la mucositis, así como tampoco sobre pautas de higiene oral, nutrición adecuada u otras que pudieran interferir en los resultados de la investigación.

En los días de la recolección de datos, los enfermeros indicaron a los dos asistentes de investigación qué pacientes se consideraban elegibles. En un primer momento, el primer asistente de investigación proporcionó al paciente todas las informaciones referentes al estudio. Se informó a los pacientes sobre la necesidad de realizar nuevas evaluaciones después de la intervención, indicándoles además que uno de los investigadores se comunicaría con

ellos por teléfono para programar el lugar y la hora de las evaluaciones posteriores, que podrían llevarse a cabo en la clínica o en sus domicilios, según sus preferencias. Tras recibir estas pautas, se invitó a los pacientes a que participasen en la investigación y, a los que estuvieron de acuerdo, se les solicitó que firmasen el Formulario de Consentimiento Informado (FCI). A continuación, se procedió a la evaluación del grado de mucositis antes de la intervención.

En un segundo momento, el segundo asistente de investigación extrajo un sobre previamente preparado, en donde se indicaba el grupo en el que se incluiría al paciente y, a continuación, realizó la intervención. Los sobres sellados y opacos, designados en su interior como "grupo experimental" (GE) o "grupo control" (GC), fueron preparados por un profesional que no estaba involucrado en la recopilación de datos. Se destaca que los investigadores responsables de aplicar los instrumentos de recolección de datos no participaron en la aplicación de la intervención.

Un estadístico aleatorizó a los pacientes en dos grupos: grupo experimental (GE) y grupo control (GC), con una tasa de asignación de 1:1, empleando para ello una tabla de números aleatorios generada con el *software* Epi Info versión 7.1.4.

La persona responsable del análisis estadístico también fue cegada, codificando el CG y el GE como G1 y G2 antes de que los datos estuvieran disponibles, evitando así que distinguiese el grupo que había recibido la intervención.

Los datos clínicos y sociodemográficos, como edad, nivel de estudios, estado civil, tipo de cáncer y protocolo de tratamiento de quimioterapia, se obtuvieron de la historia clínica del paciente. Otras informaciones como procedencia, ocupación actual, ingresos, religión, hábitos de consumo de alcohol y tabaco, uso de prótesis dentales, frecuencia de las consultas odontológicas y uso de enjuagues bucales, se recopilaron a partir de una entrevista con el participante, utilizando un instrumento desarrollado por los investigadores para tal efecto.

El investigador aplicó hielo en la cavidad oral de los participantes del grupo experimental, comenzando 5 minutos antes de la administración de 5-FU y durante 30 minutos continuados, conforme a lo recomendado⁽¹⁰⁾. Se destaca que no existe en la literatura ninguna determinación acerca de la cantidad de gramos de hielo que se debe aplicar. Únicamente se indica que el hielo debe moverse fácilmente en la cavidad oral, para lo cual se recomienda usar trozos de hielo. Siendo así, se proporcionó al participante un vaso de plástico de uso individual con trozos de hielo, al igual que una servilleta. El hielo se reponía a medida que se acababa. A los pacientes con prótesis dentales se les solicitó que se las

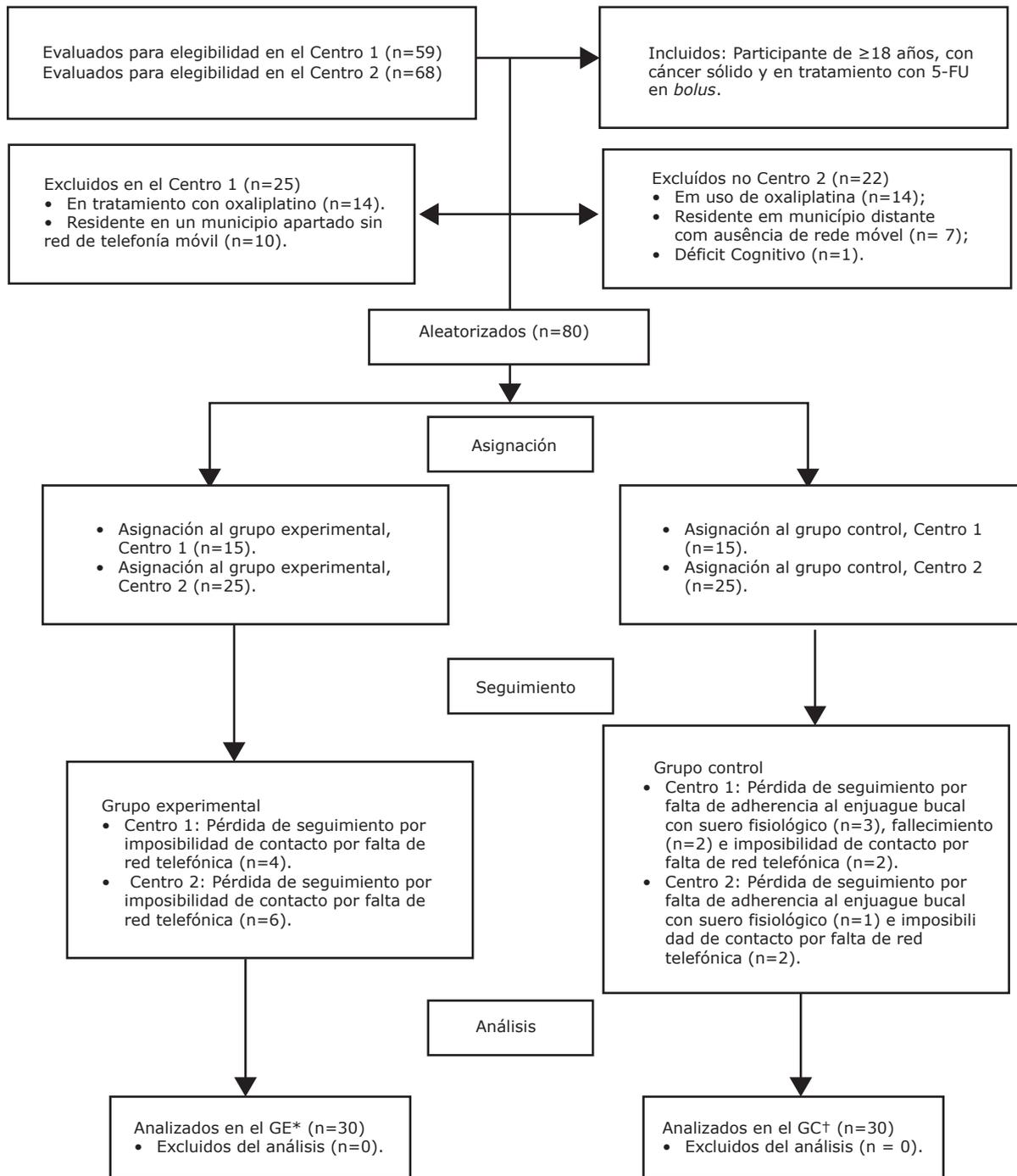
retiraran y las colocaran en un vaso de plástico antes de la intervención.

Los participantes del grupo control recibieron instrucciones para que realizaran el enjuague bucal con 10 ml de suero fisiológico a temperatura ambiente, tres veces al día, durante un minuto, y por un período de 14 días después de haber recibido la quimioterapia. Todas las instrucciones para el uso del suero fisiológico se incluyeron en una etiqueta, que se adhirió a cada botella de suero que los investigadores proporcionaron al paciente.

Medida de mucositis: se procedió a evaluar la mucositis en ambos grupos, el experimental y el de control, de acuerdo con la escala de evaluación de mucositis de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁹⁾, una escala considerada ideal porque incorpora tanto factores clínicos como funcionales, y cuya validez ha sido establecida en varios estudios sobre el tema^(8,11-13). En esta escala, la mucositis se clasifica en cuatro grados, a saber: Grado 0: sin alteraciones; Grado 1: eritema, con o sin dolor; Grado 2: eritema, úlceras, el paciente consigue ingerir una dieta sólida; Grado 3: úlceras, eritema extenso, el paciente no consigue ingerir una dieta sólida; Grado 4: mucositis extensa que no permite alimentación oral. Para evaluar la mucositis, se utilizaron equipos de protección individual, así como una linterna de bolsillo.

El resultado se midió en tres momentos. La primera evaluación se realizó antes de administrarse 5-FU (T1); la segunda, 7 días después de la intervención (T2); y la tercera, 14 días después (T3). Estos puntos de evaluación se establecieron teniendo en cuenta que los síntomas de la mucositis se desarrollan a partir del 5º día después de administrada la quimioterapia en cuestión, pudiendo durar hasta el 14º día⁽³⁾.

Se evaluó la elegibilidad de un total de 127 participantes (Figura 1) en los dos centros donde se desarrolló la investigación. De estos, 25 y 22 no cumplían con los criterios de inclusión en los Centros 1 y 2, respectivamente. De esta forma, se aleatorizaron 80 participantes en la clínica entre diciembre de 2016 y diciembre de 2018. Hubo diez pérdidas en el seguimiento del grupo experimental debido a la imposibilidad de establecer contacto telefónico, de las cuales cuatro fueron en el Centro 1 y seis en el Centro 2. En el seguimiento del grupo control, hubo otras diez pérdidas debido a la falta de adherencia al enjuague bucal con suero fisiológico por parte del paciente durante el transcurso de los 14 días (4 pacientes), a fallecimiento (2 pacientes), o a la imposibilidad de establecer contacto telefónico (4 pacientes), con lo que se totalizó siete pacientes en el Centro 1 y tres en el Centro 2. No se registraron pérdidas de análisis. De esta manera, la muestra final estuvo compuesta por 30 pacientes en cada grupo.



*GE = Grupo Experimental; †GC = Grupo Control

Figura 1 – Diagrama de flujo del estudio. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Los datos obtenidos a partir de los instrumentos de la investigación se introdujeron dos veces y se organizaron en una planilla electrónica en el programa Microsoft Office Excel 2007. A continuación, esta planilla se exportó al programa estadístico IBM - SPSS versión 22, en el que se llevaron a cabo todos los análisis estadísticos de este estudio. Las variables para la caracterización sociodemográfica de la muestra se analizaron mediante estadística descriptiva, con

análisis de distribuciones y frecuencias. A fin de verificar la homogeneidad entre el grupo control y el experimental, se aplicó la prueba de homogeneidad de Levene.

Se realizó la prueba de McNemar para evaluar la significancia de los cambios intragrupo, en las diferentes evaluaciones del grado de mucositis. En esta prueba, se utiliza a cada participante como su propio control, y la medición se realiza en una escala

nominal u ordinal. Para que la intervención presente la significancia del cambio, los resultados obtenidos deben ser mayores a 1, y sus respectivos intervalos de confianza no deben superar el valor de nulidad, que es 1. El nivel de significancia de la prueba estadística se estableció en 5% ($\alpha=0,05$).

Para analizar la comparación entre los grupos se utilizó la prueba ANOVA, estableciendo un nivel de significancia del 5% ($\alpha=0,05$).

La investigación fue aprobada por los Comités de Ética de Investigación de la Universidad Federal de Ceará y del Hospital Universitario Walter Cantídio (CAAE 57369316.9.00005054), y se registró en la plataforma del Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (RBR-4k7zh3).

Resultados

La muestra estuvo compuesta por la misma cantidad de hombres ($n=30$) que de mujeres ($n=30$) en ambos grupos, con una media de edad de 56,15 ($\pm 14,95$) años; la mayoría con cáncer del tracto gastrointestinal, tanto en el GE (83,3%) como en el CG (93,3%). Las variables de la muestra que presentaron homogeneidad fueron las siguientes: edad ($p=0,152$), sexo ($p=0,849$), ocupación ($p=0,597$), nivel educativo ($p=0,791$), ingreso familiar ($p=0,220$), religión ($p=0,157$), consumo de tabaco ($p=0,053$), consumo de alcohol ($p=0,874$), uso de prótesis dental ($p=0,453$), higiene bucal diaria ($p=0,453$), uso de enjuague bucal ($p=0,254$), y visita periódica al odontólogo ($p=0,675$). No se verificó homogeneidad con respecto al tipo de cáncer ($p=0,005$).

Tanto los pacientes del CG como los del GE no tenían el hábito de usar enjuague bucal regularmente. En lo que respecta a las visitas periódicas al odontólogo (Tabla 1), también se apreció falta de hábito en la gran mayoría de la muestra de pacientes del CG (76,6%) y del GE (70,0).

Con respecto a los protocolos clínicos del tratamiento con quimioterapia, se constató que el 48,33% usó Flox (5-FU+oxaliplatino) y 5-FU+leucovorina (Mayo Clinic) (20%). Se destaca que la crioterapia se aplicó a los participantes que recibieron el protocolo Flox solamente los días en los que no recibieron oxaliplatino. Diferenciándolos por grupo, se encontró que en el GE, el 40% usó Flox, mientras que el 23,3% recibió 5-FU+leucovorina. En el CG, el 36,67% usó Flox, seguido de un 16,67% que usó 5-FU+leucovorina. Se observó homogeneidad entre los grupos en relación con el protocolo clínico ($p=0,889$).

Con respecto al intervalo entre los ciclos, se detectó que ambos protocolos establecidos presentaron un intervalo semanal. También se constató homogeneidad entre los intervalos de los ciclos ($p=0,076$).

Se registró una variación significativa en la prevalencia del resultado del grado de mucositis en ambos grupos, en los momentos T1 y T2. En T3 se registró una ligera reducción en relación con T2, en ambos grupos. Incluso con un resultado similar de aparición de mucositis en ambos grupos, se observó que el CG presentó un pico de prevalencia en T2 (26,6%).

Con respecto a la presencia de mucositis, en ambos grupos se verificó que, en T1, el 10% de todos los pacientes presentó mucositis, cifra que aumentó a 21,7% en T2, y se redujo a 8,3% en T3.

Considerando los grupos por separado, se observa que los pacientes del GE tuvieron mayor prevalencia de mucositis en T1, en comparación con el CG (13,3% x 6,7%). En T2 se observó una prevalencia del 26,6% de mucositis en el CG, mientras que en el GE la prevalencia del resultado fue del 13,3%. Se observa que, en ese momento, la prevalencia de mucositis se mantuvo en los pacientes seleccionados en el GE, en relación con el resultado de la evaluación anterior. En relación con el CG, se constató que la prevalencia de la mucositis se duplicó en relación con la evaluación anterior. Con respecto a T3, se verificó que la prevalencia de mucositis en el CG fue del 13,3%, mientras que en el GE fue del 3,3%. Incluso se observó que prevaleció la ausencia de mucositis Grado 2 en el GE (Tabla 2).

Al analizar la comparación entre los grupos, se constató que la crioterapia exhibió eficacia limitada, puesto que no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos experimental y de control en las diferentes evaluaciones con respecto al grado de mucositis (Tabla 3).

Con respecto a la reducción de la mucositis en el GE (análisis intraclase), se constató que la crioterapia presentó una probabilidad de reducir aproximadamente seis veces (OR: 6,5; $X^2=14,7$; gl:1; IC: 2,68-201,99) la presencia de mucositis, independientemente de su grado, en los individuos seleccionados entre la primera y la segunda evaluación, presentando significancia estadística ($p=0,000126$). Entre la segunda y la tercera evaluación, y entre la primera y la tercera, al utilizar esta intervención fue posible reducir en aproximadamente siete veces la probabilidad de presentar mucositis, en cada comparación (OR: 7,25; $X^2=17,4$; gl:1; IC: 3,03-189,91).

Tabla 1 – Caracterización demográfica y clínica de los participantes de los grupos control y experimental. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

	Variables	Grupo		
		Control	Experimental	P
Sexo	Masculino	15 (50%)	15 (50%)	1,00 [*]
	Femenino	15 (50%)	15 (50%)	
Procedencia	Capital	25 (83,3%)	15 (50%)	0,013 [*]
	Interior	5 (16,7%)	15 (50%)	
Ocupación	Empleada doméstica	1 (3,3%)	2 (6,65%)	0,989 [†]
	Ama de casa	1 (3,3%)	2 (6,65%)	
	Profesional independiente	4 (13,4%)	4 (13,4%)	
	Servidor público	1 (3,3%)	1 (3,3%)	
	Jubilado	9 (30%)	9 (30%)	
	Otra	14 (46,7%)	12 (40%)	
Estudios	Analfabeto	4 (13,4%)	7 (23,3%)	0,854 [†]
	Escuela primaria completa	13 (43,3%)	10 (33,34%)	
	Escuela primaria incompleta	4 (13,4%)	3 (10%)	
	Escuela secundaria incompleta	0 (0%)	1 (3,3%)	
	Escuela secundaria completa	6 (20%)	6 (20%)	
Estado civil	Educación superior	3 (10%)	3 (10%)	0,214 [†]
	Soltero	11 (36,7%)	5 (16,7%)	
	Casado	14 (46,7%)	15 (50%)	
	Unión estable	2 (6,65%)	4 (13,3%)	
	Viuda	1 (3,3%)	5 (16,7%)	
Ingreso familiar	Divorciado	2 (6,65%)	1 (3,3%)	0,758 [†]
	Menos de 1 salario mínimo	9 (30%)	7 (23,3%)	
	Entre 1 y 3 salarios mínimos	19 (63,35%)	22 (73,4%)	
Religión	Entre >3 y <=7 salarios mínimos	2 (6,65%)	1 (3,3%)	0,552 [†]
	Católica	22 (73,3%)	24 (80%)	
	Evangélica	8 (26,7%)	6 (20%)	
Tabaquismo	Otras	1 (3,3%)	0 (0%)	0,580 [*]
	Sí	11 (36,7%)	8 (26,7%)	
Prótesis dental	No	19 (63,3%)	22 (73,3%)	0,299 [*]
	Sí	19 (63,3%)	14 (46,7%)	
Enjuague bucal	Sí	11 (36,7%)	16 (53,3%)	0,532 [*]
	No	5 (16,7%)	8 (26,7%)	
Consulta odontológica	No	25 (83,3%)	22 (73,3%)	0,771 [*]
	Sí	7 (23,3%)	9 (30%)	
Alcoholismo	No	23 (76,7%)	21 (70%)	1,00 [*]
	Sí	7 (23,3%)	7 (23,3%)	
Tipo de cáncer	No	23 (76,7%)	23 (76,7%)	0,025 [*]
	Tracto genitourinario	0 (0%)	3 (10%)	
	Tracto gastrointestinal	25 (83,35%)	27 (90%)	
	Mama	2 (6,65%)	0 (0%)	
Comorbilidades	Otros tumores	3 (10%)	0 (0%)	0,295 [*]
	Sí	10 (33,3%)	15 (50%)	
Diabetes Mellitus	No	20 (66,7%)	15 (50%)	1,00 [*]
	Sí	5 (16,7%)	9 (30%)	
Hipertensión Arterial Sistémica	No	25 (83,3%)	21 (70%)	1,000 [*]
	Sí	5 (16,7%)	7 (33,3%)	
Total	No	25 (83,3%)	23 (76,7%)	
		30 (100%)	30 (100%)	

*Prueba de chi-cuadrado; †Prueba exacta de Fisher

Tabla 2 – Distribución de los grados del resultado de mucositis de los participantes en los diferentes momentos de evaluación, en los grupos control y experimental. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Evaluaciones	Grados ^a	Control	Experimental	Total
T1	Grado 0	28	26	54
		93,3%	86,7%	90,0%
	Grado 1	2	3	5
		6,7%	10,0%	8,3%
Grado 2	0	1	1	
	0,0%	3,3%	1,7%	
	23	26	47	
T2	Grado 0	76,7%	86,7%	78,3%
		7	4	12
	Grado 1	23,3%	13,3%	20,0%
		1	0	1
Grado 2	3,3%	0,0%	1,7%	
	26	29	55	
	86,7%	96,7%	91,7%	
T3	Grado 0	4	1	5
		13,3%	3,3%	8,3%
	Grado 1	0	0	0
		0%	0%	0%
Grado 2	30	30	60	
	100,0%	100,0%	100,0%	
	Total			

^aConforme a la escala de la Organización Mundial de la Salud

Tabla 3 – Análisis del resultado de mucositis entre los grupos en los diferentes momentos de la evaluación. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Evaluaciones	Media		P [*]	F [†]	ANOVA
	GE [‡]	GC [§]			
T1	0,1667	0,0667	0,3859 0,3447	1,083	0,302
T2 [¶]	0,1667	0,3000	0,8201 1,000	0,0000	1,000
T3 ^{**}	0,0330	0,1334	0,1694 0,2330	1,962	0,167

^{*}Valor de la prueba; [†]Fuente de varianza; [‡]Grupo experimental; [§]Grupo control; ^{||}Primera evaluación de mucositis; [¶]Segunda evaluación de mucositis; ^{**}Tercera evaluación de mucositis

Discusión

En el presente estudio no se registró ninguna diferencia estadística significativa entre los grupos que utilizaron crioterapia o solución salina. Sin embargo, la crioterapia presentó la probabilidad de reducir la presencia de mucositis intragrupo entre la primera y la segunda evaluación ($p=0,000126$), lo que puede respaldar el uso de la crioterapia oral para prevenir y controlar la MO.

Al igual que en este estudio, en otro ensayo clínico aleatorizado realizado con 80 pacientes con cáncer colorrectal sometidos a tratamiento con el mismo fármaco 5-FU, se constató que los pacientes que habían recibido crioterapia oral junto con enjuague bucal presentaron menos probabilidades de notificar la aparición de mucositis, en comparación con los pacientes de atención habitual, que solo usaron enjuague bucal⁽¹⁴⁾.

La crioterapia es eficaz para prevenir la mucositis oral en pacientes programados para quimioterapia con antineoplásicos de vida media plasmática corta, como es el caso de la dosis en *bolus* de 5-fluorouracilo⁽¹⁴⁾. En un

ensayo clínico que investigó los efectos de la crioterapia oral en la mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes sometidos a trasplante autólogo, se constató que la crioterapia es más eficaz que el enjuague bucal con solución salina a la hora de reducir la gravedad de la mucositis⁽⁶⁾. En este sentido, una revisión sistemática de Cochrane reportó evidencias que demuestran que la crioterapia oral puede dar lugar a importantes reducciones en la cantidad de adultos que notifican mucositis oral, de cualquier gravedad, después de recibir tratamiento a base de fluorouracilo para neoplasias malignas sólidas⁽²⁾.

En otro estudio, un ensayo clínico que utilizó crioterapia oral en 58 pacientes con cáncer de esófago utilizando el protocolo de quimioterapia DCF (docetaxel-cisplatino-fluorouracilo), se verificó una reducción en la incidencia de mucositis oral de cualquier grado, en comparación con el grupo sin crioterapia (24,1% x 71,4%; $p<0,001$)⁽¹⁵⁾. En un meta-análisis que incluyó 14 estudios con 1.280 participantes, también se concluyó que la crioterapia oral redujo el riesgo de desarrollar mucositis en pacientes en tratamiento de quimioterapia basada en fluorouracilo⁽¹⁶⁾.

Estos hallazgos, así como los derivados de este estudio, confieren credibilidad al uso de la crioterapia oral como una medida profiláctica de bajo costo contra la mucositis oral en pacientes con neoplasias malignas en tratamiento de quimioterapia basada en 5-fluorouracilo. De igual manera, la crioterapia oral reduce el riesgo de desarrollar mucositis en pacientes en tratamiento de quimioterapia a base de 5-FU.

Con respecto a las soluciones de enjuague bucal, se identificó el uso de clorhexidina, bicarbonato de sodio, benzidamida y solución salina⁽⁵⁾. En un ensayo clínico cuyo objetivo era la educación en higiene bucal, incluidos enjuagues bucales con agua salada con glutamina⁽¹⁷⁾, no hubo diferencias entre los resultados en referido a la MO con las distintas soluciones.

Con ello, las evidencias científicas señalan la efectividad de otras intervenciones como protocolos de higiene oral, que era lo que se pretendía comprobar en este estudio en comparación con la crioterapia. Más que la solución de enjuague en sí, el componente singular de cualquier protocolo de higiene oral para reducir la MO es su uso regular que genera un efecto positivo, tanto en términos de prevención como de reducción⁽¹⁷⁾.

Cuando se evaluó la eficacia de la crioterapia intragrupo, esta intervención presentó la probabilidad de reducir aproximadamente seis veces la presencia de mucositis entre la primera y la segunda evaluación independientemente de su grado, un resultado con significancia estadística. Entre la segunda y la tercera evaluación, y entre la primera y la tercera, al utilizar esta práctica fue posible reducir aproximadamente seis veces la probabilidad de presentar mucositis.

Otro dato relevante fue que el grupo experimental no presentó grados más elevados de mucositis en ninguna de las evaluaciones, a diferencia del grupo control. Este hecho también se verificó en otros estudios^(8,11), en los que se demostró que la crioterapia puede, además de reducir la aparición de mucositis, prevenir grados más altos de ese resultado.

En un meta-análisis de 29 ensayos clínicos que evaluaron, entre otras intervenciones, la crioterapia en la prevención de la mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes adultos con cáncer, se afirma que fue la intervención más efectiva en la prevención de la MO, con un perfil de seguridad similar al del grupo control⁽¹⁸⁾.

Se identificó una mayor cantidad de estudios que utilizaron la crioterapia en poblaciones de pacientes con enfermedad oncohematológica que en pacientes con tumores sólidos, que es el caso del presente estudio. A los pacientes oncohematológicos se les puede someter a inducciones para trasplante de células madre hematopoyéticas con otro fármaco, el melfalán, otro posible factor etiológico de mucositis^(7,19-21).

De este modo, las medidas actualmente disponibles para prevenir y controlar la MO, excluyendo la crioterapia y los protocolos de higiene oral, son costosas. Este es el caso de la terapia con láser, cuya indicación solo está comprobada para pacientes sometidos a trasplantes de células madre hematopoyéticas y para pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a quimio o radioterapia⁽³⁾.

En este sentido, se considera que la intervención de crioterapia puede ser aplicada por el enfermero, como un método de bajo costo y fácil aplicación, sin efectos secundarios, considerando principalmente que los protocolos de quimioterapia en los que usa 5-FU en *bolus* se realizan con modalidad ambulatoria. Paralelamente, la aceptación de la intervención por parte de los participantes fue buena, puesto que no se registró ninguna pérdida de seguimiento en el grupo experimental, con respecto a las dificultades en su utilización.

Los resultados de este estudio respaldan que se siga recomendando el uso de la crioterapia para prevenir la mucositis oral en pacientes que reciben quimioterapia con 5-fluorouracilo, conforme se indica en las directrices de práctica clínica basadas en evidencias del MASCC/ISOO⁽¹⁰⁾ para la mucositis. El protocolo de crioterapia incluyó la administración de trozos de hielo, comenzando 5 minutos antes de la infusión de 5-FU, y con una duración de 30 minutos durante la quimioterapia. No se reportaron efectos colaterales importantes. Los enfermeros desempeñan un rol importante al momento de informar a los pacientes sobre los beneficios de la crioterapia y de apoyarlos durante la administración de la quimioterapia y la aplicación de la crioterapia.

En este estudio se destacan las siguientes limitaciones: la medición del resultado durante solamente un ciclo de quimioterapia y la dificultad para controlar los hábitos de vida de los participantes, como alimentación e higiene bucal. Estas limitaciones pueden haber interferido en el resultado de mucositis. Por lo tanto, los resultados no pueden generalizarse para todos los pacientes que reciben el antineoplásico 5-fluorouracilo.

Se sugiere realizar otras investigaciones que incluyan más participantes, con el fin de aportar hallazgos más precisos y que evalúen protocolos de higiene oral con el uso de solución salina, aún incipiente en las investigaciones.

Conclusión

Aunque la crioterapia no alcanzó significancia estadística, demostró efectividad intragrupo en comparación con el protocolo de higiene oral con solución

salina. Incluir la aplicación de crioterapia en pacientes ambulatorios sometidos a tratamientos de quimioterapia con 5-FU puede ser una alternativa para reducir la aparición y gravedad de la mucositis. Los resultados de este estudio ayudan a esclarecer evidencias que respaldan el uso de la crioterapia oral como estrategia económica y con pocos efectos colaterales para prevenir la mucositis.

Referencias

- Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015 May;27(3):159-64. doi: 10.1097/CCO.0000000000000180
- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy (Review). *Cochrane Database Syst. Rev*. [Internet]. 2015 Dec [cited Aug 5, 2018];12:CD011552. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011552.pub2/epdf/full>
- Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Cancer Care/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the treatment of oral mucositis in cancer care patients and clinical practice guidelines. *Apoio Cuidado Câncer*. [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Mar 31];27(10):3969-83. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2
- Phillips E, France A, Thatvihan G, Nnaemeka U, Zaidi S. Mucositis and Cardiotoxicity Due to 5-Fluorouracil. *Am J Ther*. [Internet]. 2018 Nov/Dec [cited Apr 1, 2020];25(6):e712-e714. doi: 10.1097 / mjt.0000000000000725
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. [Internet]. 2004 May [cited Aug 5, 2018];100(9): 2026-46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.20163>
- Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells: A Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. [Internet]. 2016 Feb [cited Aug 5, 2018];18(4):e24775. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888846/pdf/ircmj-18-04-24775.pdf>
- Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *J Pain Symptom Manag*. [Internet]. 2012 Jul [cited Aug 5, 2018];44(1):64-73. Available from: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(12\)00142-X/pdf](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(12)00142-X/pdf)
- Katraci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. [Internet] 2012 Sep [cited Aug 5, 2018];16(4):339-44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1462388911001165>
- WorldHealthOrganization. Handbookforreportingresults of cancer treatment. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1979 [cited Aug 5, 2012]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology, et al. MASCC/ISOO Clinical practice guidelines for mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May ;120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592
- Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai S, Nakanuma S, Kinoshita J, et al. Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil for esophageal cancer. *Esophagus*. [Internet]. 2019 [cited Apr 1, 2020];16 (2):207-13. doi: 10.1007 / s10388-018-00655-8
- Kamsvåg T, Svanberg A, Legert KG, Arvidson J, von Essen L, Mellgren K, et al. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations-a feasibility study and randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2020 Jan [cited Apr 1, 2020];27(2):103-10. doi: 10.1136/ ejhpharm-2018-001649
- Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, et al. Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2020 Apr [cited Apr 1, 2020];28(4):1747-54. doi: 10.1007/s00520-019-04966-z
- Nawi RIM, Ping LC, Wan Zamaniah WI, Caryn Mei HC. Oral cryotherapy: prevention of oral mucositis and pain among patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2018;22 (5): 555-60. doi: 10.1188 / 18.CJON.555-560
- Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Nakanuma S, Kinoshita J, Makino I, et al. Oral cryotherapy for profilaxis of oral mucositis caused by chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil for esophageal cancer. *Esophagus*. 2019;16(2):207-13. doi: 10.1007/s10388-018-00655-8
- Spivakovsky S. Oral cryotherapy reduced oral mucositis in patients having cancer treatments. *Evid Based Dent*. [Internet]. 2016 [cited Aug 8, 2019];17:80. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401186>
- Yavuz B, Bal Yilmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Ped Oncol Nurs*. [Internet]. 2015 [cited Mar 31, 2020];32:47-56. doi: 10.1177/1043454214554011

18. Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, Kaewthong J, Ruankon S, Subthaweesin C, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(2):103-10. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001649
19. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract.* [Internet]. 2017 Mar [cited Aug 4, 2019];23(2):116-20. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1078155215620920?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=oppa
20. Johansson JE, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist UH, Haseus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after transplantation of high doses of melphalan and autologous stem cells for myeloma: phase 3 randomized, open-label, non-inferiority trial. *Transp Medula Óssea* [Internet]. 2019 [cited Mar 31, 2020];54(9):1482-8. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0468-6>
21. Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, et al. Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective, randomized study. *Apoio Câncer* [Internet]. 2020 [cited Mar 31, 2020];28(4):1747-54. doi: 10.1007 / s00520-019-04966-z

Recibido: 07.10.2019

Aceptado: 05.05.2020

Editora Asociada:
Evelin Capellari Cárnio

Copyright © 2020 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.

Autor de correspondencia:

Andrea Bezerra Rodrigues

E-mail: andreaerodrigues@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2137-0663>