



FACULTADE DE CIENCIAS

GRAO EN NUTRICIÓN HUMANA E DIETÉTICA

D.^a M.^a del Carmen Aguiar López

**Manejo nutricional de la mucositis causada por los
tratamientos oncológicos**

Traballo Fin de Grao

Xuño 2024

Índice

Resumen	3
Resumo	4
Abstract	5
Abreviaturas	6
Índice de tablas.....	8
Índice de figuras	9
1.Introducción	10
1.1 ¿Cómo actúa el cáncer?	10
1.2 Incidencia del cáncer.....	11
1.3 Tratamientos contra el cáncer y sus efectos secundarios.....	17
1.4 Mucositis	22
1.5 Fisiopatología de la mucositis.....	22
1.6 Mucositis oral	23
1.7 Mucositis intestinal	27
2. Objetivos.....	28
3. Metodología	29
4. Resultados y discusión	30
4.1 Prevención y tratamiento de la mucositis.....	30
4.2 Manejo de la mucositis inducida por quimioterapia.....	33
4.3 Manejo de la mucositis inducida por radioterapia	34
4.4 Nutrición en pacientes con mucositis.....	35
4.5 Alimentos y suplementos que mejoran la mucositis	36
4.5.1 Miel.....	37
4.5.2 Plantas medicinales	38
4.5.3 Aminoácidos	38
4.5.4 Las formulaciones de dieta elemental (DE).....	40
4.5.5 Suplementos con ácidos grasos omega-3, minerales y vitaminas.....	40
4.5.6 Helado terapéutico.....	41

4.5.7 Probióticos	42
4.6 Recomendaciones dietéticas para pacientes con mucositis	43
4.7 Consejos higiénicos-dietéticos para pacientes con mucositis	43
4.8 Técnicas culinarias de utilidad en mucositis oral	46
5. Conclusiones	48
6. Bibliografía.....	49

Resumen

Manejo nutricional de la mucositis causada por los tratamientos oncológicos.

La mucositis es la inflamación de las mucosas del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano originada principalmente como efecto secundario de los tratamientos antineoplásicos en el cáncer. Los tratamientos contra el cáncer tienen efectos secundarios y originan distintos tipos de toxicidad, destacando la mucositis, que corresponde a una toxicidad precoz y que aparece días o semanas después de la quimioterapia. La opción más utilizada para la clasificación de la mucositis es el sistema de Organización Mundial de la Salud (OMS). En este trabajo de revisión bibliográfica se revisa la literatura sobre los métodos de prevención y tratamiento más eficaces para esta patología, según las Guías MASCC/ISOO, que se aplican con el fin de evitar la interrupción del tratamiento oncológico. A su vez, se han examinado los alimentos, nutrientes y suplementos nutricionales que pueden mejorar esta condición. Entre estos últimos destacan la miel, ciertas plantas medicinales como el Aloe vera o la manzanilla, algunos aminoácidos como la glutamina, la dieta elemental, o los probióticos. Resulta particularmente interesante la utilidad del denominado helado terapéutico, una alternativa dietética que aporta distintas cantidades de energía, proteínas, carbohidratos y grasas que podrían potenciar los efectos de la crioterapia y apoyar el estado nutricional del paciente. Además, se aportan recomendaciones y consejos dietéticos para pacientes con mucositis basados en las directrices de la SEEN y la SEEO, con el objetivo de que los pacientes no interrumpan su tratamiento y mejoren a su vez su calidad de vida.

Palabras clave: cáncer, oncología, mucositis, prevención, tratamiento, dieta, nutrición.

Resumo

Manexo nutricional da mucosite causada polos tratamentos oncolóxicos

A mucosite é a inflamación das mucosas do tracto gastrointestinal desde a boca ata o ano orixinada principalmente como efecto secundario dos tratamentos antineoplásicos no cancro. Os tratamentos contra o cancro teñen efectos secundarios e orixinan distintos tipos de toxicidade, destacando a mucosite, que corresponde a unha toxicidade precoz e que aparece días ou semanas despois da quimioterapia. A opción máis utilizada para a clasificación da mucosite é o sistema da Organización Mundial da Saúde (OMS). Neste traballo de revisión bibliográfica revísase a literatura sobre os métodos de prevención e tratamento máis eficaces para esta patoloxía, segundo as Guías MASCC/ISOO, que se aplican co fin de evitar a interrupción do tratamento oncolóxico. Á súa vez, examináronse os alimentos, nutrientes e suplementos nutricionais que poden mellorar esta condición. Entre estes últimos destacan o mel, certas plantas medicinais como o Aloe vera ou a camomila, algúns aminoácidos como a glutamina, a dieta elemental, ou os probióticos. Resulta particularmente interesante a utilidade do denominado xeado terapéutico, unha alternativa dietética que achega distintas cantidades de enerxía, proteínas, carbohidratos e graxas que poderían potenciar os efectos da crioterapia e apoiar o estado nutricional do paciente. Ademais, achéganse recomendacións e consellos dietéticos para pacientes con mucosite baseados nas directrices da SEEN e a SEEO, co obxectivo de que os pacientes non interrompan o seu tratamento e melloren á súa vez a súa calidade de vida.

Palabras chave: cancro, oncoloxía, mucosite, prevención, tratamento, dieta, nutrición.

Abstract

Nutritional management of mucositis derived from oncological treatments

Mucositis is the inflammation of the mucous membranes of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus, originating mainly as a side effect of antineoplastic treatments for cancer. Cancer treatments have side effects and cause different types of toxicity, particularly mucositis, which corresponds to early toxicity and appears days or weeks after chemotherapy. The most used option for the classification of mucositis is the World Health Organization (WHO) system. In this bibliographic review, the literature on the most effective prevention and treatment methods for this pathology is reviewed, according to the MASCC/ISOO Guidelines, which are applied to avoid the interruption of oncological treatment. In turn, foods, nutrients and nutritional supplements that can improve this condition have been examined. Among the latter, honey, certain medicinal plants such as Aloe vera or chamomile, some amino acids such as glutamine, an elemental diet, or probiotics stand out. Particularly interesting is the usefulness of so-called therapeutic ice cream, a dietary alternative that provides different amounts of energy, proteins, carbohydrates and fats that could enhance the effects of cryotherapy and support the patient's nutritional status. In addition, dietary recommendations and advice are provided for patients with mucositis based on the guidelines of the SEEN and the SEEO, with the aim that patients do not interrupt their treatment and at the same time improve their quality of life.

Keywords: cancer, oncology, mucositis, prevention, treatment, diet, nutrition.

Abreviaturas

- 5-FU: 5-fluoracilo
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AOVE: aceite de oliva virgen extra
- C&C: cáncer de cabeza y cuello
- DAMP: patrones moleculares asociados al peligro
- DE: dieta elemental
- ECA: ensayos controlados aleatorizados
- ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
- GRAS: suplemento generalmente reconocido como seguro
- Gy: Gray
- IL-6: Interleucina-6
- IL-1 β : Interleucina-1 β
- INC: Instituto Nacional del Cáncer
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- KGF-1: factor de crecimiento de queratinocitos humano recombinante
- MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos
- MASCC/ISOO: Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology
- MI: mucositis intestinal
- MO: mucositis oral
- NCI-CTCAE: Instituto Nacional del Cáncer con Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos
- NF-kB: factor nuclear kB
- NP: Nutrición Parenteral
- OA: analgésicos opioides
- OMAS: Escalas de Evaluación de la Mucositis Oral
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PBM: fotobiomodulación
- PCR: Proteína C reactiva
- PIC: citocinas proinflamatorias
- QT: quimioterapia
- ROS: especies de oxígeno reactivo
- RT: radioterapia

- RT-QT: radioquimioterapia
- SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SEEO: Sociedad Española de Nutrición y Metabolismo
- TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas
- TNF- α : factor de necrosis tumoral- α

Índice de tablas

Tabla 1 Causas de muerte en España 2022 (INE, 2022).	12
Tabla 2 Clasificación de la toxicidad por quimioterapia (QT) en función del momento de su aparición (SEOM, 2020).	21
Tabla 3 Clasificación de la mucositis oral según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Jicman et al., 2022).	25
Tabla 4 Clasificación de la MO según el INC de EE. UU, OMAS y el NCI-CTCAE (Jicman et al., 2022).	26
Tabla 5 Suplementos que mejoran la mucositis (elaboración propia a partir de los artículos García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021; Maioli et al., 2022; Thomsen & Vitetta, 2018)	41
Tabla 6 Propuesta de menú cualitativo para pacientes adultos con mucositis oral en grado 0,1 y 2 según la clasificación de la OMS (elaboración propia).	46

Índice de figuras

Figura 1 Casos clínicos de cáncer en el periodo 2018-2023 (Datos de la AECC, 2024).	13
Figura 2 Factores de riesgo de padecer cáncer (elaboración propia a partir del informe SEOM, 2020).	13
Figura 3 Cánceres más frecuentes en todo el mundo en 2022 (Datos de The International Agency for Research on Cancer (IARC)).	14
Figura 4 Cánceres más frecuentes en la Unión Europea en 2022 (Datos de The International Agency for Research on Cancer (IARC)).	14
Figura 5 Cánceres más frecuentes en muertes en ambos sexos en España en 2022 (elaboración propia a partir de los datos de AECC, 2024; INE, 2023).	15
Figura 6 Cánceres más frecuentes en varones en España en 2022 (elaboración propia a partir de los datos de AECC, 2024; INE, 2023).	16
Figura 7 Cánceres más frecuentes en mujeres en España en 2022 (elaboración propia a partir de los datos de AECC, 2024; INE, 2023).	16

1.Introducción

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación descontrolada de las células del cuerpo. Al ignorar las señales del organismo para que se detengan, las células malignas se multiplican para formar tumores en órganos y tejidos en los cánceres de tumores sólidos o, en el caso de los cánceres hematológicos (de sangre), desplazan a las células normales en el torrente sanguíneo y en la médula ósea (Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, 2023).

Cuando las células anormales invaden partes adyacentes del cuerpo y se propagan a otros órganos se conoce como metástasis. Las metástasis generalizadas son la principal causa de muerte por cáncer (Organización Mundial de la Salud, 2023; Brown *et al.*, 2023).

1.1 ¿Cómo actúa el cáncer?

El cáncer es una enfermedad genética. Los cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, en especial, como se forman y multiplican, causan esta enfermedad. Esos cambios se producen principalmente por los siguientes motivos (Instituto Nacional del Cáncer, 2021):

- Errores aleatorios en el ADN durante la multiplicación celular.
- Daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN) por sustancias perjudiciales en el medio ambiente, como pueden ser las sustancias químicas en el humo del tabaco, y a causa de los rayos ultravioleta del sol.
- Cambios en los genes que se transmiten por herencia de padres a hijos.

Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer suelen afectar a tres tipos principales de genes: protooncogén, gen supresor tumoral, y gen de reparación de ADN (INC, 2021). Los protooncogenes participan en la formación y multiplicación normal de las células. Pero cuando hay ciertos cambios en estos genes o hay más actividad de la normal podrían convertirse en genes que causan cáncer, llamados oncogenes. Esto hace que las células se multipliquen y sobrevivan en casos en los que no deberían (INC, 2021). Los genes supresores tumorales también controlan la formación y multiplicación de las células. Las células con ciertos cambios en los genes supresores tumorales podrían multiplicarse sin control (INC, 2021). Y, los genes de reparación de ADN arreglan el ADN dañado. Las células con mutaciones en estos genes tienden a presentar más mutaciones en otros genes y cambios en los cromosomas (INC, 2021).

El cáncer metastásico se produce por el crecimiento de células cancerosas en órganos distantes de aquel donde se originaron, es la manifestación definitiva y más letal del cáncer. La gran mayoría de los pacientes con cáncer fallecen como consecuencia de su enfermedad metastásica y no a causa de tumores primarios. La metástasis engloba una serie de eventos biológicos en los que las células de un tumor primario tienen la capacidad de invadir progresivamente a través de la mucosa tejidos más profundos. Se diseminan a través de los vasos sanguíneos o linfáticos, u otra parte del cuerpo y crean nuevos tumores (Gerstberger *et al.*, 2023). Los estados inflamatorios incluidos la obesidad y envejecimiento pueden favorecer la metástasis y por otro lado el ejercicio físico y la dieta van a reducir el riesgo metastásico (Gerstberger *et al.*, 2023).

El microambiente tumoral se define como el entorno celular en el que existe el tumor y donde se encuentran los vasos sanguíneos, los fibroblastos, las células que contribuyen a la inmunidad, las células inflamatorias derivadas de la médula ósea, los linfocitos, la señalización y la matriz extracelular. Las interacciones que se producen entre las células malignas y normales crean el microambiente tumoral (Wang, Lei & Han, 2018). Estos entornos tumorales se reconocen como factores clave que contribuyen al estudio de la progresión del cáncer y la resistencia a los medicamentos para su tratamiento (Wang, Lei & Han, 2018). Las células cancerosas tienen la capacidad de evitar la detección por parte del sistema inmunitario o de resistir a sus ataques, sin embargo, existen tratamientos contra el cáncer que favorecen la detección de estas células malignas por parte del sistema inmunitario, permitiendo así su destrucción (INC, 2021).

Las características distintivas que se cumplen en todos los tipos de cáncer, según Hannahan y Weinberg son la capacidad de las células tumorales y su microambiente para mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, promover la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis, apoyar la invasión y la metástasis, reprogramar metabolismo energético, inducir inestabilidad genómica e inflamación y desencadenar la evasión de las respuestas inmunitarias (Girotti *et al.*, 2019; Hanahan, 2022).

1.2 Incidencia del cáncer

El cáncer es una enfermedad que mata a 10 millones de personas al año en todo el mundo (Brown *et al.*, 2023). En el 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18.1 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

En España en el 2018 un 27 % de la población falleció a causa de cáncer (García, 2019). En el año 2023, se diagnosticaron 295.675 casos en España (Asociación Española Contra el Cáncer, 2024) y se prevé que en el año 2024 los casos incrementen un 2,3% en comparación con el año anterior (Epdata, 2022; SEOM, 2020). En esta Tabla 1 se muestran los datos obtenidos a partir del INE (Instituto Nacional de Estadística) (INE, 2022).

En la Tabla 1 se recogen las cinco primeras causas de muerte en España en el año 2022, y se observa que la primera causa de muerte, fueron las enfermedades cardiovasculares con 121.341 defunciones, seguidas de los tumores con 114.828. La figura 1 muestra el número de casos diagnosticados de cáncer en España entre 2018 y 2023 (AECC, 2024).

Tabla 1 Causas de muerte en España en 2022 (INE, 2022).

Causas	Total defunciones
Enfermedades cardiovasculares	121.341
Tumores	114.828
Enfermedades del sistema respiratorio	43.024
Enfermedades infecciosas y parasitarias	38.589
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	26.765

En la Figura 1 se muestran datos sobre el número de casos diagnosticados de cáncer en España durante los años 2018–2023 que sigue en aumento en probable relación con una serie de factores propiciantes (SEOM, 2020):

- ✓ el aumento de la población
- ✓ el envejecimiento de la población, ya que la capacidad del cuerpo en eliminar células con daños en el ADN antes de que se vuelvan cancerosas disminuye con la edad
- ✓ la exposición a factores de riesgo reconocidos como el alcohol, el tabaco, la obesidad...

Debido a la combinación de estos factores (Figura 2), se puede dar el caso de que, a pesar de que la exposición a factores de riesgo no varíe a lo largo del tiempo, el número absoluto de casos aumente debido a los otros dos factores (aumento poblacional y/o envejecimiento).

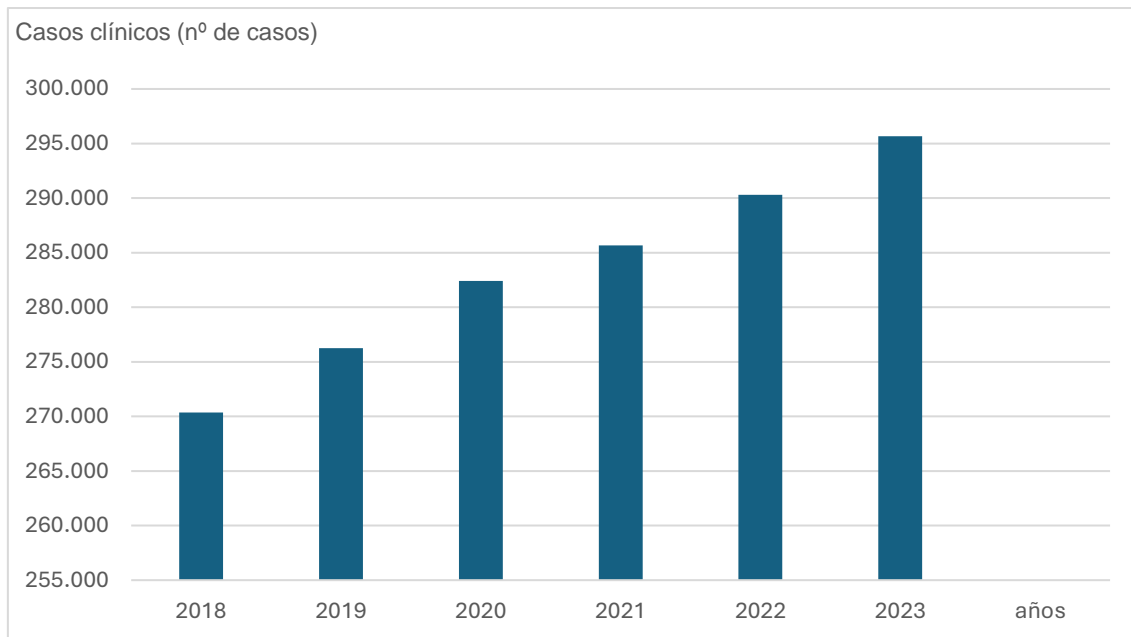


Figura 1 Casos clínicos de cáncer en el periodo 2018-2023 (Datos de la AECC, 2024).

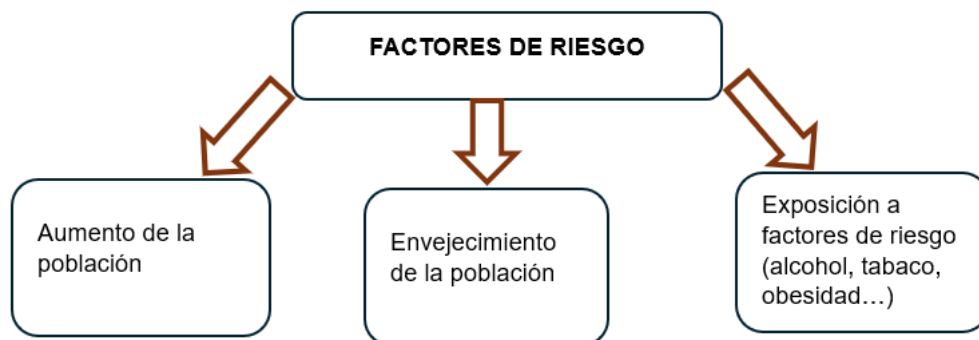


Figura 2 Factores de riesgo de padecer cáncer (elaboración propia a partir del informe SEOM, 2020).

A nivel mundial, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad del mundo. La mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres en algunos países europeos ya ha superado la del cáncer de mama. En Europa, el cáncer gástrico es el que ha reducido más su mortalidad en las últimas décadas, pero la mortalidad por cáncer de mama y por cáncer colorrectal también se encuentran en descenso (AECC, 2024).

Como se refleja en la Figura 3 a nivel mundial, para ambos sexos la mayor mortalidad por cáncer en 2022 fue por cáncer de pulmón, seguido del colorrectal, hígado, mama y estómago. En la Figura 4 se observa que en ambos sexos la mayor mortalidad por cáncer en la Unión Europea en 2022 fue por el cáncer de pulmón, seguido del colorrectal, mama, páncreas y próstata.

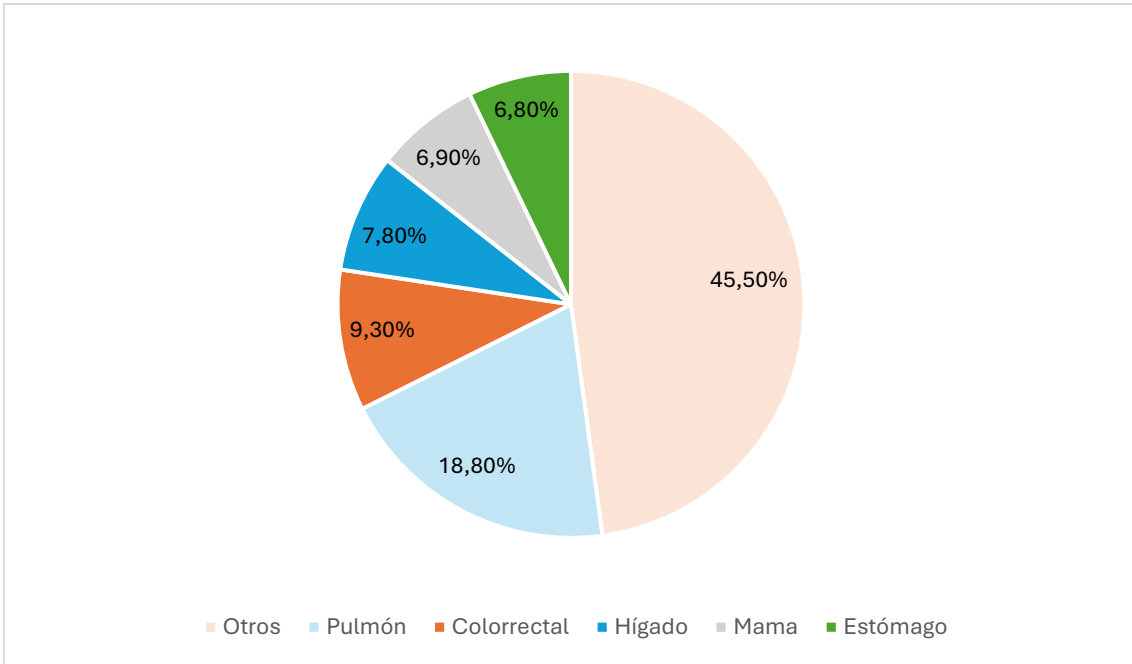


Figura 3 Cánceres más frecuentes en todo el mundo en 2022 (Datos de The International Agency for Research on Cancer (IARC)).

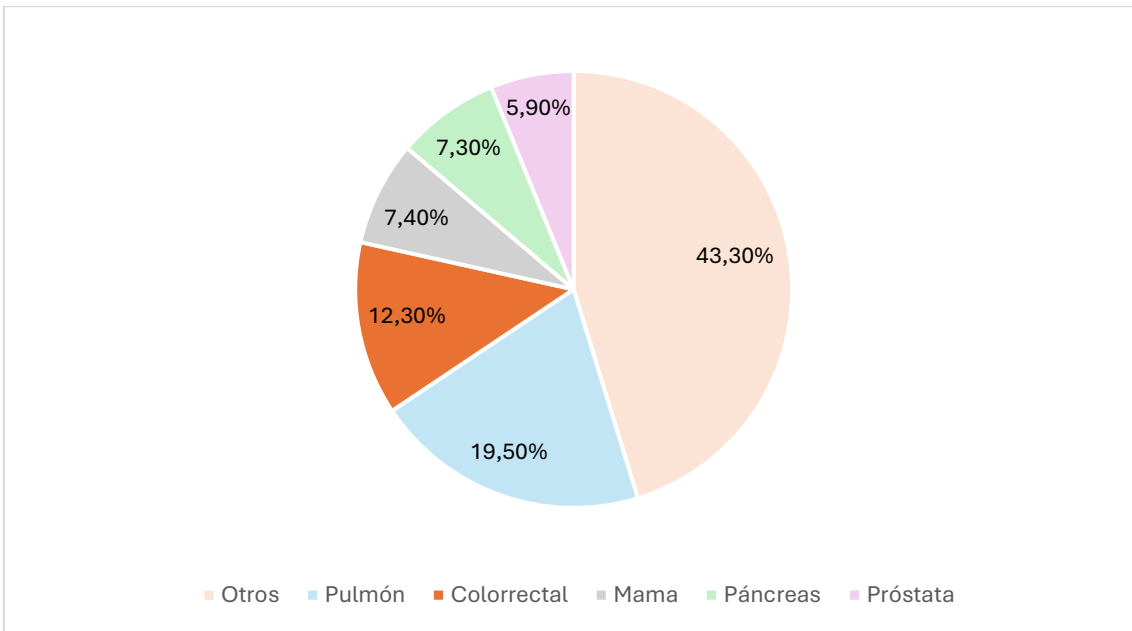


Figura 4 Cánceres más frecuentes en la Unión Europea en 2022 (Datos de The International Agency for Research on Cancer (IARC)).

En el año 2022 el número de fallecimientos por tumores fue la segunda causa de muerte tras las enfermedades del sistema circulatorio (24,7 % sobre el total de defunciones) (INE, 2023). Entre los fallecimientos por tumor en ambos sexos, la causa más frecuente en España en 2022, como en años anteriores fueron los cánceres de pulmón, colon, páncreas, mama y próstata (Figura 5). Entre los fallecimientos por tumor en varones en España en 2022, de nuevo el cáncer de pulmón fue con diferencia el responsable de un

mayor número de muertes, seguido por los cánceres de colon, próstata y páncreas (Figura 6). En las mujeres, el cáncer de mama fue el tumor responsable de una mayor mortalidad, seguido por los de pulmón, colon y páncreas (Figura 7). El incremento de muertes por cáncer en el 2022 se debe principalmente a un incremento en los fallecimientos por cáncer en mujeres, con 1.000 fallecimientos más respecto al 2021 (AECC, 2024).

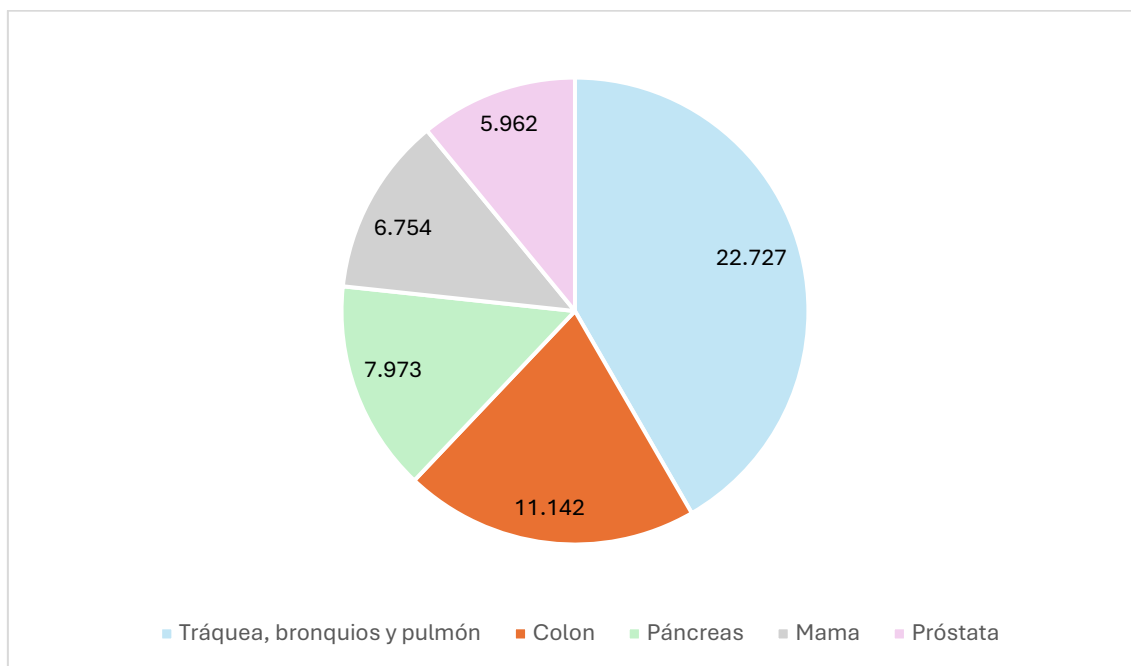


Figura 5 Cánceres más frecuentes en muertes en ambos sexos en España en 2022 (elaboración propia a partir de los datos de AECC, 2024; INE, 2023).

En la Figura 5 se puede observar que el cáncer más frecuente en muertes en el sexo masculino y femenino en España en el 2022 fue el cáncer de pulmón.

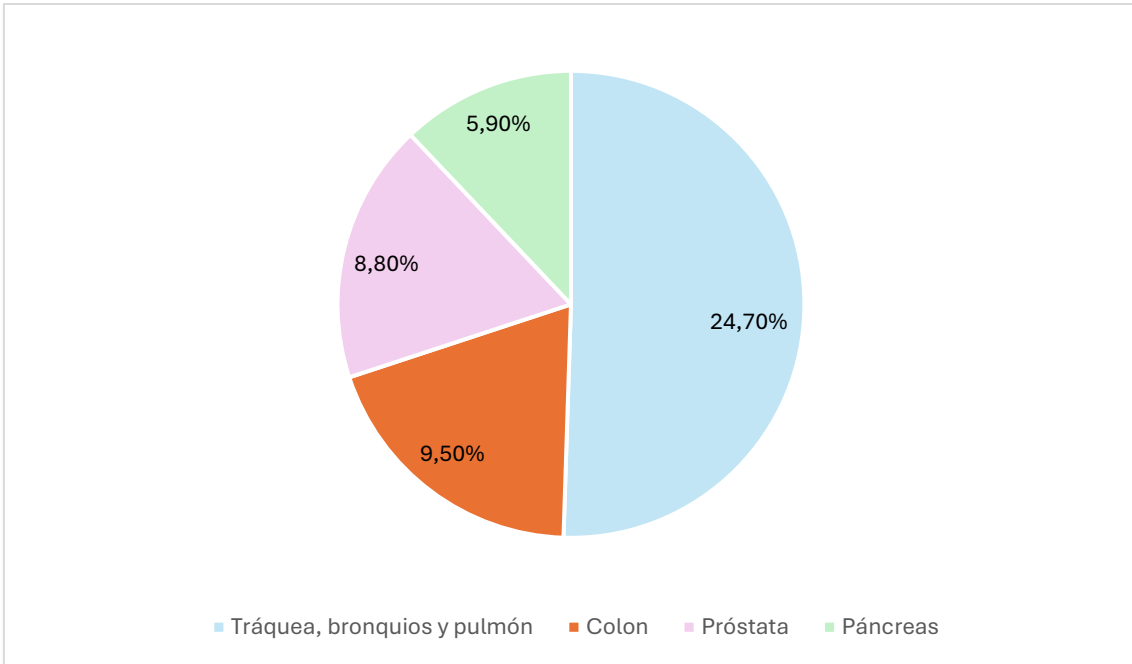


Figura 6 Cánceres más frecuentes en varones en España en 2022 (elaboración propia a partir de los datos de AECC, 2024; INE, 2023).

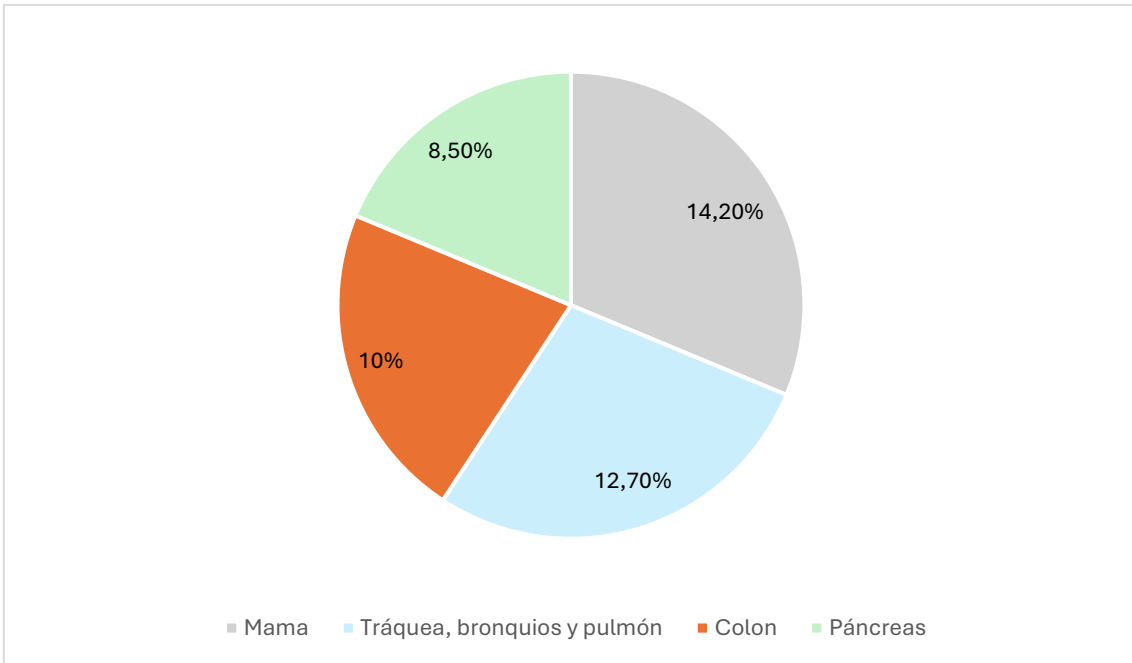


Figura 7 Cánceres más frecuentes en mujeres en España en 2022 (elaboración propia a partir de los datos de AECC, 2024; INE, 2023).

Finalmente, en las Figuras 6 y 7 se observa que el cáncer más frecuente en varones en España en 2022 fue el de pulmón y en mujeres el de mama.

En conclusión, con todos estos datos del 2022 en España, en hombres los tumores tienen un mayor porcentaje de muertes que en las mujeres. En hombres, los tumores son la principal causa de muerte y en las mujeres la segunda tras las muertes cardiovasculares (AECC, 2024).

A pesar de este incremento numérico en las muertes por cáncer en 2022, de forma general, la mortalidad por cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas. Estas tendencias reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos, y, en hombres, la disminución de la prevalencia del tabaquismo (AECC, 2024).

Este descenso de la mortalidad no es uniforme en todos los tumores ni por sexo, siendo el cáncer de pulmón el caso más significativo, con un fuerte incremento de la mortalidad en mujeres en las últimas décadas debido a la incorporación más tardía de la mujer al hábito tabáquico, en las que se corresponde con la segunda causa de muerte por cáncer, sólo por detrás del cáncer de mama. En los hombres, por el contrario, continúa la tendencia descendente debido a un descenso en el consumo de tabaco (AECC, 2024).

El número de cánceres diagnosticados en España durante el año 2024 alcanzará los 286.664 casos, lo que supone un ligero incremento del 2,6 % respecto a 2023 con 279.260 casos, según el informe 'Las cifras del cáncer en España 2024', elaborado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (SEOM-REDECAN, 2024).

A nivel mundial, al igual que con la incidencia, se espera un incremento del número total de muertes por cáncer en los próximos años, estimándose en más de 16 millones en 2040, y en España a más de 160.000 (AECC, 2024).

1.3 Tratamientos contra el cáncer y sus efectos secundarios

Existen muchos tipos y métodos de tratamiento contra el cáncer en función del tipo de cáncer y en que etapa se encuentre. Entre ellos se encuentran la quimioterapia, la radioterapia, la cirugía, la terapia hormonal, la terapia dirigida y la inmunoterapia, entre otros. En algunos casos se combinan ciertos tratamientos para maximizar la eliminación del tumor (Wang, Lei & Han, 2018).

La cirugía puede suponer una cura total o parcial del cáncer ya que posibilita extirpar totalmente el tumor o reducirlo y así poder usar otros tratamientos para que actúen de

forma más eficaz. También se utiliza para aliviar los síntomas en cánceres que causan dolor o presión. Este tratamiento se puede realizar cuando el tumor está bien localizado y es de tamaño reducido. Algunos de los cánceres que usan cirugía son el cáncer de hígado, de riñón, de pulmón o el de próstata. El problema de este tratamiento serían el dolor y las infecciones que se puedan presentar después de la operación, y también puede ocurrir hemorragia, daño en otros tejidos cercanos y reacciones a la anestesia (INC, 2024; Wang, Lei & Han, 2018).

La quimioterapia se puede realizar antes o después del procedimiento de cirugía y junto a la radioterapia, con el objetivo de destruir las células que componen el tumor. Los fármacos que se emplean en este tratamiento se conocen como fármacos antineoplásicos o quimioterápicos, que van a llegar a todos los tejidos del organismo, teniendo una escasa especificidad, destruyendo tanto a las células cancerosas como a las sanas. Los efectos secundarios van a depender del fármaco que se utilice, el tipo de cáncer y la ubicación y también la respuesta individual al tratamiento. Las células que se ven más afectadas por la quimioterapia son aquellas que crecen con mayor rapidez, como las del tubo digestivo, las del folículo piloso y las de la médula ósea. En la mayoría de los casos, los efectos secundarios van a desaparecer cuando se finalice el tratamiento. A veces la quimioterapia se administra con dos o más fármacos a la vez lo que se conoce como quimioterapia combinada (AECC, 2024; Wang, Lei & Han, 2018; Lladós, 2021; SEOM, 2024).

La radioterapia es un tratamiento que usa altas dosis de radiación ionizante de alta energía, como los rayos X para destruir células cancerosas o bien enlentecer su crecimiento al dañar su ADN y reducen los tumores. Este tratamiento se usa comúnmente con la cirugía para extirpar o reducir el tamaño del tumor. Para que las células cancerosas se mueran se necesitan días o semanas de tratamiento y una vez finalizado este tratamiento las células cancerosas se siguen muriendo. Se usa en la mayoría de los cánceres de cerebro, mama, cuello uterino, laringe, hígado, pulmón, páncreas, próstata, piel, estómago, útero, entre otros. La radioterapia se puede administrar de dos formas: internamente, mediante braquiterapia, que implica la colocación de un catéter dentro del cuerpo; o externamente, lo que puede causar daño a las células normales y provocar efectos secundarios debido a la radiación en los tejidos y órganos cercanos. Estos efectos varían según la parte del cuerpo donde se realice el tratamiento. Por ejemplo, en cáncer de cerebro pueden experimentarse caída del cabello, cansancio, náuseas y vómitos, dolor de cabeza; en el cáncer de mama, hinchazón, caída del cabello; en el cáncer de cabeza y cuello, cambios en el sabor, cansancio, problemas de boca y garganta; en el cáncer de estómago y abdomen,

cansancio, diarrea, náuseas y vómitos... Muchas personas que reciben radioterapia presentan cansancio (INC, 2024; Wang, Lei & Han, 2018).

La inmunoterapia, también denominada terapia biológica, estimula el sistema inmunitario para que este reconozca a las células cancerosas, las ataque y las destruya. Se administra a través de vías intravenosa, oral, tópica o intravesical. Este tratamiento es muy específico ya que solo reconoce y actúa sobre las células anormales del tumor minimizando así su toxicidad para las células sanas. No obstante, algunos de los efectos secundarios durante y después del tratamiento pueden incluir hinchazón, diarrea, náuseas, vómitos, cansancio, entre otros (INC, 2024; Wang, Lei & Han, 2018; SEOM, 2024).

La terapia hormonal es una forma de tratamiento que actúa modificando las hormonas con el fin de que el cáncer crezca de manera lenta o incluso se detenga. Se puede administrar de forma oral, mediante inyección o cirugía. Este tipo de tratamiento se usa generalmente para cánceres como el de mama, de próstata, ovario, endometrio o tumores neuroendocrinos. Algunos efectos secundarios de este tratamiento para el cáncer de próstata son sofocos, debilidad en los huesos, diarrea, náuseas o fatiga y para el cáncer de mama son sofocos, sequedad vaginal, náuseas, fatiga, cambios en el estado de ánimos, y demás. Los tumores que presentan receptores hormonales en la superficie de sus células responden bien a este tratamiento ya que las hormonas normales suelen funcionar como estimulantes del crecimiento del tumor por lo que bloquearlas sería un buen tratamiento para reducir este tipo de cánceres (INC, 2024; Wang, Lei & Han, 2018; SEOM, 2024).

La terapia dirigida es un tipo de tratamiento que actúa bloqueando la acción de proteínas específicas que estimulan la formación y diseminación de tumores en el cuerpo. Su administración se realiza a través de medicamentos micromoleculares mediante pastillas o cápsulas o a través de anticuerpos monoclonales por vía intravenosa que es lo más común. Se realizan investigaciones sobre los cambios del ADN y de las proteínas que inician el cáncer para poder diseñar tratamientos que se dirijan a esas proteínas directamente. En la mayoría de estas personas que usan este tratamiento se necesita saber el medicamento específico que irá dirigido a las dianas del cáncer, sin atacar a las células sanas como pasa en el tratamiento de la quimioterapia, ya que actúan específicamente sobre las células cancerosas. Esas dianas se identifican gracias a las pruebas de biomarcadores que dan información del cáncer mediante los genes, proteínas y otras sustancias. Los efectos secundarios de más comunes de la terapia dirigida incluyen diarrea y problemas en el hígado, también destacan la presión arterial

alta, fatiga, úlceras en la boca, problemas de piel como sarpullido o sequedad entre otros (INC, 2024; Wang, Lei & Han, 2018).

Los tratamientos del cáncer de cabeza y cuello pueden causar problemas dentales, de boca y de garganta. La radioterapia dirigida a la cabeza y al cuello conlleva el riesgo de afectar las glándulas salivales y los tejidos de la boca, lo que puede dificultar la masticación y la deglución de alimentos. Este efecto secundario también puede ser experimentado en ciertas cirugías, así como en algunos tipos de quimioterapia y terapia biológica, ya que pueden dañar las células presentes en la boca, la garganta y los labios. Los efectos adversos más frecuentes en boca y garganta son cambios en la percepción del sabor (disgeusia) o de los olores, sequedad de la boca (xerostomía), infecciones y llagas en la boca, dolor o hinchazón (mucositis oral), mayor sensibilidad a los alimentos calientes o fríos y aparición de caries dental, problema para pasar los alimentos (disfagia), cambios en la piel de la zona irradiada (SEOM, 2020). Todas estas complicaciones van a hacer difícil la ingesta de sólidos y líquidos produciendo desnutrición y/o deshidratación, y originando pérdida de peso (Huang *et al.*, 2022; SEOM, 2020).

La toxicidad de los tratamientos oncológicos se define como “cualquier efecto adverso con atribución posible, probable o definitiva al tratamiento”. Las toxicidades relacionadas con el tratamiento del cáncer se categorizan según el órgano o sistema afecto. Se describen la toxicidad hematológica, cardiotoxicidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad de forma frecuente, aunque cualquier tejido es susceptible a daño (Arranz Pozo *et al.*, 2023).

La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico (Tabla 2), es un aspecto muy importante, principalmente por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias (SEOM, 2020).

Tabla 2 Clasificación de la toxicidad por quimioterapia (QT) en función del momento de su aparición (SEOM, 2020).

Toxicidad inmediata (Horas-días QT)	Toxicidad precoz (Días-semanas tras QT)	Toxicidad retardada (Semanas-meses tras QT)	Toxicidad tardía (Meses-años tras QT)
Vómitos	Alopecia	Ototoxicidad	Hipogonadismo/esterilidad
Fiebre	Aplasia medular:	Anemia	Leucemias agudas
Hiper/Hipotensión	leucopenia,	Aspermia	Linfomas
Flebitis	anemia,	Pigmentación	Encefalopatía
Insuficiencia renal aguda	trombopenia	cutánea	Cataratas
Reacciones alérgicas	Mucositis	Fibrosis pulmonar	Carcinogénesis
Rash cutáneo	Diarrea	Neuropatía periférica	Menopausia precoz
Cistitis hemorrágica	Íleo paralítico	Cardiotoxicidad	Fibrosis hepática/cirrosis
Necrosis tisular local	Hiperglucemia	Fibrosis del conducto lagrimal	Osteoporosis
	Psicosis	Fibrosis del	
	Retención hídrica	ataxia cerebelosa	
	Síndrome pseudogripal	Daño hepatocelular	
		Fenómeno de Raynaud	
		Síndrome hemolítico-urémico	
		Hiperpigmentación cutánea	

Actualmente existen muchos fármacos antineoplásicos que pueden producir efectos secundarios cuando dañan tejidos u órganos sanos y que varían de una persona a otra, incluso entre las personas que reciben el mismo tratamiento. Los efectos adversos que producen los tratamientos les causan mucho miedo y rechazo a los pacientes que necesitan este tipo de terapias antineoplásicas, aunque la mayoría de las veces sea más tolerable de lo esperado. No todas las personas van a experimentar todos los efectos secundarios, ni en el mismo grado (SEOM, 2020).

Uno de los efectos adversos más frecuentes de los tratamientos con quimioterapia y radioterapia es la alteración de la funcionalidad gastrointestinal, produciendo náuseas, vómitos, diarrea y/o mucositis que van a comprometer el estado nutricional del paciente (Domínguez *et al.*, 2023; Huang *et al.*, 2022). La mayoría de los efectos secundarios

desaparecen gradualmente después de que termina el tratamiento, aunque en ocasiones pueden producir daños permanentes (SEOM, 2020).

1.4 Mucositis

La inflamación de la mucosa gastrointestinal desde la boca hasta el ano se conoce como mucositis, donde la mucositis oral (MO) y la mucositis intestinal (MI), se refieren a inflamación y ulceración dolorosas de la cavidad bucal y del tracto gastrointestinal.

Esta inflamación de la mucosa aparece entre un 35-40 % de los pacientes que reciben quimioterapia, presentando una gran incidencia en pacientes trasplantados de médula ósea (76 %) y en los que reciben radioterapia aumenta hasta casi un 100 % (Domínguez *et al.*, 2023; Huang *et al.*, 2022).

Los principales factores de riesgo en el desarrollo de la mucositis son la edad avanzada, el sexo femenino, el peso corporal elevado, el aclaramiento reducido de fármacos y la susceptibilidad genética (Pulito *et al.*, 2020). De hecho, las pacientes femeninas tienen un mayor riesgo de desarrollar mucositis grave cuando se tratan con 5-fluoracilo (5-FU) (Pulito *et al.*, 2020).

Los quimioterápicos que más se asocian a la mucositis son el metrotexato, la doxorubicina, el 5-fluoracilo, la bleomicina y el cisplatino (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019). El 5-FU presenta síntomas como el movimiento intestinal alterado, diarrea, intolerancia a la lactosa, malabsorción (Thomsen & Vitetta, 2018). El irinotecán, que es también un anticancerígeno citotóxico de amplio espectro induce una serie de efectos secundarios destacando la mucositis gastrointestinal, que incluye vómitos, náuseas y diarrea. Es uno de los principales tratamientos contra los tumores sólidos metastásicos o avanzados (gástricos, pancreáticos, ovario, colorrectal y otros tumores). Aproximadamente el 80% de los pacientes que reciben una dosis estándar de quimioterapia de irinotecán presentan mucositis intestinal asociada a diarrea (Yue *et al.*, 2021).

1.5 Fisiopatología de la mucositis

Existen 5 etapas en el proceso de mucositis: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de señal, ulceración y curación. La fase de iniciación ocurre por la lesión de las membranas mucosas que es causada por la administración de quimioterapia o radioterapia. La quimioterapia y la radioterapia sistémicas inducen daño tisular que provoca la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), y el daño de ADN

conduce a la muerte celular de las de las células epiteliales basales y suprabasales. Las células muertas liberan moléculas de patrón endógenas asociadas al daño (DAMP), que son moléculas que inician la inflamación (Jeldres *et al.*, 2021; Pulito *et al.*, 2020).

En la respuesta al daño primario las células de la mucosa lesionada promueven la transcripción de varios genes implicados en el proceso de la mucositis. El factor nuclear kB (NF-kB) representa el principal mediador transcripcional que modula más de 200 genes asociados con citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa/TNF- α ; interleucina -6/IL-6; interleucina -1 β /IL-1 β), moléculas de adhesión celular, respondedores al estrés y moduladores de citoquinas. La presencia de citoquinas proinflamatorias también sucede dentro de la mucosa, donde producen daño temprano del tejido conectivo y endotelio (Jeldres *et al.*, 2021; Pulito *et al.*, 2020).

Los efectores producidos en la fase anterior dan lugar a la amplificación de la señal de lesión, el TNF- α liberado inicia la activación de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) en las células diana y también mantiene la actividad del factor nuclear kB (NF-kB). Durante esta etapa varios daños afectan las estructuras de mucosas y submucosas. En esta fase los pacientes presentan muy pocos síntomas (Jeldres *et al.*, 2021; Pulito *et al.*, 2020).

En la fase de ulceración ya están presentes las manifestaciones clínicas, ya que los pacientes se quejan de dolor y muchos de ellos necesitan atención médica ya que la integridad de la mucosa y la submucosa se ve comprometida. La destrucción de las mucosas favorece la colonización por macroorganismos y patógenos bacterianos, que potencian el proceso inflamatorio (Jeldres *et al.*, 2021; Pulito *et al.*, 2020).

La última etapa se corresponde a la de curación que en la mayoría de los casos se produce cuando se finaliza el tratamiento, durante el cual los estímulos de la matriz extracelular de la submucosa y el mesénquima, promueven la reepitelización de los tejidos (Jeldres *et al.*, 2021; Pulito *et al.*, 2020).

1.6 Mucositis oral

La mucositis oral es una importante afección vinculada al tratamiento de radioterapia y quimioterapia en pacientes oncológicos, principalmente de cabeza y cuello que afecta a determinadas partes anatómicas como son la cavidad oral, lengua, base de la boca, paladar duro, faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe, glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019; Jeldres *et al.*, 2021). La dosis de radioterapia en tumores de cabeza y cuello oscila entre los 50 y los 70 Gy en un periodo de cinco a siete semanas con el objetivo de reducir el

tumor antes de una cirugía o para tratar restos tumorales que persisten tras la cirugía o como tratamiento paliativo (Jeldres *et al.*, 2021).

La mucositis inducida por radioterapia ocurre debido a los efectos necróticos e inflamatorios de la radiación en la mucosa oral, y se considera un evento crónico con ulceración que aparece alrededor de la semana 2 del ciclo de 6 a 7 semanas y se cura casi espontáneamente de 3 a 4 semanas después del tratamiento (Jicman *et al.*, 2022).

Se ha descubierto que la mucosa oral más queratinizada no suele verse afectada por la mucositis (Jicman *et al.*, 2022). Los efectos secundarios de la MO son la aparición del dolor local, cambios significativos en el proceso de alimentación del paciente, que conducen en casos severos a evitar la nutrición por vía oral o la administración de medicamentos y la necesidad del paciente de emplear la nutrición parenteral o sondas de gastrostomía. La mucositis oral causa una amplia gama de signos y síntomas clínicos, como úlceras, dolor y disfagia (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2021), y pueden provocar un retraso o incluso la interrupción del tratamiento con cáncer. Aparecen en la segunda y tercera semana del inicio del tratamiento durando hasta dos o tres semanas después de su finalización (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019), como consecuencia, se produce una mayor duración de la hospitalización y altas dosis de analgésicos y opioides. Todos estos efectos van a tener una grave repercusión en la calidad de vida del paciente (Jicman *et al.*, 2022).

Los factores de riesgo de MO inducida por quimio-radioterapia dependen del paciente y de los tratamientos antineoplásicos. Los factores asociados al paciente son la edad, índice de masa corporal, estado nutricional, ambiente e higiene bucal antes o durante la quimioterapia, uso de tabaco, consumo de alcohol durante el tratamiento ya que puede agravar las lesiones de la MO, condiciones crónicas preexistentes y concomitantes, sexo y predisposición genética. Los factores relacionados con el tratamiento son la localización del tumor, tipo, dosis, combinación de quimioterapia con radioterapia, técnica de irradiación, vía de administración e incluso el propio tumor (Jicman *et al.*, 2022).

El paciente inicialmente solo siente una sensación de ardor, se presenta una erupción mucosa sin que existan otras lesiones o ulceraciones. Estos primeros síntomas aparecen entre los 3 y 5 primeros días después del inicio de la quimioterapia, alcanzando su punto máximo entre el 7 y 14 día y se prolonga hasta la tercera semana. Estas manifestaciones pueden progresar a etapas severas, con el desarrollo de úlceras profundas y muy dolorosas, que van a complicar la hidratación, hablar y tragar. Los pacientes sometidos a quimioterapia presentan síntomas una semana después del

tratamiento, y mejoran a las dos semanas de acabar con el tratamiento. Los pacientes sometidos a radioterapia que tienen mucositis oral, necesitan más tiempo para evolucionar y remitir. Con la radioterapia la ulceración aparece dos semanas después del inicio de la radiación y va desapareciendo a las tres, cuatro semanas después de finalizar la radiación (Jicman *et al.*, 2022).

El intenso dolor bucal y esofágico por lesión de la mucosa, resulta en un compromiso nutricional significativo, que puede conducir a pérdida de peso, deterioro de la curación y disminución de la resistencia a infecciones. Debido a la desnutrición, puede ser necesaria la alimentación a través de una sonda de gastrostomía o nutrición parenteral total. La calidad de vida se reduce notablemente ya que también el cuidado de la higiene bucal se vuelve difícil y así las ulceraciones orales que se pueden infectar más fácilmente, lo que puede provocar septicemia en pacientes con inmunosupresión debido a altas dosis de quimioterapia (Jicman *et al.*, 2022).

En un estudio sobre la MO se observó una correlación positiva entre la dosis de 5-FU y la gravedad de la mucositis. La dosis de docetaxel y cisplatino, que comúnmente se administraban en combinación con 5-FU también se correlaciono positivamente con una mucositis más grave, mientras que otros fármacos como carboplatino, oxaliplatino y el quimio protector leucovorina administrado con 5-FU presentaron una correlación negativa o no mostraron correlación con la gravedad de la mucositis (Hong *et al.*, 2019). El cisplatino administrado con paclitaxel o docetaxel y cisplatino con gemcitabina representan el mayor factor de riesgo en el desarrollo de la mucositis oral (Jicman *et al.*, 2022)

Existen varias formas de clasificación de los diferentes grados de la mucositis, la clasificación más utilizada en las guías europeas y americanas es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 Clasificación de la mucositis oral según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Jicman et al., 2022).

Grado	Síntomas
0	Ninguno
1	Eritema
2	Eritema, úlceras, puede comer sólidos
3	Eritema, edema o úlceras, solo admite líquidos
4	Requiere soporte enteral o parenteral

Los pacientes que presentan mucositis oral de Grado 3/4 requieren hospitalización prolongada para facilitar la nutrición parenteral (NP), los analgésicos opioides (OA) y el tratamiento contra las infecciones (Coutsouvelis *et al.*, 2022).

Existen otras escalas para clasificar la mucositis como la del Instituto Nacional del Cáncer (INC), las Escalas de Evaluación de la Mucositis Oral (OMAS) y la escala del Instituto Nacional del Cáncer con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (NCI-CTCAE). La OMAS utiliza una escala cuantitativa que evalúa la dimensión de la ulceración, y la NCI-CTCAE es una escala de medición de la gravedad de la mucositis basada en el sitio anatómico de desarrollo y en el tipo de tratamiento, ya sea radioterapia o quimioterapia (Tabla 4).

Tabla 4 Clasificación de la MO según el INC de EE. UU, OMAS y el NCI-CTCAE (Jicman *et al.*, 2022).

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
INC		Asintomático o síntomas leves, sin indicación de intervenir.	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta oral.	Dolor severo, interfiere con la dieta oral.	Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención de urgencias.	Muerte
OMAS	Normal	<1cm ² No severo	1-3 cm ² Severo	>3 cm ²		
NCI-CTCAE		Eritema, indoloro o úlceras dolor leve en ausencia de lesiones	Edema, doloroso y eritema o úlceras, pero los pacientes pueden comer o tragar	Úlceras graves presentes, el paciente requiere enteral/parenteral nutrición o profilaxis	Muerte causada por esta toxicidad	

Abreviaturas: Instituto Nacional del Cáncer (INC), Escalas de Evaluación de la Mucositis Oral (OMAS), Escala del Instituto Nacional del Cáncer con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos.

1.7 Mucositis intestinal

Entre el 40-100 % de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia experimentan toxicidad intestinal llamada mucositis intestinal inducida por quimioterapia (Dahlgren *et al.*, 2021).

Un síntoma importante y debilitante de la mucositis intestinal es la diarrea, que aparece generalmente dentro de las 24-48 horas posteriores al tratamiento, con dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia y en casos más graves pérdidas de peso, deshidratación y sepsis (Lourenção *et al.*, 2023). Se ha demostrado que la tasa más alta de diarrea ocurre con el tratamiento con irinotecán y 5-FU y el 10 % de los pacientes desarrollan mucositis de Grado 3 a 4 (Thomsen & Vitetta, 2018). El tratamiento repetido con 5-FU, provoca un acortamiento de las vellosidades y una reducción del número de criptas intestinales (Sim *et al.*, 2023).

La mucositis intestinal causada por 5-FU afecta principalmente al intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon), caracterizándose por inflamación, pérdida de estructura y funcionalidad intestinal, atrofia de las vellosidades, degeneración de las células calciformes, reducción de la secreción de mucina, aumento de la permeabilidad intestinal, aumento de la producción de las citoquinas proinflamatorias, como interleucina-1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α) y alteración de la composición de la microbiota intestinal (Batista *et al.*, 2020).

Se produce inflamación de la mucosa, aumento de citocinas proinflamatorias (PIC) y apoptosis de las células madre y de procesos alterados de renovación y maduración celular. La atrofia de las vellosidades conduce a una mala nutrición, desnutrición y bacteriemia (Sim *et al.*, 2023).

La composición de la microbiota intestinal se altera y modifica mediante un proceso denominado disbiosis debido al tratamiento con quimioterapia, que está relacionado con los trastornos inmunológicos del tracto gastrointestinal (Sim *et al.*, 2023). La restauración de la estructura intestinal es muy importante ya que influye en la capacidad de la absorción de los nutrientes (Batista *et al.*, 2020).

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica es reunir evidencia sobre los métodos de prevención y tratamiento más eficaces ante la mucositis causada por los tratamientos antineoplásicos, así como sobre aquellos alimentos y suplementos nutricionales más recomendables para su manejo, y que podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes que la sufren.

3. Metodología

La búsqueda de esta revisión bibliográfica se llevó a cabo sobre la información presente en las bases de datos de Pubmed y Web Of Science y también en el buscador de Google (Google Académico) y en la biblioteca electrónica SciELO.

Para buscar la información se utilizaron las siguientes palabras clave en inglés: “prevention”, “treatments of cancer”, “oral mucositis”, “intestinal mucositis”, “mucositis guidelines”, “nutrition”.

También se emplearon combinaciones de palabras utilizando el operador booleano AND: “oral mucositis head AND neck”, “nutrition AND mucositis”, “diet AND mucositis” “polifermina AND mucositis”, “bencidamina AND mucositis”, “foods that improve mucositis” “oral mucositis AND honey”, “mucositis AND glutamine”, “mucositis AND aloe vera” “mucositis AND probiotics”, “dietary recommendations AND mucositis”.

Para la selección de estudios se emplearon los criterios de inclusión y exclusión, que se detallan a continuación.

Los criterios de inclusión fueron:

- Ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y artículos científicos de revistas publicados en los últimos 6 años (2018-2024)
- Artículos en inglés y/o español
- Estudios realizados en humanos en caso de ensayos clínicos

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos no directamente relacionados con la temática de este trabajo
- Artículos sin acceso al texto completo
- Estudios publicados en idiomas distintos al inglés y castellano

Adicionalmente, se consultó información sobre mucositis y su tratamiento disponible en las páginas web de Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica (IENVA), Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Enfermería Oncológica.

4. Resultados y discusión

4.1 Prevención y tratamiento de la mucositis

Los objetivos generales de cualquier intervención para mejorar la mucositis, son reducir los síntomas relacionados con el tubo digestivo que presentan los pacientes con cáncer ya que esto mejoraría el sufrimiento, y permitiría aumentar la dosis o evitar la reducción de la dosis de los tratamientos. Las intervenciones pueden incluir tratamientos profilácticos como probióticos y antibióticos para preparar el tracto gastrointestinal. También se pueden incluir antioxidantes, fármacos antiinflamatorios e inhibidores de la apoptosis durante el tratamiento para aliviar algunas toxicidades inmediatas (Dahlgren *et al.*, 2021). Por ejemplo, las medidas eficaces de prevención y tratamiento de la mucositis oral en los pacientes sometidos a tratamiento radioterápico o quimioterápico por cáncer de cabeza y cuello ayudan a una mayor adherencia al tratamiento y a evitar las interrupciones (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019).

Actualmente no existe ninguna intervención que cure la mucositis, simplemente se pueden aliviar los síntomas en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y radioterapia, disminuir el dolor y mejorar la función bucal e intestinal. Los agentes utilizados en el tratamiento de la mucositis son generalmente paliativos y se conocen pocos destacando la palifermina y bencidamina (Jicman *et al.*, 2022).

Las directrices sobre mucositis de MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology) se desarrollaron para facilitar el tratamiento de la mucositis basado en evidencia. En los 16 años desde la primera publicación de las primeras directrices sobre mucositis de MASCC/ISOO, el panorama de la investigación sobre la mucositis ha cambiado. Las directrices actuales se basan en evidencia más sólida y abordan más entornos clínicos (MASCC, 2024).

El objetivo de estas directrices es mejorar la atención de apoyo para los pacientes con cáncer y proporcionar indicaciones para ensayos futuros. A medida que se realicen nuevas investigaciones, se dispondrá de nueva evidencia. El Grupo de Estudio de Mucositis del MASCC/ISOO tiene previsto seguir actualizando las guías periódicamente. Debido al extenso contenido de estas guías, se dividieron en 8 secciones, de las cuales las siete primeras se refieren a la mucositis oral y una a la mucositis gastrointestinal (MASCC, 2024). Las secciones serían las siguientes:

- 1) Cuidado bucal básico
- 2) Antiinflamatorio
- 3) Fotobiomodulación (láser y otras fototerapias)

- 4) Crioterapia
- 5) Antimicrobianos, agentes de recubrimiento, anestésicos y analgésicos
- 6) Factores de crecimiento y citocinas
- 7) Agentes naturales y diversos
- 8) Todas las intervenciones para la mucositis gastrointestinal

Se recomienda una buena higiene oral mediante un cepillado diario con flúor, cepillo de cabezal pequeño y cerdas suaves, seda dental para limpieza interdental y la utilización de enjuagues orales para disminuir la duración y la severidad de la MO. Los enjuagues preferentemente compuestos por solución salina, bicarbonato sódico o mezcla de ambos, evitando los que contengan alcohol. En caso de que los pacientes tengan prótesis dentales se deben desinfectar correctamente. Si aparecen costras en la cavidad oral se recomienda la utilización de una solución salina mezclada con agua oxigenada por un tiempo menor a dos días (Navarro-Wike *et al.*, 2021). Enjuagues bucales con medicamento, salinos o con bicarbonato sódico: en todos los pacientes con mucositis oral o que vayan a recibir tratamiento con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), debe aconsejarse el uso de los enjuagues para aliviar el dolor y mantener una correcta higiene bucal; y los enjuagues bucales con miel de tomillo (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019). Episil es un enjuague bucal potente que contiene fosfolípidos y triglicéridos, que alivia el dolor a los pocos minutos de su administración y dura hasta 8 horas tras su aplicación, favoreciendo la calidad de vida del paciente (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019).

Se recomienda el uso de enjuagues bucales con bencidamina, que es un antiinflamatorio no esteroideo ampliamente reconocido y analgésico tópico, este enjuague se recomienda para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (C&C) que reciban RT de dosis moderadas (<50 Gy), sin tratamiento concomitante de QT, según las Guías MASCC/ISOO y sugiere el uso de este enjuague para la prevención de la MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia-quimioterapia (RT-QT) (MASCC, 2024). Se ha demostrado que la bencidamina desempeña un papel supresor en la producción de citocinas proinflamatorias, ya que inhibe la producción de TNF- α . Los mecanismos de acción de la bencidamina residen en su naturaleza antiinflamatoria, anestésica y analgésica (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2021).

La gabapentina es un potente agente antiinflamatorio y neuromodulador que se utiliza frecuentemente en el tratamiento del dolor neuropático, por lo que la convierte en un candidato para controlar el dolor secundario al tratamiento con radiación (inflamación, mucositis o lesión nerviosa directa inducida por la radiación). La mayoría de los estudios muestran una asociación entre el uso de gabapentina y una menor necesidad de

opioides en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a quimiorradiación. También se identificó que el uso del profiláctico de gabapentina se asocia con una menor pérdida de peso durante los tratamientos (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019; Smith *et al.*, 2023). También es muy importante la educación del paciente con intervenciones educativas diseñadas para ayudar a comprender la importancia del cuidado bucal y a realizar las prácticas orales recomendadas durante la terapia (Hong *et al.*, 2019).

Se destaca el uso de fotobiomodulación (PBM) que es una forma de terapia con luz y láser que utiliza energía de bajo nivel, son fuentes de luz monocromáticas que tienen un efecto citoprotector. Se recomienda el uso de fotobiomodulación en pacientes adultos que reciben trasplante de médula ósea con dosis altas de QT (Jeldres *et al.*, 2021; Jicman *et al.*, 2022; MASCC, 2024). La fotobiomodulación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello ayuda a disminuir la gravedad y el dolor de la mucositis favoreciendo la cicatrización de las úlceras (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019) y presenta evidencias de disminución de la MO inducida por RT-QT. En conclusión, la PBM genera un mecanismo de protección en los tejidos aumentando los niveles de citoquinas antiinflamatorias (Navarro-Wike *et al.*, 2021), estimula y promueve procesos tisulares positivos, como la cicatrización de heridas, la regeneración y las respuestas inmunitarias, y media en procesos tisulares negativos, como la inflamación, el dolor y las respuestas inmunitarias aberrantes. Como tal, se sugirió PBM para el tratamiento de la MO (Zadik *et al.*, 2019).

La crioterapia limita los efectos citotóxicos de la terapia contra el cáncer, se recomienda para pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autólogo cuando el acondicionamiento incluye dosis altas de melfalán y para prevenir la MO en pacientes que reciben QT en bolo de 5-FU (Jeldres *et al.*, 2021; Jicman *et al.*, 2022; MASCC, 2024). Consiste en masticar trozos de hielo en un total de 30 a 45 minutos, antes, durante y después del tratamiento, generando un efecto vasoconstrictor en la mucosa oral, disminuyendo el flujo sanguíneo y la llegada del fármaco citotóxico, reduciendo así el daño de las células epiteliales de la mucosa bucal, especialmente en pacientes que están sometidos a tratamiento con 5-FU y en aquellos que recibirán dosis altas de melfalán durante su tratamiento (Bartolomé-Alonso & Pardal-Refoyo, 2019; Navarro-Wike *et al.*, 2021).

También se muestra la importancia del uso de factores de crecimiento y las citocinas, como la palifermina, un factor de crecimiento de queratinocitos humano recombinante (KGF-1) que se administra por vía intravenosa en pacientes con cáncer hematológico sometidos a TCMH autólogo con un acondicionamiento que incluye dosis altas de QT e

irradiación corporal total (Jicman *et al.*, 2022; Logan *et al.*, 2020; MASCC, 2024). La palifermina reduce la incidencia de mucositis grave hasta un 30 % en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, es una proteína estable que estimula el crecimiento de las células epiteliales y el engrosamiento de la mucosa. Se ha observado en diferentes estudios que fue beneficioso tanto en las neoplasias malignas hematológicas como en los tumores sólidos, en afecciones particulares de cabeza y cuello que requirieron quimioterapia y/o radioterapia (Coutsouvelis *et al.*, 2022). Un estudio retrospectivo de casos y controles en el mismo entorno encontró que la palifermina fue eficaz para reducir el número de días con diarrea moderada (Bowen *et al.*, 2019). Los factores de crecimiento pueden aumentar la cantidad de glóbulos blancos de tipo neutrófilo, disminuir el riesgo de infección y mantener los ciclos de quimioterapia a tiempo. Los factores de crecimiento para la producción de glóbulos rojos (p. ej., eritropoyetina o darbopoyetina) y de plaquetas (romiplostim o eltrombopag) se utilizan con menos frecuencia, pero también pueden ser eficaces. Un mejor recuento de neutrófilos también se asocia con una mejor curación de la mucosa (Anderson *et al.*, 2021).

También se recomiendan el uso de antimicrobianos, agentes de cobertura, anestésicos y analgésicos destacando la morfina, sucralfato tópico o sistémico, fluconazol, doxepina y otros (Jicman *et al.*, 2022). En un estudio se demostró que la utilización de la morfina tópica a una concentración del 0,2 % para el tratamiento del dolor asociado a OM en pacientes con cáncer de C&C tratados con RT-QT o RT únicamente mostro que la gravedad y la duración de la MO fueron menores. En otro estudio se publicó que la doxepina fue eficaz para reducir el dolor de la MO. El uso de anestésicos tópicos puede ser útil en algunos pacientes para proporcionar un alivio temporal y permitirles realizar actividades como comer o higiene bucal (Saunders *et al.*, 2020).

Las Guías MASCC/ISOO se basan en estudios que han tenido en cuenta criterios como la duración, la gravedad de la MO y el dolor que provoca. Por lo que podemos ver existen ya muchas recomendaciones y sustancias para mejorar los síntomas de esta complicación, todavía no se ha desarrollado una estrategia eficaz para la prevención y el tratamiento de la MO (Jicman *et al.*, 2022).

4.2 Manejo de la mucositis inducida por quimioterapia

La mucositis aparece en un 20-40 % de los pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos y generalmente aparece entre los 5-14 días posteriores a la recepción de la quimioterapia. Los regímenes de quimioterapia que contienen

fluorouracilo, metotrexato o etopósido se asocian con un riesgo particularmente mayor de mucositis, pero esto también puede ocurrir en regímenes de dosis densas que contienen otras quimioterapias (Brown & Gupta, 2020).

La mucositis no complicada generalmente es autolimitada y el tratamiento de los síntomas y la atención de apoyo pueden ser todo lo que se necesita. Para pacientes con mucositis, un enfoque razonable sería comenzar con enjuagues suaves y anestésicos tópicos como lidocaína viscosa al 2 %, modificar la dieta evitando alimentos ásperos y picantes como por ejemplo las patatas fritas, evitar el alcohol tanto en forma de bebidas como enjuagues bucales y también evitar el tabaco. Hay que considerar el ingreso hospitalario para analgésicos sistémicos, monitoreo y evaluación continua para infecciones secundarias en pacientes con mucositis grave o que no pueden tolerar ninguna ingesta oral. En caso de que los pacientes presentan dolor se emplea la morfina que se ha establecido como un método altamente eficaz para mitigar el dolor. La morfina, un analgésico potente, ha sido respaldada por evidencia sólida en numerosos estudios. La utilización de formulaciones transdérmicas de morfina y fentanilo proporcionan un control duradero del dolor (Brown & Gupta, 2020).

4.3 Manejo de la mucositis inducida por radioterapia

La mucositis inducida por radiación ocurre hasta en el 91 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia y se asocia con un mayor uso de recursos de atención médica y mayores costos de atención médica. Aunque su combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello ha mejorado los resultados, la mucositis inducida por radiación es un efecto secundario de los tratamientos contra el cáncer y su aparición puede llevar a la interrupción temprana de la radioterapia con la posibilidad de peores resultados. Debido a que la mucositis inducida por radiación es el resultado del daño tisular causado por el haz de radiación, ocurre en un lugar y un curso de tiempo más predecibles en comparación con la mucositis inducida por quimioterapia y típicamente surge en la tercera semana de radiación. Sin embargo, el dolor asociado con la mucositis inducida por radiación es intenso y frecuentemente conduce a interrupciones en el tratamiento (Brown & Gupta, 2020).

Clínicamente, la mucositis inducida por radiación se puede tratar de manera similar a la mucositis inducida por quimioterapia. Un enfoque razonable para tratar la mucositis inducida por radiación es emplear enjuagues bucales con solución salina

normal y una mezcla de sal y soda, hasta cuatro veces al día. Además, se recomienda el empleo de anestésicos tópicos como lidocaína viscosa al 2 %. Asimismo, es útil usar la terapia con láser de baja intensidad aplicada a las lesiones de mucositis para reducir la gravedad y la duración de la mucositis y que se puede realizar con una frecuencia diaria, lo que permite un tratamiento continuo y progresivo. También será eficaz la utilización de agentes sistémicos, incluidos los opiáceos que son enjuagues bucales de morfina al 2 %, para lograr el control del dolor con absorción sistémica limitada y que pueden superar otros enjuagues bucales para reducir la gravedad de la mucositis inducida por radiación (Brown & Gupta, 2020).

Al igual que en la mucositis inducida por quimioterapia, los pacientes que desarrollan mucositis inducida por radiación deben modificar la dieta para minimizar el riesgo de mayores traumatismos en la mucosa oral durante la masticación. Deben evitarse los alimentos ásperos y picantes. El uso de la gabapentina en la mucositis inducida por radiación puede desempeñar un papel en la disminución de la necesidad de opiáceos (Brown & Gupta, 2020).

4.4 Nutrición en pacientes con mucositis

Mantener el estado nutricional adecuado es fundamental para reducir las complicaciones durante el tratamiento oncológico y mejorar la calidad de vida del paciente. La dieta en individuos que sufren mucositis debe ser rica en proteínas, promover el consumo de abundantes líquidos. Además, se deben evitar los alimentos secos o ásperos que pueden causar molestias (Luengo *et al.*, 2020).

En casos en los que la mucositis dificulte la alimentación oral, es crucial recurrir a la nutrición enteral o parenteral para prevenir la deshidratación y la pérdida de peso. Los pacientes con malnutrición presentan una menor tolerancia a tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia en comparación con aquellos con un estado nutricional óptimo. Por lo tanto, la caquexia puede representar una amenaza más inmediata que los efectos locales del tumor. La malnutrición energético-proteica en pacientes con tumores malignos se asocia con síntomas como anorexia, mala digestión, mala absorción y problemas relacionados con la masticación y la deglución (Luengo *et al.*, 2020).

La toxicidad hematológica de la quimioterapia y la radiación puede afectar negativamente la ingesta de nutrientes. La anemia causada por la disminución de la producción de glóbulos rojos por parte de la médula ósea como efecto directo de la

quimioterapia y la radiación puede causar fatiga. La deficiencia de hierro también puede causar una enteropatía perdedora de proteínas, lo que dificulta la absorción de hierro. Afortunadamente, el agotamiento o la deficiencia de hierro se pueden corregir fácil y rápidamente (1 a 3 días) utilizando suplementos de hierro intravenoso (Anderson *et al.*, 2021).

Un efecto secundario común de la quimioterapia y la radiación es a linfopenia, una disminución de los glóbulos blancos, que se asocia no solo con un mayor riesgo de infección (p. ej., neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), sino también con una menor supervivencia. Una recuperación más rápida de los linfocitos se asocia con una mejor supervivencia. Dado que el combustible metabólico de los linfocitos es la glutamina, una dieta con proteínas adecuadas puede ser beneficiosa y compensar cualquier efecto nocivo de la suplementación con glutamina, como fuente de energía para las células tumorales. Ya que la glutamina es siempre el aminoácido más alto en la sangre y está sujeto a regulación homeostática (el músculo se degrada si no hay suficiente proteína en la dieta) para mantener los niveles plasmáticos de glutamina, se debe considerar la suplementación con glutamina o proteínas como un medio para proporcionar efectos anabólicos locales y sistémicos (Anderson *et al.*, 2021).

El nivel deficiente de vitaminas en personas con cáncer tiene varias causas posibles, incluida la ingesta dietética desequilibrada, el metabolismo alterado, los efectos adversos del tratamiento y la inflamación. Las deficiencias de ciertas vitaminas se correlacionan con la inflamación sistémica evaluada por la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con cáncer. Comprender el papel del estado de las vitaminas en el desarrollo de la mucositis y corregir las deficiencias de vitaminas antes de comenzar el tratamiento del cáncer puede prevenir la mucositis y al mismo tiempo permitir que los pacientes reciban el tratamiento más adecuado para su cáncer (Nejatinamini *et al.*, 2018).

Actualmente, el cuidado de los pacientes con mucositis incluye principalmente tratamientos paliativos y de soporte, una adecuada higiene bucal, una dieta que no estimule la mucosidad y evitar sustancias ácidas (Anderson *et al.*, 2021).

4.5 Alimentos y suplementos que mejoran la mucositis

Para minimizar los efectos de la mucositis oral e intestinal se buscan diversas sustancias que puedan ser efectivas y fáciles de administrar por vía oral, incluyéndose alimentos y suplementos nutricionales.

4.5.1 Miel

Las propiedades antibacterianas y antiinflamatorias de los elementos derivados de la miel, sumado a su capacidad para estimular el crecimiento de los tejidos, controlar el dolor y minimizar las cicatrices, podría ser de importancia en el manejo y tratamiento de la MO. Una revisión sistemática realizada en 2019 por Münstedt y Männle concluyó que se debe de utilizar 20 mL de miel 15 minutos antes y después de la RT y una tercera dosis de miel 6 horas después, ya que los pacientes que realizaban este método disminuyeron la MO. El uso de la miel puede ser apropiado para el tratamiento de la MO, inducida por RT, QT, QT-RT (MASCC, 2024; Navarro-Wike *et al.*, 2021).

Otro estudio incluyó 40 pacientes que recibieron dos ciclos de quimioterapia basada en taxol a intervalos de 3 semanas, y luego fueron radiotratados simultáneamente con quimioterapia basada en cisplatino cuatro semanas después de completar los dos primeros ciclos de quimioterapia. Los pacientes que se aclararon la boca lentamente antes y después del tratamiento con 20 mL de miel, la cual tragaron lentamente durante 15 minutos mostraron menos deterioro de la función de deglución y menos dolor local. La miel es una opción sencilla, agradable, barata, fácil de administrar y muy útil para aliviar el dolor (Jicman *et al.*, 2022).

La miel más utilizada es miel de tomillo, miel polifloral, miel de Ziziphus, enjuague bucal de miel pura o diluida. Se ha demostrado que la miel de abeja convencional es la más beneficiosa (Jicman *et al.*, 2022). La miel acelera la reparación de tejidos y la curación de lesiones de la mucosa oral inducidas por quimiorradioterapia, disminuye las interrupciones del tratamiento, la pérdida de peso y retrasa la aparición de la MO (Thomsen & Vitetta, 2018).

Otro estudio realizado con 2594 pacientes, que recibieron radioterapia con una total radiación con una dosis de 50Gy, comparó 10 enjuagues bucales. Los enjuagues bucales con miel, con manzanilla, con curcumina y con bencidamina registraron unos buenos resultados en la prevención de la MO. A su vez, el enjuague bucal con miel demostró tener mayor eficacia que el enjuague bucal con clorhexidina (Jicman *et al.*, 2022). Por lo tanto, este estudio concluye que la miel, la manzanilla, la curcumina y la bencidamina ofrecen las mejores ventajas para la prevención de la MO inducida por quimiorradioterapia (Jicman *et al.*, 2022).

A pesar de los múltiples beneficios de la miel, el consumo tiene que ser con precaución. En su composición no debe de haber ningún otro ingrediente, sabor o sustancia extraña. La miel puede estar contaminada por diversos químicos o patógenos por lo que se recomienda que antes de su consumo se esterilice para eliminar los agentes

contaminados sin perder las propiedades terapéuticas de la miel. No se debe recomendar el uso de miel a pacientes con cáncer y diabetes asociada, y también puede ser un factor en el desarrollo de caries dental, por lo que se recomienda un cuidado estricto de la cavidad bucal, especialmente durante el tratamiento antineoplásico (Jicman *et al.*, 2022).

4.5.2 Plantas medicinales

Las plantas medicinales como el Aloe vera, la manzanilla y la caléndula contienen compuestos fenólicos (flavonoides, estilbenenos, taninos, ácido fenólico, cumarinas, curcuminoides, quinonas y lignanos). El Aloe vera contiene más de 70 compuestos con propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antioxidantes, antidiabéticas, cicatrizantes, potenciadoras del sistema inmunológico, antivirales y que aceleran la cicatrización de heridas, entre otros beneficios (Chandra *et al.*, 2022; Pranadwista & Nur'aeny, 2023).

En el artículo de Pranadwista y Nur'aeny (2023), se demuestra que no hubo diferencias significativas entre la administración de aloe vera y la bencidamina, por lo que puede usarse como una alternativa al tratamiento de mucositis oral inducida por radiación. Además, el Aloe vera tiene un sabor más agradable, es más económico y tiene menos efectos secundarios (Pranadwista & Nur'aeny, 2023).

El *Plantago major* también es una planta medicinal utilizada en medicina en Persia como eficaz agente cicatrizante de heridas. Presenta efectos antiinflamatorios, analgésicos, cicatrizantes, antiulcerosos, antioxidantes, antimicrobianos e inmunomoduladores. Los flavonoides son los ingredientes principales de esta planta que tienen el efecto de inhibir el crecimiento de células cancerosas humanas (Pranadwista & Nur'aeny, 2023).

En un estudio realizado con pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia se demostró la eficacia del jarabe *Plantago major*. Los pacientes que lo tomaban tres veces al día antes del inicio de la radioterapia hasta el final del tratamiento obtuvieron unos mejores resultados en cuanto a la gravedad de la MO (Soltani *et al.*, 2020).

4.5.3 Aminoácidos

La glutamina es el aminoácido más abundante y versátil del cuerpo y proporciona el mejor ejemplo del metabolismo de los aminoácidos y la función inmune (Cruzat *et al.*, 2018). Su papel fundamental es el mantenimiento de la integridad estructural de las

membranas mucosas de la cavidad oral y gastrointestinal (Manifar *et al.*, 2023). La glutamina es un suplemento generalmente reconocido como seguro (GRAS) por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos). En pacientes que reciben quimioterapia y radiación concurrentes para el cáncer C&C, se sugirió según las Guías MASCC/ISOO el uso de glutamina oral para la prevención de la MO. El uso de glutamina oral reduce la gravedad, la duración y el dolor de la MO (Anderson & Lalla, 2020; MASCC, 2024).

Por otro lado, no se recomienda el uso de glutamina parenteral (intravenosa) para la prevención de la MO en pacientes sometidos a TCMH. En un estudio se documentó la correlación del tratamiento parenteral con glutamina con la recaída y la mortalidad (Anderson & Lalla, 2020).

La glutamina utilizada tópicamente como enjuague bucal y no ingerida fue efectiva para reducir la gravedad y la duración de la MO, y las lesiones entéricas y la diarrea asociadas con la radiación abdominal o la quimioterapia pueden mejorar con suplementos de glutamina (Anderson & Lalla, 2020).

Los neutrófilos, macrófagos y linfocitos son necesarios para las defensas inmunitarias de la barrera mucosa. Dado que la glutamina es combustible para los leucocitos, su administración puede contribuir a la curación de la mucosa, no solo por un efecto directo sobre las células epiteliales de la mucosa, sino también por la mejora de la función inmune de la mucosa del huésped y su capacidad para resistir la invasión microbiana (Anderson & Lalla, 2020). La cantidad insuficiente de proteínas y/o glutamina durante el tratamiento del cáncer provoca sarcopenia y linfopenia, más complicaciones y peor supervivencia (Anderson & Lalla, 2020).

Aunque tanto la glucosa como la glutamina son combustibles para las células cancerosas, se ha demostrado que la suplementación oral con glutamina reduce la toxicidad de la quimioterapia o la radiación, con una mayor supervivencia (Anderson & Lalla, 2020). Es decir, es muy poco probable que la glutamina oral contribuya significativamente al crecimiento tumoral, la invasión local y la diseminación metastásica (Thomsen & Vitetta, 2018).

La arginina, la alanina y la prolina son otros aminoácidos críticos en pacientes con cáncer. La arginina es uno de los aminoácidos esenciales del cuerpo humano, que puede sintetizarse de nuevo a partir de la citrulina. Desempeña un papel fundamental en la secreción de hormonas, la regulación de actividades inmunitarias y la curación de heridas. La arginina es también precursora de la prolina, esencial en la producción de colágeno y en la recuperación de las heridas de mucosas (Manifar *et al.*, 2023).

La formulación compuesta de aminoácidos, ácidos grasos omega-3, ácidos ribonucleicos, vitaminas y antioxidantes se asoció con una mucositis menos grave en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia (Thomsen & Vitetta, 2018).

4.5.4 Las formulaciones de dieta elemental (DE)

Son fórmulas que contienen aminoácidos, carbohidratos, vitaminas, minerales y cantidad mínima de grasa con una buena fuente de L-glutamina, y que se han utilizado en Japón con éxito para mejorar el estado nutricional de los pacientes (Yarom *et al.*, 2019). En un estudio con un grupo de pacientes heterogéneos con cánceres sólidos tratados con quimioterapia para la prevención de la MO, 10 pacientes fueron tratados con glutamina, 10 fueron tratados con glutamina y DE y otros 10 no recibieron ni glutamina ni DE. Los resultados mostraron una menor incidencia de MO en los pacientes tratados con glutamina y DE. También se descubrió que la DE es eficaz en pacientes con cáncer colorrectal tratados con quimioterapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU) (Yarom *et al.*, 2019).

4.5.5 Suplementos con ácidos grasos omega-3, minerales y vitaminas

La suplementación con ácidos grasos omega-3 reduce la pérdida de peso, el daño a la mucosa intestinal y la apoptosis causada por la mucositis inducida por 5-FU (Tabla 5) (Maioli *et al.*, 2022).

Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaron la suplementación con minerales en pacientes que recibieron quimiorradioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), los suplementos minerales retrasan la aparición de la mucositis y que menos pacientes experimentan picos de mucositis oral en comparación con los controles (Tabla 5). También se observó que dosis de 50 a 150 mg de zinc elemental al día reducen la mucositis oral. Este mineral es esencial para la función inmunológica adecuada y la integridad del tejido conectivo y las membranas celulares (Thomsen & Vitetta, 2018).

En cuanto a las vitaminas, el complejo vitamínico del grupo B, conocido como Oncoxin (combinación de vitamina C, B6 y aminoácidos) y la vitamina B9 demostraron en estudios que reducían la incidencia de mucositis (Tabla 5). El Oncoxin se relacionó con un aumento de peso y con una ingesta normal de alimentos, al igual que el tratamiento con vitamina B9 (García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021).

Algunos estudios también respaldan el papel potencial de los suplementos de vitamina A y E para mejorar la mucositis oral grave en pacientes sometidos a quimioterapia (Manifar *et al.*, 2023). Un estudio demostró la eficacia de un enjuague a base de vitamina E, ácido hialúronico y triamcinolona en el tratamiento de la mucositis oral (García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021).

La aplicación de vitamina E directamente sobre las membranas mucosas puede ser más eficaz que la administración oral. La vitamina E tópica demostró ser beneficiosa en el tratamiento de lesiones orales asociadas a mucositis en pacientes con tumores sólidos o leucemia. En otro estudio con 54 pacientes con cánceres de cabeza y cuello, se encontró que la vitamina E antes, y durante la duración de la radioterapia, disminuía la incidencia de mucositis. La vitamina E tópica redujo el riesgo de mucositis en un 36% (Tabla 5) (Thomsen & Vitetta, 2018).

Tabla 5 Suplementos que mejoran la mucositis (elaboración propia a partir de los artículos García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021; Maioli et al., 2022; Thomsen & Vitetta, 2018)

Suplementos	Funciones
Ácidos grasos omega-3	Reduce la pérdida de peso, el daño de la mucosa intestinal inducida por 5-FU.
Minerales	Retrasaron la aparición de MO, como por ejemplo el Zn.
Vitaminas	Complejo vitamínico del grupo B, Oncoxin y vitamina B9 reducen la incidencia de la mucositis oral. La vitamina E tópica es beneficiosa en el tratamiento de lesiones orales. En pacientes con cáncer de C&C sometidos a radioterapia se redujo el riesgo de padecer mucositis en un 36 %.

4.5.6 Helado terapéutico

El helado terapéutico mostrado en el artículo de Lourenção *et al.* (2023) fue desarrollado con combinaciones de energía, proteínas, carbohidratos y grasas que podrían favorecer la crioterapia y apoyar el estado nutricional de los pacientes con mucositis.

Los ingredientes más destacables del helado fueron la leche sin lactosa para el manejo de la diarrea por mucositis gastrointestinal a causa de la quimioterapia, la infusión de manzanilla ya que su uso redujo la duración y la gravedad de la MO, la miel otorgando sabor dulce y mejorando la palatabilidad y además reduciendo la gravedad de la MO, un suplemento nutricional con sabor a vainilla para complementar el aporte nutricional y

la harina de avena ya que es una buena fuente de fibra dietética soluble, especialmente el betaglucano, con propiedades funcionales y nutricionales (Lourenção *et al.*, 2023).

Los niños y adolescentes sometidos a tratamiento contra el cáncer tuvieron una gran aceptabilidad por este helado. Se puede ofrecer en lugar de la crioterapia estándar como forma de prevenir la mucositis, complementar el aporte nutricional, ayudar a controlar otros síntomas (náuseas, anorexia, xerostomía y diarrea) ya que este helado no contiene lactosa y puede utilizarse en pacientes con intolerancia a este disacárido o con diarrea. Se demostró que la crioterapia a base de manzanilla o miel hacia tener una mucositis oral más leve, sin ulceraciones orales, era bien tolerada y sin toxicidad (Lourenção *et al.*, 2023).

4.5.7 Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que aportan beneficios para la salud del huésped cuando se administran en cantidades suficientes, siendo los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* los dos géneros bacterianos más utilizados como probióticos (Liu *et al.*, 2022).

Entre las muchas alternativas terapéuticas los probióticos son los ayudantes más destacables para complementar y potenciar los efectos de los fármacos quimioterapéuticos. Los probióticos presentan efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores y son muy importantes ya que modulan el microbioma intestinal, que desempeña un papel crucial en la salud general y la función inmune. Los probióticos mejoran la respuesta del cuerpo a la quimioterapia y mejoran la eficacia del tratamiento. Se demostró que un probiótico administrado por pastillas, específicamente con *Lactobacillus brevis*, reduce la mucositis oral inducida por radiación y quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Thomsen & Vitetta, 2018c). Además, otras de las funciones de los probióticos es favorecer la salud gastrointestinal, aliviar los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia, como la diarrea y mejorar la absorción de nutrientes (Liu *et al.*, 2022; Sim *et al.*, 2023).

La microbiota intestinal influye en las respuestas del huésped a los agentes quimioterápicos. Por ejemplo, ciertos grupos de microorganismos pueden mejorar la eficacia de los fármacos, y otros promueven la quimiorresistencia y median los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia (Sim *et al.*, 2023).

Un estudio demostró el uso de probióticos que contiene *Lactobacillus* spp. pueden ser beneficiosos para la prevención de la diarrea inducida por radioterapia en pacientes con tumores pélvicos malignos (Bowen *et al.*, 2019). En otro estudio se observó que

los pacientes que recibían quimiorradioterapia que tomaban probióticos tenían menos posibilidades de padecer mucositis oral grave que los que no tomaban probióticos (Liu *et al.*, 2022).

El uso de probióticos en la prevención o el tratamiento de la toxicidad gastrointestinal inducida por quimioterapia y/o radioterapia parece ser beneficioso y sin efectos secundarios significativos (Thomsen & Vitetta, 2018).

4.6 Recomendaciones dietéticas para pacientes con mucositis

El tratamiento con radioterapia o quimioterapia puede producir dificultad o dolor al tragar, y también sequedad y dolor en la boca, dientes, encías y garganta. Pero es muy importante que el paciente este bien nutrido, porque si lo está, tolerará mejor el tratamiento, éste será más eficaz y se presentarán menos complicaciones. Para este tipo de pacientes lo ideal es aprovechar el momento del día en que tienen más apetito para comer, utilizando alimentos de consistencia cremosa o triturados muy finamente con una batidora. En caso de una pérdida significativa de proteínas, se puede considerar la adición de suplementos proteicos como clara de huevo o lactoalbúmina. Para optimizar la alimentación, se aconseja dividir la ingesta en varias comidas a lo largo del día, ya que el acto de comer puede resultar agotador. También es importante reducir el tiempo de contacto de los alimentos con la mucosa oral, especialmente en casos de xerostomía, mediante el enjuague bucal. Se deben enriquecer los platos utilizando leche, quesitos, nata fresca, miel, huevos, entre otros alimentos, ya que aportan valor nutricional.

En situaciones en las que se toleren solo alimentos líquidos, se recomienda recurrir a dietas líquidas comerciales para garantizar un adecuado aporte de nutrientes por vía oral.

Cuando la ingesta alimentaria no sea suficiente, se pueden utilizar suplementos nutricionales comerciales o preparados caseros a base de leche y frutas, los cuales pueden ser enriquecidos con nata líquida y endulzados con sacarosa, fructosa o dextrinomaltsa según las necesidades dietéticas (IENVA, 2018).

4.7 Consejos higiénicos-dietéticos para pacientes con mucositis

De forma general el paciente con mucositis debe cuidar su higiene bucodental, siguiendo una serie de consejos:

- Cepillarse los dientes y la lengua después de cada comida.

- Utilizar un cepillo con cerdas suaves o infantil
- Utilizar pasta de dientes suave con flúor.
- Si las encías están muy sensibles, enjuagar el cepillo con agua caliente antes del cepillado para suavizarlo.
- No utilizar colutorios con alcohol.
- Enjuagar la boca después de la higiene bucal. Se puede usar: infusión de manzanilla o tomillo, bicarbonato sódico o solución salina.
- Si utiliza prótesis dental, lavarla diariamente y evitar su uso continuado, empleándola solo en casos necesarios.

Es igualmente importante que se mantenga hidratado, ya que esto repercutirá en su evolución. Así, en casos de mucositis se aconseja mantener la boca bien hidratada bebiendo líquidos con frecuencia como agua, leche, batidos e infusiones, y evitando las bebidas con gas. Si se tiene poca saliva, sequedad, es recomendable beber con cada bocado durante la comida. Otro consejo es masticar chicle o tomar caramelos dulces entre las comidas para aumentar la saliva. Y también es importante mantener los labios hidratados con bálsamos labiales. Por otro lado, se deben evitar los hábitos tóxicos y el uso de sustancias irritantes como el alcohol y el tabaco.

Es importante reconocer los signos de alarma que pueden darse en estos pacientes como la aparición de llagas u otras molestias que provoquen dolor o que impidan comer y/o beber correctamente, y la aparición de manchas blancas en la boca. Otros signos importantes serían el sangrado de encías abundante y la fiebre superior a 38°C.

En cuanto a las recomendaciones dietéticas que se les puede ofrecer a estos pacientes para mejorar su estado nutricional serían:

- Seguir una dieta equilibrada y variada
- Realizar comidas frecuentes (6-10 tomas al día) y de poca cantidad. Aprovechar el momento del día que se tiene más apetito para comer
- Tomar alimentos blandos y fáciles de masticar o triturados y que se traguen fácilmente. Alimentos blandos (pescado, pollo, huevo), de textura suave (patata, zanahoria cocida), y preferentemente cocidos, troceados o en puré, y mezclados con líquidos (por ejemplo, pan de molde en la sopa o galletas en la leche), salsas hechas con aceite, nata, leche o huevo (como mayonesa, bechamel, puré de patata...)
- Masticar bien y comer despacio.
- Evitar las comidas o bebidas muy calientes

- Evitar los alimentos ácidos (tomate, cebolla cruda, ajo, naranja, kiwi, fresa, melón), duros, picantes (chorizo, alioli, guindilla), muy salados o condimentados y fritos.
- Añadir a las carnes y pescados salsas o cremas (bechamel, mayonesa, aceite de oliva, mantequilla, nata líquida, puré de patata o verdura, caldos)
- Enriquecer los primeros platos con leche, quesitos, nata, mayonesa, aceite, huevo, frutos secos, jamón cocido...
- Adicionar azúcar o miel a los lácteos (leche, queso, yogur)
- Consumir lácteos enteros: leche, quesos, nata, cuajadas, postres lácteos (natillas, flan, arroz con leche)

También es importante consumir cantidades moderadas de azúcares, dulces y grasas, utilizar los condimentos como la sal, pimentón y hierbas aromáticas de forma controlada y en función de sus gustos y tolerancia. Deben de moderar el consumo de bebidas estimulantes como el café, té y Coca-Cola, entre otros, y no tomar ningún suplemento ni preparado vitamínico si el médico no lo ha ordenado (SEEN, 2021; SEEO, 2022).

En la Tabla 6 se muestra una propuesta de menú cualitativo para pacientes con mucositis oral en grado 0, 1 y 2 según la OMS, compuestos de platos sencillos, y con dos alternativas para cada una de las comidas (desayuno, media mañana, comida, merienda, cena y recena). Se aconseja la realización de 5-6 comidas a lo largo del día, ya que estos pacientes deben de realizar comidas frecuentes y en pequeñas cantidades.

Tabla 6 Propuesta de menú cualitativo para pacientes adultos con mucositis oral en grado 0,1 y 2 según la clasificación de la OMS (elaboración propia).

Desayuno	Un vaso de leche entera con cacao puro y miel con un puñado de copos de trigo.
	Tostadas de pan blanco blando con aguacate con AOVE y un vaso de leche entera con cacao y miel.
Media mañana	Batido de frutas (fresas, plátano y leche entera)
	Pan blando con crema de cacahuete. Una pera madura.
Comida	Primero: Puré de verduras (zanahoria, puerro, calabacín, quesitos enteros y AOVE) Segundo: Patatas cocidas con huevo cocido y AOVE. Postre: Una natilla casera.
	Primero: Berenjena rellena de carne y queso. Segundo: Un plato de risotto de calabaza. Postre: Un flan de huevo.
Merienda	Plátano maduro.
	Helado suave o una gelatina.
Cena	Salmón con verduras (pimiento y zanahoria) con patata cocida y AOVE. Postre: compota de manzana.
	Primero: Sopa de verduras (zanahoria, pimiento rojo y verde, coliflor, calabacín y AOVE). Segundo: Tortilla francesa con champiñones, acompañado de aguacate y AOVE. Postre: Arroz con leche entera.
Recena	Yogur natural sin azúcar y con miel.
	Vaso de leche entera con miel y cacao.

4.8 Técnicas culinarias de utilidad en mucositis oral

Algunas de las técnicas culinarias utilizadas a la hora de elaborar el menú destinado a pacientes con mucositis, es importante priorizar los platos elaborados con alimentos blandos y fáciles de masticar y con un valor nutricional adecuado para evitar la desnutrición (SEEN, 2021; SEEO, 2022).

Por ejemplo, si se consumen copos de trigo es importante que se empapen bien en leche o agua (u otro líquido) para que se ablanden y sean más fáciles de tragar. Y en el caso de optar por tomar pan, deberá ser un pan blando y sin cortezas (SEEN, 2021; SEEO, 2022).

En el caso de texturas puré, como por ejemplo un puré de verduras, las verduras u otros ingredientes deberán estar bien cocidos para que sea fácil triturarlos con la batidora o similar. Igualmente, se podrá añadir un chorrito de AOVE, hasta formar el pure para que sea más fácil de tragar y aporte a su vez energía y grasas saludables. En cuanto a técnicas culinarias, cocinar al horno es una opción adecuada ya que los alimentos quedan blandos y fáciles de masticar (SEEN, 2021), como es el caso de la berenjena rellena de carne y queso, y el salmón con verduras, entre otros platos. Las técnicas de cocción también son una buena opción para ablandar los alimentos facilitar su deglución (SEEN, 2021), como en el risotto de calabaza, donde la calabaza es previamente cocida y triturada, antes de añadirla al risotto y dejarlo cocinar lentamente.

Además, es importante destacar la elaboración de platos con un mayor valor energético (SEEN, 2021), ya que a estos pacientes les resulta más complicado ingerir alimentos. De este modo, pueden consumir menos cantidad como en el caso de la compota de manzana y el arroz con leche.

5. Conclusiones

No existe ninguna cura para la mucositis por lo que son necesarios tratamientos paliativos y de soporte para aliviar los síntomas. Las Guías MASCC/ISOO incluyen recomendaciones como cuidado de la higiene bucal con enjuagues de bencidamina, uso de antiinflamatorios como la gabapentina, fotobiomodulación, crioterapia, destacando el helado terapéutico de manzanilla y miel.

El uso de miel antes y después de la RT, ayuda a conservar la deglución y aminora el dolor, lo que favorece la alimentación. Plantas como el Aloe vera, el *Plantago major* y la manzanilla pueden usarse como alternativa al tratamiento de la mucositis oral inducida por radiación debido al efecto positivo causado por su contenido en compuestos fenólicos. La glutamina reduce la gravedad, duración y dolor de la MO y dietas elementales que tienen una buena fuente de este aminoácido ayudan a mejorar el estado nutricional de los pacientes. Por otro lado, la vitamina E tópica reduce en un 36 % el riesgo de padecer mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia. Por último, los probióticos a base de *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. mejoran la respuesta del cuerpo a la quimioterapia y la eficacia del tratamiento y alivian los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia, como la diarrea al tiempo que mejoran la absorción de nutrientes.

Se recomienda a los pacientes tener una dieta equilibrada, realizando comidas frecuentes de poca cantidad. Emplear alimentos blandos fáciles de masticar y evitar alimentos secos, ásperos y ácidos que puedan causar más dolor y molestias. Estas recomendaciones ayudarán a mejorar su estado nutricional y evitar las interrupciones del tratamiento.

La prevención y el tratamiento de la mucositis y mantener un estado nutricional adecuado es clave, ya que la desnutrición afecta la eficacia del tratamiento del cáncer, el pronóstico, el período de hospitalización y la calidad de vida del paciente.

6. Bibliografía

- American Association for Cancer Research. *What is cancer?* Recuperado el 02/04/2024 de: <https://www.aacr.org/patients-caregivers/about-cancer/what-is-cancer/>.
- Anderson, P. M., & Lalla, R. V. (2020). Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*, 12(6), 1675. <https://doi.org/10.3390/nu12061675>
- Anderson, P. M., Schlüter, T., Sartoski, S., Scott, J. G., Sobilo, K., Bewley, S., Salvador, L., & Salazar-Abshire, M. (2021). Strategies to Mitigate Chemotherapy and Radiation Toxicities That Affect Eating. *Nutrients*, 13 (12), 4397. <https://doi.org/10.3390/nu13124397>
- Arranz Pozo, Juan Carlos, Fuentes Díaz, Zaily, Savigne Daudinot, Migdolis, Rodríguez Salazar, Orlando, & Puerto Pérez, Tania Victoria. (2023). Chemotherapy and radiotherapy's toxicity prediction in the surgical cancer patient. *MediSur*, 21(5), 1008-1013. Epub 30 de octubre de 2023. Recuperado en 12 de abril de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2023000501008&lng=es&tlng=en.
- Bartolomé-Alonso, A., & Pardal-Refoyo, J. L. (2019). Revisión sobre prevención y tratamiento de la mucositis oral en cáncer de cabeza y cuello. *Revista ORL*, 10(4), 269. <https://doi.org/10.14201/orl.20688>
- Batista, V. L., Da Silva, T. F., De Jesus, L. C. L., Coelho-Rocha, N. D., Barroso, F. A. L., Tavares, L. M., Azevedo, V., Mancha-Agresti, P., & Drumond, M. M. (2020). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Paraprobiotics as a Therapeutic Alternative for Intestinal Mucositis. *Frontiers In Microbiology*, 11, 33042054. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.544490>
- Bowen, J. M., Gibson, R. J., Coller, J. K., Blijlevens, N. M. A., Bossi, P., Al-Dasooqi, N., Bateman, E., Chiang, K., De Mooij, C., Mayo, B. J., Stringer, A. M., Tissing, W. J. E., Wardill, H. R., Van Sebille, Y. Z., Ranna, V., Vaddi, A., Keefe, D., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., & Sharon, E. (2019). Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27 (10), 4011-4022. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04892-0>
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-23-0411>

- Brown, T. J., & Gupta, A. (2020). Management of Cancer Therapy–Associated Oral Mucositis. *JCO Oncology Practice*, 16(3), 103-109. <https://doi.org/10.1200/jop.19.00652>
- Chandra, VC, Nur'aeny, Nanan y Wahyuni, IS (2022). Potencial antiinflamatorio del aloe vera en la terapia de la mucositis oral: revisión sistemática. *Revista Internacional de Farmacéutica Aplicada*, 14, 22-27.
- Coutsouvelis, J., Corallo, C., Spencer, A., Avery, S., Dooley, M., & Kirkpatrick, C. M. (2022). A meta-analysis of palifermin efficacy for the management of oral mucositis in patients with solid tumours and haematological malignancy. *Critical Reviews In Oncology/Hematology*, 172, 103606. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103606>
- Cruzat, V. F., Rogero, M. M., Keane, K. N., Curi, R., & Newsholme, P. (2018). Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*, 10(11), 1564. <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
- Dahlgren, D., Sjöblom, M., Hellström, P. M., & Lennernäs, H. (2021). Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Frontiers In Pharmacology*, 12, 681417. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.681417>
- Domínguez, T. A., Andrés, M. C., Crespo, J. A. S., Malpartida, K. G., & Romero, F. B. (2023). Digestive toxicity in cancer treatments. Bibliographic review. Influence on nutritional status. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Edition)*, 70(2), 136-150. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2023.02.004>
- Epdata. (2022). *GRAFICOS: El cáncer en España, datos y estadísticas*. (2022). Recuperado el 02/04/2024 de: <https://www.epdata.es/datos/cancer-espana-datos-estadisticas/289>
- García, E. D. R. (2019). La Carga del cáncer en España: situación en 2019. In *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* (No. 136, pp. 25-33). Real Academia Nacional de Medicina. https://analesranm.es/wp-content/uploads/2019/numero_136_01/pdfs/ar136-01-rev06.pdf
- García-Gozalbo, B., & Cabañas-Alite, L. (2021). A Narrative Review about Nutritional Management and Prevention of Oral Mucositis in Haematology and Oncology Cancer Patients Undergoing Antineoplastic Treatments. *Nutrients*, 13(11), 4075. <https://doi.org/10.3390/nu13114075>
- Gerstberger, S., Jiang, Q., & Ganesh, K. (2023). Metastasis. *Cell*, 186(8), 1564-1579. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>

- Girotti, M. R., Salatino, M., Dalotto-Moreno, T., & Rabinovich, G. A. (2019). Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multifunctional mediators of tumor progression. *The Journal Of Experimental Medicine*, 217(2), 3-217. <https://doi.org/10.1084/jem.20182041>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery (Print)*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
- Hong, B., Sobue, T., Choquette, L., Dupuy, A. K., Thompson, A., Burleson, J. A., Salner, A. L., Schauer, P. K., Joshi, P., Fox, E., Shin, D., Weinstock, G. M., Strausbaugh, L. D., Dongari-Bagtzoglou, A., Peterson, D. E., & Diaz, P. I. (2019). Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0679-5>
- Hong, C., Gueiros, L. A. M., Fulton, J. S., Cheng, K. K. F., Kandwal, A., Galiti, D., Fall-Dickson, J. M., Johansen, J., Ameringer, S., Kataoka, T., Weikel, D., Eilers, J., Ranna, V., Vaddi, A., Lalla, R. V., Bossi, P., Sharon, E., & Isoo. (2019). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care In Cancer*, 27(10), 3949-3967. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>
- Huang, J., Hwang, A. y. M., Jia, Y., Kim, B., Iskandar, M., Mohammed, A. I., & Cirillo, N. (2022). Experimental Chemotherapy-Induced Mucositis: A Scoping Review Guiding the Design of Suitable Preclinical Models. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(23), 15434. <https://doi.org/10.3390/ijms232315434>
- IENVA Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica. (2018). Recuperado el 14/04/2024 de: <https://ienva.org/>
- INE - Instituto Nacional de Estadística. (s. f.-a). *INE. Instituto Nacional de Estadística*. INE. Recuperado el 02/04/2024 de: <https://ine.es/>
- Instituto Nacional del Cáncer. *Cómo se forma el cáncer*. (2021). Recuperado el 02/04/2024 de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#como-se-forma-el-cancer>
- Instituto Nacional del Cáncer. *Genética del cáncer*. (2021). Cancer.gov. Recuperado el 02/04/2024 de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>
- Instituto Nacional del Cáncer. *Tratamiento del cáncer*. (2024). Cancer.gov. Recuperado el 02/04/2024 de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>

- Jeldres, M., Amarillo, D., Federico, L., Garcia, F., & Cuello, M. (2021). REVISIÓN: Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 6(1), 4-13. <https://doi.org/10.26445/06.01.1>
- Jicman, D., Sârbu, M. I., Fotea, S., Nechifor, A., Bălan, G., Anghela, M., Vasile, C. I., Niculeț, E., Sârbu, N., Rebegea, L., & Tatu, A. L. (2022). Oral Mucositis Induced by Chemoradiotherapy in Head and Neck Cancer—A Short Review about the Therapeutic Management and the Benefits of Bee Honey. *Medicina*, 58(6), 751. <https://doi.org/10.3390/medicina58060751>
- Liu, Y., Wu, C., & Huang, T. (2022). Preventive Effect of Probiotics on Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(21), 13268. <https://doi.org/10.3390/ijms232113268>
- Lladós, J. R. (2021). Lo que el paciente debe saber sobre la quimioterapia (I). *El farmacéutico: profesión y cultura*, (596), 30-35. <https://www.elfarmacéutico.es/uploads/s1/24/23/ef596-oncologia-para-farmacéuticos.pdf>
- Logan, R. M., Al-Azri, A. R., Bossi, P., Stringer, A. M., Joy, J. K., Soga, Y., Ranna, V., Vaddi, A., Raber-Durlacher, J. E., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., & Sharon, E. (2020). Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care In Cancer*, 28(5), 2485-2498. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05170-9>
- Lourenção, J. T. V., De Souza Mendes, H., Veiga-Santos, P., & Machado, N. C. (2023). Developing Ice Cream for Mucositis Management and Improving the Nutritional Support for Pediatric Cancer Patients. *Revista Brasileira de cancerología*, 69(1), 2-5. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2023v69n1.3325>
- Luengo, J., Laura, A., Delgado, A., Murillo, V., Rodríguez, O., Toscano, I., & Reyes, H. (2020). Alternativas de tratamiento de la mucositis bucal en pacientes bajo tratamiento anti-neoplásico. Revisión narrativa. *Contexto Odontológico*, 10(19), 8-8. <https://doi.org/10.48775/rco.v10i19.948>
- Maioli, T. U., Trindade, L. M., De Souza, A. A., Torres, L., De Andrade, M. C. N., Cardoso, V. N., & Generoso, S. (2022). Non-pharmacologic strategies for the management of intestinal inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112414. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112414>

- Manifar, S., Tonkaboni, A., Sobhanifar, A., Motlagh, K. H., Bitarafan, S., Mazani, M., & Bossi, P. (2023). Dietary intake effects on severity of cancer treatment-induced mucositis: A cross-sectional study. *Health Science Reports*, 6(11), 689. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1706>
- MASCC. (2024, 20 marzo). *MASCC Guidelines* – MASCC. <https://mascc.org/resources/mascc-guidelines/>
- Navarro-Wike, P. I., Leiva-Contreras, C. A., & Donoso-Hofer, F. (2021). Mucositis oral: Actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *International journal of odontostomatology*, 15(1), 263-270. <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2021000100263>
- Nejatinamini, S., Debenham, B., Clugston, R. D., Mawani, A., Parliament, M., Wismer, W. V., & Mazurak, V. C. (2018). Poor Vitamin Status is Associated with Skeletal Muscle Loss and Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Nutrients*, 10(9), 1236. <https://doi.org/10.3390/nu10091236>
- Nicolatou-Galitis, O., Bossi, P., Orlandi, E., & Bensadoun, R. (2021). The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Supportive Care In Cancer*, 29(10), 5701-5709. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06048-5>
- Pranadwista, Z. F., & Nur'aeny, N. (2023). Effectiveness of natural-based products for radiation-induced oral mucositis therapy: A systematic review. *Cancer Treatment And Research Communications*, 36, 100720. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100720>
- Pulito, C., Cristaudo, A., La Porta, C. A. M., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39 (1), 210 <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Red Española de registros de Cáncer (REDECAN). REDECAN, estadísticas 2024. Recuperado el 02/04/2024 de: <https://redecana.org/redecana.org/es/index.html>
- Saunders, D., Rouleau, T., Cheng, K. K. F., Yarom, N., Kandwal, A., Joy, J. K., Kayhan, K. B., Van de Wetering, M. D., Brito-Dellan, N., Kataoka, T., Chiang, K., Ranna, V., Vaddi, A., Epstein, J. B., Lalla, R. V., Bossi, P., & Sharon, E. (2020). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care In Cancer*, 28(5), 2473-2484. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05181-6>

- SEEO – Sociedad Española de Enfermería Oncológica – Unimos a las enfermeras/os que trabajan en el cuidado integral del paciente con cáncer: oncología, hematología, radioterapia y paliativos, de pacientes tanto adultos como pediátricos y en todos los ámbitos y niveles asistenciales. (2022). Recuperado el 02/04/2024 de: <https://seeo.org/>
- SEOM (2024) Sociedad Española de Oncología Médica. *Tratamientos del cáncer*. Recuperado el 02/04/2024 de: <https://seom.org/>
- SI, I. (2021). SEEN | Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Recomendaciones nutricionales para mucositis*. Recuperado el 02/04/2024 de: <https://www.seen.es/portal>
- Sim, A. A. X. H., Cheam, J. Y., Law, J. W. F., Letchumanan, V., Kumari, Y., Ogawa, S., ... & Tan, L. T. H. (2023). The ameliorative role of probiotics in 5-fluorouracil induced intestinal mucositis. *Progress in Microbes and Molecular Biology*, 6(1), a0000339. <https://doi.org/10.36877/pmmb.a0000339>
- Smith, L. E., Murphy, B. A., & Smith, D. K. (2023). Prophylactic gabapentin during head and neck cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care In Cancer*, 31 (4), 221. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07683-w>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Las Cifras Del Cáncer En España 2020*. Recuperado el 02/04/2024 de: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras del cancer 2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
- Soltani, G. M., Hemati, S., Sarvizadeh, M., Kamalinejad, M., Tafazoli, V., & Latifi, S. A. (2020). Efficacy of the plantago major L. syrup on radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies In Medicine*, 51, 102397. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102397>
- The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Recuperado el 08/04/2024 de: <https://gco.iarc.fr/en>
- Thomsen, M., & Vitetta, L. (2018). Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integrative Cancer Therapies*, 17(4), 1027-1047. <https://doi.org/10.1177/1534735418794885>
- Wang, Jj., Lei, Kf., & Han, F. (2018). Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(12), 3855-3864. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270
- World Health Organization. Health topics: cancer. Recuperado el 02/04/2024 de: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 .

- Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P., Ariyawardana, A., Jensen, S. B., Gobbo, M., Saca-Hazboun, H., Kandwal, A., Majorana, A., Ottaviani, G., Pentenero, M., Nasr, N. M., Rouleau, T., Lucas, A., Treister, N. S., Zur, E., Ranna, V., Vaddi, A., Cheng, K. K. F., . . . Isoo. (2019). Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Supportive Care In Cancer*, 27(10), 3997-4010. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04887-x>
- Yue, B., Gao, R., Liu, C., Yu, Z., Wang, H., Geng, X., Wang, Z., & Dou, W. (2021). Berberine Improves Irinotecan-Induced Intestinal Mucositis Without Impairing the Anti-colorectal Cancer Efficacy of Irinotecan by Inhibiting Bacterial β -glucuronidase. *Frontiers In Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.774560>
- Zadik, Y., Arany, P., Fregnani, E. R., Bossi, P., Antunes, H. S., Bensadoun, R., Gueiros, L. A. M., Majorana, A., Nair, R., Ranna, V., Tissing, W. J. E., Vaddi, A., Lubart, R., Migliorati, C. A., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., Sharon, E., & Isoo. (2019). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care In Cancer*, 27(10), 3969-3983. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>