

**Eficacia de la fotobiomodulación frente al uso tópico de miel en
el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con trasplante
autólogo de progenitores hematopoyéticos:
ensayo clínico aleatorizado**

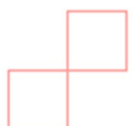
AUTOR: Laura Fernández Lisón

TUTOR: Sonia Maciá Escalante

MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMERÍA ONCOLÓGICA

FACULTAD DE MEDICINA, SALUD Y DEPORTES

CURSO ACADÉMICO 2024-2025



RESUMEN

La mucositis oral es la formación de úlceras dolorosas en la mucosa oral; complicación común y debilitante de los tratamientos contra el cáncer, como la quimioterapia en dosis altas. En particular, los pacientes con neoplasias hematológicas que son sometidos a un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tienen una incidencia de mucositis oral severa que varía entre el 70% y el 100%. Esta alteración afecta de manera significativa la calidad de vida, generando dolor severo, disfagia, malnutrición, mayor riesgo de infecciones y prolongación de la estancia hospitalaria.

El objetivo general de este estudio de investigación es comparar la efectividad de la fotobiomodulación frente al uso tópico de miel en la prevención y el tratamiento de la mucositis oral en pacientes adultos sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La hipótesis de la investigación es que los pacientes tratados con fotobiomodulación (láser de baja potencia) tendrán menos mucositis oral severa, menos dolor y menos necesidad de analgesia opioide que los pacientes tratados con miel.

El estudio tendrá un diseño de ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo y abierto. Se incluirán pacientes adultos con neoplasia hematológica susceptibles de un primer auto-TPH en hospitales de Madrid. Todos los participantes recibirán un protocolo estandarizado de cuidado oral básico. Los pacientes serán asignados aleatoriamente al Grupo A (Fotobiomodulación), que recibirá luz de baja intensidad a diario, o al Grupo B (Miel), que recibirá miel de grado médico estéril para enjuagues tópicos 4 veces al día. La variable principal de resultado será la incidencia de mucositis oral severa, medida a diario con la Escala de Toxicidad Oral de la OMS. Las variables secundarias fueron dolor oral (escala visual analógica), uso de analgesia opioide, necesidad de soporte nutricional parenteral y duración de mucositis severa.

Palabras clave: *mucositis oral, fotobiomodulación, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, miel, ensayo clínico aleatorizado.*

ABSTRACT

Oral mucositis is the formation of painful ulcers in the oral mucosa; a common and debilitating complication of cancer treatments, such as high-dose chemotherapy. In particular, patients with hematologic malignancies who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation have an incidence of severe oral mucositis ranging from 70% to 100%. This condition significantly affects quality of life, causing severe pain, dysphagia, malnutrition, an increased risk of infections, and prolonged hospital stays.

The overall objective of this research study is to compare the effectiveness of photobiomodulation versus the topical use of honey in the prevention and treatment of oral mucositis in adult patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. The research hypothesis is that patients treated with photobiomodulation (low-level laser therapy) will experience less severe oral mucositis, less pain, and less need for opioid analgesia than patients treated with honey.

The study will be a prospective, open-label, randomized, controlled clinical trial. Adult patients with hematologic malignancies eligible for a first autologous hematopoietic stem cell transplant (ASCT) at hospitals in Madrid will be included. All participants will receive a standardized basic oral care protocol. Patients will be randomly assigned to Group A (Photobiomodulation), which will receive low-intensity light daily, or Group B (Honey), which will receive sterile medical-grade honey for topical rinses four times a day. The primary outcome will be the incidence of severe oral mucositis, measured daily using the WHO Oral Toxicity Scale. Secondary outcomes include oral pain (visual analog scale), opioid analgesia use, need for parenteral nutritional support, and duration of severe mucositis.

Keywords: *oral mucositis, photobiomodulation, autologous hematopoietic stem cell transplantation, honey, randomized clinical trial.*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	6
2.- MARCO TEÓRICO.....	8
2.1.- Mucositis oral en el tratamiento del paciente oncológico	8
2.1.1.- Mucositis oral: conceptualización.....	8
2.1.2.- Desarrollo de la mucositis por el paciente oncológico.....	9
2.1.3.- Tratamiento de la mucositis oral	14
2.2.- Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y su relación con la mucositis oral	18
3.- METODOLOGÍA.....	22
3.1.- Objetivos e hipótesis	22
3.1.1.- Objetivo general.....	22
3.1.2.- Objetivos específicos	22
3.1.3.- Hipótesis.....	22
3.2.- Población de estudio	23
3.2.1.- Criterios de inclusión y exclusión	23
3.2.2.- Selección de la muestra.....	24
3.3.- Diseño.....	24
3.3.1.- Diseño metodológico escogido	24
3.3.2.- Protocolo de intervención	25
3.4.- Variables e instrumentos de medida.....	27
3.5.- Análisis estadístico	27
3.6.- Aspectos éticos	29
4.- CONCLUSIONES.....	32
5.- LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	33
6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS	38
Anexo I: Consentimiento informado.....	38

1.- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La mucositis oral se conceptualiza como la formación de úlceras y heridas dolorosas en la mucosa oral, y en muchas ocasiones se produce como consecuencia de tratamientos de quimio o radioterapia en el ámbito de la oncología (Daugélaité et al., 2019). De hecho, existen estudios que sugieren que hasta el 80% de pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia desarrollan en algún momento del tratamiento mucositis oral, disminuyendo esta cifra hasta el 20-40% en tratamientos de quimioterapia a dosis convencionales (Lalla et al., 2014; Kashiwazaki et al., 2012).

Además, se ha observado que pacientes con neoplasias hematológicas que van a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos constituyen un grupo afectado con mucha frecuencia por la mucositis oral, como consecuencia de la administración de grandes dosis de quimioterapia, con o sin irradiación total, antes del trasplante en cuestión (López, 2024). Tal es así, que estudios como el de Al Ansari et al. (2015) afirman que entre el 70 y el 100% de pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos desarrollan mucositis oral. Cabe destacar, de manera añadida, que España ha visto aumentado, año a año, el número de trasplantes autólogos que se realizan, alcanzando en el año 2024 un total de 2.246 trasplantes de este tipo, tal y como muestra la memoria de la Organización Nacional de Trasplantes (2025).

Además de su alta incidencia entre la población oncológica que recibe tratamiento quimio o radioterápico, esta complicación conlleva un impacto altamente significativo en el bienestar y la calidad de vida del paciente, puesto que puede conllevar la aparición de disfagia, alteraciones en el sentido del gusto, pérdida de peso y la aparición de infecciones secundarias. Todo ello, tiene una repercusión directa sobre la duración de la hospitalización, el resultado del tratamiento y, por supuesto, sobre la calidad de vida del paciente (Erdem et al., 2014).

Algunos estudios como el de Daugélaité et al. (2019) mencionan que no existe un protocolo efectivo definitivo ni para la prevención de la aparición de esta complicación ni para su correcto manejo, lo que justifica la necesidad de continuar revisando la evidencia primaria existente al respecto. Sin embargo, si que se ha podido comprobar cómo a través de diferentes acciones, como una higiene oral adecuada, el empleo de determinados factores de crecimiento y citocinas, agentes antiinflamatorios, antibióticos, analgésicos y diferentes intervenciones innovadoras como las basadas en láser, crioterapia o agentes naturales, se puede minimizar el impacto que esta complicación tiene sobre estos pacientes (Lalla et al., 2014).

Así, debido al alto número de personas afectadas cada año por la mucositis derivada de la quimio o radioterapia en nuestro país, además del alto impacto que tiene tanto sobre la calidad de vida del paciente como sobre el propio Sistema Nacional de Salud, se ha creído conveniente estudiar cómo se puede contribuir, desde el ámbito de la enfermería, a la maximización de la calidad de vida de estos pacientes en base a un correcto manejo, a través de diferentes técnicas, de la mucositis oral inducida por quimioterapia.

2.- MARCO TEÓRICO

2.1.- Mucositis oral en el tratamiento del paciente oncológico

2.1.1.- Mucositis oral: conceptualización

La mucositis oral es una de las complicaciones secundarias agudas más frecuentes y debilitantes de la cavidad oral, generalmente definida como una inflamación de las membranas mucosas que recubren el tubo digestivo (Navarro et al., 2021; Shetty et al., 2022). Aunque el concepto se codificó por completo a finales de la década de 1980, este trastorno se conocía desde la antigüedad como una reacción negativa provocada por ciertas terapias médicas (Navarro et al., 2021).

Esta enfermedad no solo afectará la capa epitelial superficial, sino que se extenderá a los tejidos submucosos más profundos, desencadenando una respuesta compleja que involucra diversas vías moleculares y celulares que finalmente alterarán la estructura y función de la mucosa oral (Shetty et al., 2022).

La fisiopatología de la mucositis oral es un proceso complejo que se ha descrito a través de cinco fases en el denominado modelo de Sonis (2011): iniciación, respuesta al daño inicial, amplificación de la señal, ulceración y curación tisular. La etapa de iniciación ocurre después del daño inicial al ADN de las células epiteliales basales y del tejido conectivo subyacente por agentes citotóxicos. Esta etapa da lugar también a especies reactivas de oxígeno, causantes de estrés oxidativo y daño celular (Sonis, 2011; Singh y Singh, 2020).

Posteriormente, en las etapas de respuesta al daño y amplificación, el daño celular induce la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B). Esta activación desencadena una cascada de señalización que conduce a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, las cuales amplifican la respuesta inflamatoria local y promueven la apoptosis (muerte celular programada), causando más daño tisular, lo que resulta en un ciclo inflamatorio automantenido (Navarro et al., 2021; Sonis, 2011).

La etapa ulcerativa es la expresión clínica de los procesos biológicos que se desatan. Se define como la pérdida de la integridad epitelial en el sitio de la lesión y posteriormente se manifiestan las lesiones eritematosas y úlceras necróticas cubiertas por una pseudomembrana blanquecina o amarillenta (Pazmiño Gárcés et al., 2025; Navarro et al., 2021). Las úlceras sirven como punto de entrada para los microorganismos comensales de la cavidad oral, los cuales pueden colonizar y

promover la respuesta inflamatoria y las infecciones secundarias localizadas o sistémicas (Vanhoecke et al., 2014).

Finalmente, la curación se produce cuando la señalización proinflamatoria se está resolviendo y se inician mecanismos de proliferación y migración de células epiteliales para restaurar la barrera mucosa (Sonis, 2011). La complejidad de este fenómeno ha llevado a que sea analizado en profundidad en diferentes estudios, como se puede observar en revisiones sistemáticas como la de Berger et al. (2018).

2.1.2.- Desarrollo de la mucositis por el paciente oncológico

La mucositis oral constituye una de las toxicidades no hematológicas más comunes y más incapacitantes en lo tocante a tratamientos oncológicos convencionales tales como la quimioterapia o la radioterapia (Singh y Singh, 2020). Esta complicación inflamatoria de las mucosas del tracto digestivo, y en particular de la cavidad oral, deteriora además de manera importante la calidad de vida del paciente, hasta el grado de interferir en la efectividad de este propio tratamiento antineoplásico cuando se transforma en una toxicidad dosis-limitante (Chaudhry et al., 2016; Lalla et al., 2019).

La gravedad y la prevalencia de la mucositis oral son dependientes de las características del tratamiento y también del paciente, apareciendo de forma diferente frente a una quimioterapia, una radioterapia o una combinación de ambas. La quimioterapia, como terapia sistémica, realiza sus efectos citotóxicos sobre todas las células del organismo, especialmente en aquellas que poseen una gran tasa de proliferación. La mucosa bucal, dado que el epitelio que la recubre sufre un proceso de renovación que puede prolongarse de 7 a 14 días, resulta particularmente susceptible al efecto de los fármacos citotóxicos (Singh y Singh, 2020). Aproximadamente un 40% de los pacientes a los que se les administra el tratamiento quimioterápico en dosis estandarizada presenta algún grado de mucositis, proporción que alcanza el 100% en el caso de los pacientes que reciben tratamientos de quimioterapia en dosis elevadas, como los que se administran a los pacientes en tratamientos de acondicionamiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (Pulito et al., 2020; Stringer y Logan, 2015).

La patobiología de la mucositis oral inducida por quimioterapia encaja con el modelo de cinco fases. La fase de iniciación empieza por la administración del fármaco, que generaría un daño directo en el ADN de las células epiteliales basales e indirecto a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el epitelio y en el tejido conectivo subyacente (Lalla et al., 2019). La señal de ataque inicial desencadena la respuesta al daño primario, así como la amplificación de la señal, lo que permite la

activación de complejas cascadas de señalización biológica. El factor de transcripción NF- κ B es el final actor central que orquesta la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 β y la IL-6 (Stringer y Logan, 2015). Estas citoquinas contribuyen a la progresión del daño local y a la muerte celular por apoptosis y establecen bucles de retroalimentación positiva que amplifican la respuesta inflamatoria.

La fase de ulceración se observa clínicamente porque la muerte de las células epiteliales supera la renovación del tejido, de tal modo que la integridad de la barrera mucosa se pierde, lo que se traduce en la formación de úlceras muy dolorosas. En la fase de curación, que tiene lugar una vez se ha detenido la administración del fármaco y se ha recuperado la hematopoyesis, las células epiteliales proliferan y migran para reparar el tejido dañado (Lalla et al., 2019).

La mucositis oral inducida por quimioterapia tiene un curso clínico que es generalmente agudo, puesto que los primeros signos como el eritema y la sensación de ardor aparecen a los tres o cinco días tras la infusión del fármaco, alcanzando el mayor grado de severidad en las úlceras en torno a los días 7 a 14, lo que generalmente coincide con el nadir de neutrófilos, y su curación suele acontecer a las 2-4 semanas posteriores, siempre que no existan infecciones (Al-Ansari et al., 2015; Singh, y Singh, 2020).

Tanto la incidencia como la severidad de la mucositis oral inducida por quimioterapia dependen de múltiples factores. Los factores propios del tratamiento son muy importantes, tal y como sucede con la forma de agente quimioterápico, la dosis y el esquema de administración. Así, citotóxicos como los antimetabolitos (5-fluorouracilo, metotrexato, citarabina), los agentes alquilantes (busulfán, melfalán, ciclofosfamida), las antraciclinas (doxorrubicina), los taxanos (paclitaxel) y los derivados del platino (cisplatino) son conocidas por su importante potencial mucotóxico (Pulito et al., 2020; Curra et al., 2018). La vía de administración también puede influir, de este modo, el 5-FU administrado en bolo puede asociarse con una mayor incidencia de mucositis severa frente a la administrada por infusión continua (Curra et al., 2018).

La mielosupresión, una de las consecuencias de la quimioterapia, provoca lo que conocemos como mucositis indirecta. Así, la neutropenia provocada puede comprometer la respuesta del sistema inmune al control de la microbiota oral comensal cuando ya se ha soltado la fase ulcerativa y, por lo tanto, la ruptura de la barrera mucosa puede permitir la invasión de estos microorganismos en el tejido submucoso. Esto no solo provoca una intensificación de la respuesta inflamatoria local mediante la liberación de diversos productos bacterianos (como lipopolisacáridos) que harán aún más intensa

la producción de citoquinas, sino que, además, incrementa drásticamente el riesgo de presentar infecciones secundarias y de bacteriemia, en particular en los pacientes neutropénicos (Singh y Singh, 2020; Stringer y Logan, 2015). Durante la quimioterapia se ha documentado siempre un cambio en la composición de la flora oral, que se caracteriza por un aumento en la proporción de bacilos gramnegativos y levaduras como *Candida spp.*, que pueden surgir como patógenos oportunistas y empeorar el transcurso de la mucositis (Stringer y Logan, 2015).

La radioterapia, por el contrario, es un tratamiento local; por lo que en el caso de la mucositis oral inducida por radioterapia, la lesión se centrará en los tejidos localizados en el campo de irradiación. En el contexto del tratamiento para los cánceres de cabeza y cuello, la irradiación afecta, igualmente, a la mucosa oral y orofaríngea, de manera que la mucositis oral inducida por radioterapia se convierte en una toxicidad aguda prácticamente universal en estos pacientes. De este modo, la incidencia de la mucositis oral inducida por radioterapia de cualquier grado se aproxima al 100%, y la de mucositis severa (grados 3-4) puede alcanzar hasta un 85% de los pacientes, todo ello dependiendo del régimen de tratamiento (Maria et al., 2017; Al-Ansari et al., 2015).

La patobiología de la mucositis oral inducida por radioterapia también se encuentra sujeta al modelo de cinco fases, aunque con algunos matices importantes. El daño inicial está causado por la radiación ionizante, la cual produce roturas en la cadena de ADN de las células, condiciones que provocan una cantidad ingente de especies reactivas de oxígeno, que, a su vez, inician la cascada inflamatoria (Mallick et al., 2015). Una diferencia muy significativa la representa el hecho del daño acumulativo, y es que, mientras que la mucositis oral inducida por quimioterapia se traduce en un evento agudo, asociándose este último a un ciclo de tratamiento, la mucositis oral inducida por radioterapia va progresando a lo largo de las semanas de tratamiento radioterápico, siendo cada fracción de radiación un aporte añadido al daño biológico. Además, los signos clínicos no se acabarán de producir hasta alcanzar la dosis umbral, que, por lo general, muestra eritema al final de la segunda semana de tratamiento tras una dosis acumulada de aproximadamente 10-15 Gy. Las lesiones evolucionan a una mucositis en parches en la tercera semana, y a una mucositis confluyente severa en la cuarta o la quinta semana, cuando la dosis acumulada es superior a 30-40 Gy (Mallick et al., 2015; Singh y Singh, 2020). Así, la curación de la mucositis oral inducida por radioterapia es más lenta, pudiendo tardar semanas o incluso meses una vez terminado el tratamiento radioterápico (Al-Ansari et al., 2015).

Los siguientes factores del tratamiento son los determinantes más importantes de la gravedad de la mucositis oral inducida por radioterapia:

- Dosis total de radiación: A mayor dosis total, mayor es la gravedad de la mucositis. Dosis superiores a 60 Gy están relacionadas con un muy alto riesgo de mucositis oral inducida por radioterapia severa (Singh y Singh, 2020).
- Fraccionamiento: Algunos modelos de fraccionamiento, tales como el hiperfraccionamiento (es decir, múltiples fracciones muy pequeñas cada día) o la radioterapia acelerada (esto es, la misma dosis total pero en un período de tiempo más breve), aunque mejoran el control oncológico, incrementan notablemente la intensidad de las reacciones agudas, incluida la mucositis oral aquí estudiada (Mallick et al., 2015; Al-Ansari et al., 2015).
- Volumen de mucosa irradiada: La cantidad de mucosa que recibe dosis altas de radiación es el factor más determinante, ya que a mayor volumen de la cavidad oral que se incluya en el campo de tratamiento, más extensa y severa será la mucositis (Lalla et al., 2019).
- Técnica de radioterapia: Las técnicas modernas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) facilitan la adaptación de la dosis de radiación al volumen del tumor, lo cual permite reducir la dosis de los tejidos sanos que los rodean. Si bien la IMRT ha mostrado que mejora la xerostomía a largo plazo debido a su capacidad de proteger las glándulas salivales, su posible influencia en la disminución de la mucositis oral inducida por radioterapia aguda no está tan estudiada. Existen estudios que muestran una tendencia hacia una menor incidencia de mucositis severa con IMRT pero otros no han visto diferencias significativas en comparación con técnicas más antiguas (Mallick et al., 2015; Maria et al., 2017).

Por otro lado, la combinación de quimioterapia (usualmente cisplatino) y radioterapia produce un efecto aditivo de ambas modalidades que da como resultado una sinergia tóxica sobre la mucosa oral (Pulito et al., 2020). En este sentido, la quimiorradioterapia concomitante parece resultar en tasas de control tumoral y supervivencia superiores, pero por otro lado se asocia a una toxicidad aguda significativamente mayor. El porcentaje de pacientes que sufren mucositis severa (grado 3-4) después de un tratamiento con quimio-radioterapia concomitante es sumamente elevado, llegando incluso al 90% en algunos estudios (Pulito et al., 2020). Esto se debe fundamentalmente a que, además de la toxicidad del agente quimioterápico se tiene la toxicidad sistémica del radiosensibilizador, aumentando el daño celular producido por la radiación sobre la mucosa, apareciendo mucositis más precoz, más grave y de mayor duración comparado con radioterapia sola (Maria et al., 2017; Mallick et al., 2015).

Independientemente de su etiología, la mucositis oral severa tiene importantes repercusiones en el paciente y en el tratamiento del cáncer. El síntoma que más incapacita es el dolor, que puede ser muy intenso e incluso incesante. La odinofagia (experiencia dolorosa al deglutir) y la disfagia (dificultad para deglutir) son bastante frecuentes y afectan notablemente a la alimentación y la hidratación, así como al habla, lo cual comporta un deterioro muy significativo de la calidad de vida (Lalla et al., 2019; Pulito et al., 2020). La oligosialia, por su parte, será la principal razón por la que el paciente requiera analgésicos tópicos y analgésicos sistémicos, pudiendo llegar a requerirse el uso de opioides. La incapacidad de ingerir adecuadamente los alimentos propicia llegar a la deshidratación, a la pérdida de peso y a la malnutrición. Así, muchos de los pacientes con mucositis severa requerirán soporte nutricional, ya sea a través de la ingesta de suplementos líquidos, por el paso de una sonda de alimentación nasogástrica o bien por la fusión de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) (Mallick et al., 2015).

Hay que tener en cuenta, además, que las úlceras mucosas constituyen una vía de acceso para los gérmenes, incrementando el riesgo de infecciones, tanto locales (como la candidiasis oral) como sistémicas. El riesgo de estas infecciones es especialmente importante en los pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia, donde la bacteriemia oral puede inducir una sepsis potencialmente mortal (Stringer y Logan 2015).

Esta complicación representa una de las consecuencias más serias de la mucositis. De hecho el dolor y la toxicidad, en ocasiones, son tan importantes que obligan a realizar alteraciones en el tratamiento oncológico. En radioterapia, por ejemplo, las interrupciones no planificadas ("splits") son muy comunes, permitiendo recuperar la mucosa afectada. Sin embargo, cada día de interrupción puede reducir la probabilidad de control del tumor, ya que permite la repoblación acelerada de las células cancerosas (Mallick et al., 2015; Maria et al., 2017).

En quimioterapia, la mucositis severa puede obligar a reducir la dosis del siguiente ciclo o a retrasar su administración. Estas desviaciones del protocolo de tratamiento planificado pueden comprometer su eficacia y, en última instancia, el pronóstico del paciente (Lalla et al., 2019; Pulito et al., 2020).

La gestión de la mucositis severa impone una carga económica considerable al sistema de salud. Los costes se derivan de hospitalizaciones prolongadas, visitas a urgencias, necesidad de soporte nutricional, y el uso de medicamentos costosos como analgésicos opioides y antibióticos intravenosos (Lalla et al., 2019; Maria et al., 2017).

2.1.3.- Tratamiento de la mucositis oral

El tratamiento de la mucositis oral ocasionada por la terapia oncológica supone un reto clínico notable debido a su compleja patobiología y a su gran repercusión en la calidad de vida del paciente. A pesar de las múltiples líneas de investigación de las últimas décadas, la mayor parte de las intervenciones están destinadas a mitigar los síntomas, pero no a curar dicha enfermedad, subrayando así la importancia crítica de contar con estrategias de prevención (Colella et al., 2023; Shankar et al., 2017). El abordaje actual es multidimensional y se estratifica en función del riesgo del paciente y del tipo de tratamiento antineoplásico, abarcando desde el cuidado oral básico hasta las intervenciones farmacológicas y físicas avanzadas. Las guías de práctica clínica como la desarrollada por la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)*, son útiles a la hora de guiar las decisiones en la práctica clínica, pero dado la heterogeneidad de los estudios y la periódica aparición de nuevas terapias obligan a la constante re-evaluación de la "batería de tratamientos" (Hong et al., 2019).

El pilar de soportar cualquier estrategia de manejo, ya sea preventiva o terapéutica, es el cuidado oral básico. La aplicación de protocolos de cuidado oral con una cuidadosa o meticulosa higiene oral es considerada la piedra angular para reducir la severidad de la mucositis oral (Ahmad et al., 2019). Esta estrategia se justifica en la suposición de que una elevada carga microbiana oral pueda favorecer o promover la respuesta inflamatoria cuando se ve alterada la barrera mucosa, aumentando la gravedad de las úlceras y aumentando la posibilidad de que aparezcan infecciones secundarias (Chaveli-López y Bagán-Sebastián, 2016).

Una revisión sistemática de los protocolos de cuidado oral básico de la MASCC/ISOO sugiere que la aplicación de protocolos de cuidado oral combinado, que incluyan la educación del paciente, el cepillado dental con un cepillo de cerdas suaves y el uso de enjuagatorios blandos, están relacionados con una tendencia positiva en la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (Hong et al., 2019). Esto incluye la evaluación del estado oral y el diagnóstico y tratamiento dental profesional previo al inicio de la terapia oncológica para así eliminar focos infecciosos potenciales como caries o enfermedad periodontal, posibles complicaciones de la evolución de la mucositis (Cuevas-González et al., 2015).

En cuanto al cuidado oral, el uso de enjuagues bucodentales es uno de los recursos más habitualmente utilizado. Los enjuagues blandos sin fármacos añadidos, como la

solución salina o el bicarbonato de sodio, son recomendados para mantener o favorecer la higiene y el confort del paciente, aunque la evidencia sobre la capacidad de los enjuagues para prevenir la mucositis es escasa (Hong et al., 2019). Más discutidos son el uso de enjuagues con agentes antimicrobianos. La clorhexidina ha sido uno de los antisépticos de amplio espectro que más se han investigado, aunque muchos resultados contradicen los posibles efectos beneficiosos del producto. Aunque algunos ensayos han evidenciado un beneficio pequeño, los múltiples estudios y revisiones sistemáticas no han conseguido demostrar una mejor respuesta en la prevención de la mucositis oral, especialmente en el caso de la radioterapia, hasta tal punto que las guías de la MASCC/ISOO sugieren no utilizarla para la prevención de la mucositis oral inducida por radioterapia en cabeza y cuello (Hong et al., 2019; Colella et al., 2023). En cambio, la benzidamina, con las características de un antiinflamatorio no esteroideo, de uso tópico con propiedades antimicrobianas y analgésicas, ha mostrado, de manera consistente, eficacia clínica y es recomendada para la prevención de la mucositis oral en pacientes tratados con radioterapia de dosis media, sin quimioterapia, ya que disminuye la gravedad de la lesión y el dolor (Colella et al., 2023; Cuevas-González et al., 2015).

Las terapias físicas suponen otro tipo de estrategia en la prevención y el tratamiento de la mucositis oral. La crioterapia oral, que implica la aplicación de hielo en la cavidad oral, es una intervención simple y de bajo coste, con una buena base de evidencias en contextos específicos. El frío provoca una vasoconstricción local y provoca una disminución del flujo sanguíneo a la mucosa oral y, por lo tanto, de la llegada de agentes quimioterapéuticos de vida media corta. La eficacia de la crioterapia oral se encuentra bien establecida para la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben bolos de 5-fluorouracilo (5-FU) o grandes dosis de melfalán, siendo una recomendación sólida en las guías clínicas (Colella et al., 2023; Chaveli-López y Bagán-Sebastián, 2016). Así, a los pacientes se les instruye para que mantengan trozos de hielo en la boca durante aproximadamente 30 minutos, justo antes y durante toda la infusión del fármaco (Gholizadeh et al., 2016).

La fotobiomodulación, también conocida como terapia con láser de baja potencia, ha emergido como una de las intervenciones más prometedoras y más versátiles, ya que utiliza el principio de luz de baja intensidad, por lo general en el espectro rojo o infrarrojo cercano, para estimular los procesos biológicos a nivel celular. Se sugiere que sus mecanismos de acción incluyen la reducción de la respuesta inflamatoria, la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, la angiogénesis y el efecto analgésico (Chaveli-López y Bagán-Sebastián, 2016).

Existen múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que han corroborado la eficacia de esta terapia en la prevención y el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimio y radioterapia (Colella et al., 2023). El uso de la misma ha mostrado su capacidad para disminuir la aparición de este tipo de mucositis oral severa, reducir el dolor, disminuir la duración de las heridas y la necesidad de analgesia opiode (Cuevas-González et al., 2015). Por ello, las guías MASCC/ISOO recomiendan esta terapia para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia (sin quimio concomitante) y para pacientes sometidos a un tratamiento de acondicionamiento con alta dosis pre- TPH. La evidencia sólida y creciente apoya su expansión a otros escenarios clínicos, convirtiéndola en un estándar de cuidado en muchos centros oncológicos (Gholizadeh et al., 2016).

En cuanto a las intervenciones farmacológicas específicas, los factores de crecimiento han sido uno de los campos con más evidencia generada en los últimos años. El más destacado ha sido el palifermin, un factor de crecimiento de queratinocitos-1 (KGF-1) en forma recombinante. El palifermin se une de forma específica a los receptores de KGF en las células epiteliales, incrementando la proliferación, la diferenciación y la migración de las mismas y el grosor de la mucosa, haciéndola más resistente al daño citotóxico (Oronsky et al., 2018). Su eficacia se demostró en un ensayo clínico en pacientes con neoplasias hematológicas que fueron sometidos a un TPH con quimioterapia a alta dosis y radioterapia corporal total, donde se comprobó que reducía de forma significativa la incidencia y duración de la mucositis oral severa (Chaveli-López y Bagán-Sebastián, 2016).

A partir de estos datos, se establece que el palifermin es el único fármaco aprobado por la FDA y la EMA para la prevención de la mucositis oral en este contexto específico. A pesar de ello, no se ha extendido su uso a los pacientes con tumores sólidos epiteliales por la preocupación teórica de que pudiera estimular el crecimiento de células tumorales que expresen el receptor para KGF, además de su elevado coste (Oronsky et al., 2018). Otros factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), administrado sistémicamente o en enjuagues, han mostrado resultados contradictorios y no se recomiendan de manera consensuada (Colella et al., 2023).

Los agentes citoprotectores, como la amifostina, han sido estudiados por su capacidad para proteger selectivamente los tejidos normales de la toxicidad de la radioterapia y la quimioterapia. La amifostina es un profármaco que, tras ser activado en los tejidos, se convierte en un potente eliminador de especies reactivas del oxígeno (Oronsky et al., 2018). Aunque ha demostrado reducir la xerostomía y la mucositis en algunos estudios

en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, su uso clínico es escaso a causa de su perfil de efectos secundarios, que incluyen hipotensión, náuseas y vómitos, así como la continua preocupación acerca de una posible protección del tumor (Oronsky et al., 2018; Chaveli-López y Bagán-Sebastián, 2016).

Algunos agentes mucoadhesivos y formadores de barrera como el sucralfato o los geles a base de ácido hialurónico actúan formando una capa protectora sobre las úlceras, protegiendo las terminaciones nerviosas expuestas y aliviando de este modo el dolor. Por otro lado, la evidencia sobre la eficacia del sucralfato para prevenir o para tratar la mucositis oral es débil, de modo que las guías MASCC/ISOO no recomiendan su uso para tal efecto (Colella et al., 2023; Cuevas-González et al., 2015). Recientemente se están ensayando nuevas formulaciones como los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, que podrían prevenir la degradación del tejido conectivo durante la fase ulcerativa (Gholizadeh et al., 2016).

El interés por el uso de productos naturales para el tratamiento de la mucositis oral también ha aumentado de manera exponencial, motivado por su perfil de seguridad, costes bajos y por sus múltiples propiedades. En este sentido, Ferreira et al. (2022) revisaron de manera exhaustiva algunos agentes naturales que pueden proporcionar, potencialmente, resultados prometedores. La miel se ha estudiado profusamente en diversas revisiones y artículos clínicos, mostrando propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, así como propiedades para promover la cicatrización de heridas (Cuevas-González et al., 2015).

Algunos ensayos aleatorizados han sugerido que la aplicación tópica de miel puede reducir la severidad de la MO y acelerar su curación en pacientes durante la radioterapia (Ferreira et al., 2022). Otros productos apícolas como el propóleo han mostrado también efectos beneficiosos, lo que se atribuye a su alta concentración de flavonoides, que aportan una potente actividad antiinflamatoria y antioxidante (Gholizadeh et al., 2016). El aloe vera también es un agente natural que ha sido ampliamente estudiado. El gel de aloe vera se ha utilizado en forma de enjuague bucal o de en forma tópica, logrando en algunos estudios una reducción significativa del dolor y la severidad de la mucositis bucal debido a sus efectos antiinflamatorios y de fomento de la síntesis de colágeno (Ferreira et al., 2022; Cuevas-González et al., 2015).

Por otro lado, la manzanilla (*Matricaria recutita*) se ha usado en infusión en enjuagues y ha demostrado capacidad para reducir la inflamación y el dolor como respuesta a sus componentes como la apigenina (Ferreira et al., 2022). La curcumina (principio activo de la cúrcuma) es un agente antiinflamatorio potente, que, entre otros efectos, actúa

inhibiendo el NF- κ B, y ha mostrado disminuir en ensayos clínicos la incidencia de mucositis oral severa si se administran oralmente formulaciones de alta biodisponibilidad. El uso de estos productos puede ser prometedor, pero es necesario estandarizar los extractos y realizar ensayos clínicos más amplios y robustos que permitan realizar recomendaciones basadas en la evidencia (Ferreira et al., 2022).

Finalmente, el manejo del dolor es otra componente esencial a estudiar dentro de este fenómeno. Y es que, el dolor puede ser tan incapacitante que requiera de un abordaje escalonado, comenzando con analgésicos tópicos (como lidocaína o benzocaína) y enjuagues de fórmula magistral que a menudo combinan un anestésico, un antiinflamatorio y un agente de recubrimiento (Cuevas-González et al., 2015), pero en situaciones de mucositis severa estas soluciones son insuficientes y se hace necesario recurrir a analgésicos sistémicos, como son los antiinflamatorios no esteroideos y, con frecuencia, los opioides. La analgesia con morfina, ya sea por vía sistémica o en forma de enjuagues, es un recurso frecuente para garantizar un control del dolor severo que acompaña con frecuencia a la mucositis oral (Ahmad et al., 2019; Chaveli-López y Bagán-Sebastián, 2016).

Por ello, la prevención y el tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos no se basa en una única intervención sino que se hace a partir de un abordaje integral y particularizado, en el que como primer paso se inicia un cuidado oral básico, proactivo y riguroso y se complementa con intervenciones específicas con probada eficacia para el tipo de tratamiento y la población objeto de la misma; como la crioterapia para regímenes de quimioterapia determinados o la fotobiomodulación para la radioterapia de cabeza y cuello. El palifermin es un agente farmacológico potente aunque considerado como de uso restringido a un grupo determinado de pacientes de alto riesgo. Los agentes naturales, como la miel o la curcumina son alternativas atractivas y de bajo coste pero necesitan de una investigación más profunda y estandarizada todavía. La investigación de la patobiología de la mucositis sigue aportando nuevas dianas terapéuticas con la esperanza de que algún día se pueda no sólo aliviar, sino mejorar o prevenir la mucositis oral, una complicación del tratamiento del cáncer con un alto impacto sobre la calidad de vida del paciente.

2.2.- Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y su relación con la mucositis oral

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (en adelante, TPH) se configura como una herramienta terapéutica consolidada en el tratamiento de diversas enfermedades

hematológicas y enfermedades vinculadas con el sistema inmunológico. Su principal objetivo es sustituir las células progenitoras hematopoyéticas del enfermo, Su objetivo principal es reemplazar las células progenitoras hematopoyéticas del paciente, localizadas normalmente en la médula ósea, por células sanas capaces de restaurar la función hematopoyética y, en el contexto oncológico, permitir la administración de altas dosis de quimioterapia para erradicar la enfermedad subyacente (López Gómez y Pérez-Villa, 2024).

Dentro de los tipos de TPH, el trasplante autólogo, que hace uso de las propias células progenitoras del enfermo, recolectándolas y posteriormente refundiéndolas como un rescate medular, se diferencia del trasplante alogénico, que utiliza células de un donante, en que eliminaría el riesgo de enfrentarse a la enfermedad de injerto contra huésped, la cual es una de las principales complicaciones que se pueden temer en el procedimiento alogénico (Gordo Ortega et al, 2023).

El auto TPH se ha convertido en un tratamiento estándar y en una opción de tratamiento potencialmente curativa de una serie de neoplasias hematológicas, principalmente enfermedades linfoproliferativas como el mieloma múltiple y los linfomas, especialmente el linfoma no Hodgkin en recaída o refractario al tratamiento de primera línea (Amaru et al., 2019; Peña et al., 2019). En mieloma múltiple, el auto-TPH como tratamiento de consolidación después del tratamiento de inducción es el estándar de cuidado para pacientes candidatos, ya que ha demostrado aumentar de una manera significativa las tasas de respuesta completa así como aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con respecto a la quimioterapia convencional sola (Roque García et al., 2022).

Además de su uso inicial en oncohematología, se ha explorado el auto-TPH como tratamiento de enfermedades autoinmunes severas y refractarias a otros tratamientos, como la enfermedad de Crohn, siendo el objetivo el de resetear el sistema inmune para conseguir restaurar la tolerancia (Gordo Ortega et al., 2023).

El procedimiento del auto-TPH es un proceso complejo y muy riguroso que se realiza siguiendo una serie de fases bien definidas. La primera fase es la de la movilización y recogida de los progenitores hematopoyéticos, para ello se administran al paciente factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que inducen la migración de células madre hematopoyéticas desde la médula ósea hacia el torrente sanguíneo. Cuando el número de estas células en la sangre periférica alcanza un nivel suficiente, se extraen mediante un procedimiento que se denomina aféresis, es decir, se extrae sangre del paciente, se procesa en una máquina que separa

las células madre, que son aquellas que expresan el marcador CD34+, y se restituyen el resto de los componentes sanguíneos al paciente. Estas células son criopreservadas hasta su posterior uso (Amaru et al., 2019; Gordo Ortega et al., 2023).

La fase central del trasplante es el régimen de acondicionamiento. En esa fase se administran varias dosis de quimioterapia, con o sin radioterapia, durante varios días, y antes de la infusión de los progenitores. El objetivo que se persigue con este tratamiento, que es agresivo y de gran toxicidad, es eliminar el mayor número de células malignas que permanezcan en el paciente. Los regímenes de acondicionamiento son diferentes para cada patología; en el mieloma múltiple se puede emplear el melfalán a dosis altas (MEL-200) y para los linfomas se pueden utilizar diferentes combinaciones de fármacos, como la combinación BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán). Esta fase de acondicionamiento mieloablatoivo es la principal responsable de la toxicidad aguda asociada al trasplante, ya que no solo destruye las células tumorales, sino que también elimina por completo la médula ósea residual del paciente, dejándolo en un estado de aplasia medular severa (Roque García et al., 2022; Amaru et al., 2019).

Una vez acabada esta fase de acondicionamiento, se infunden los progenitores hematopoyéticos, que han sido recolectados y criopreservados. Esta infusión se realiza por vía intravenosa, con una transfusión de sangre, y constituye el rescate que permitirá recuperar la función medular (Gordo Ortega et al., 2023). Luego, el paciente entra en la fase de aplasia, que generalmente dura 2 semanas y donde se presenta una profunda trombocitopenia, neutropenia y anemia. En esta fase, el paciente está en una situación de riesgo frente a la infección y a las hemorragias, siendo necesaria la utilización de antibióticos profilácticos, transfusión de plaquetas y cuidados intensivos de enfermería. El trasplante habrá tenido éxito si se producen injerto o prendimiento, es decir, si una vez se logra la recuperación mantenida de las cifras de neutrófilos y de plaquetas en cifras suficientes, las células madre infundidas se han anidado en la médula y logran producir nuevas células hematológicas (Amaru et al., 2019).

El impacto del auto-TPH en el paciente es profundo, tanto a nivel físico como psicoemocional. El período peritrasplante se asocia a una toxicidad significativa que afecta negativamente la calidad de vida (López Gómez y Pérez-Villa, 2024). Precisamente en este contexto se halla la interrelación directa e inevitable entre el auto-TPH y la mucositis oral. La quimioterapia a alta dosis del régimen de acondicionamiento es extraordinariamente citotóxica para los queratinocitos basales de la mucosa oral, los cuales son células que proliferan rápidamente. Debido a ello, la mucositis oral severa (grado III-IV) es una de las complicaciones agudas más comunes, dolorosas y debilitantes de este procedimiento (Roque García et al., 2022).

La administración de agentes como el melfalán a dosis altas origina una destrucción del epitelio oral masiva, que lleva a la aparición de úlceras extensas y confluentes que provocan un dolor muy severo, odinofagia y disfagia; todo lo que compromete gravemente la capacidad del paciente para alimentarse e hidratarse por vía oral y frecuentemente requiere nutrición parenteral y analgesia con opioides. Por si fuera poco, estas lesiones ulcerativas rompen la barrera mucosa en la fase de máxima inmunosupresión, la fase de aplasia neutropénica, lo que transforma la cavidad oral en un foco de infecciones bacterianas y fúngicas que pueden dar lugar a bacteriemias y sepsis con riesgo de mortalidad elevado. Por lo tanto, la mucositis oral no es un mero efecto secundario, sino que deriva de la toxicidad directa y predecible del acondicionamiento de la auto-TPH, que, en buena parte, determina la morbilidad, el sufrimiento del paciente y la necesidad de un soporte intensivo en cuidados durante el periodo inmediato posterior al trasplante.

3.- METODOLOGÍA

3.1.- Objetivos e hipótesis

3.1.1.- Objetivo general

El objetivo general de este proyecto de investigación consiste en evaluar la eficacia de la fotobiomodulación en comparación con el uso tópico de miel para la prevención y el manejo de la mucositis oral en pacientes adultos sometidos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

3.1.2.- Objetivos específicos

Como objetivos específicos se tienen los mostrados a continuación:

- Comparar la incidencia de mucositis oral severa (grados 3-4) entre el grupo que recibe fotobiomodulación y el grupo que recibe tratamiento con miel.
- Analizar las diferencias en la intensidad del dolor oral reportado por los pacientes en ambos grupos de tratamiento.
- Evaluar el impacto de cada intervención en la necesidad de analgesia opiode y de soporte nutricional parenteral.
- Determinar la duración de la mucositis oral severa y el tiempo hasta la recuperación de la mucosa en cada grupo de estudio.

3.1.3.- Hipótesis

Las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

- Hipótesis de investigación (H_1): Los pacientes que reciben fotobiomodulación como intervención preventiva y terapéutica para la mucositis oral presentan una menor incidencia de mucositis oral severa (grados 3-4), una menor percepción del dolor y una menor necesidad de analgesia opiode en comparación con aquellos que reciben tratamiento tópico con miel.
- Hipótesis nula (H_0): No existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de mucositis oral severa, la percepción del dolor o la necesidad de analgesia opiode entre el grupo de pacientes tratados con fotobiomodulación y el grupo tratado con miel.

3.2.- Población de estudio

La población objeto de estudio la constituirán pacientes adultos con neoplasia hematológica (mieloma múltiple, linfoma, etc.) susceptibles de un primer auto-TPH. Estos pacientes serán sometidos a acondicionamiento con altas dosis de quimioterapia, un tratamiento con alto riesgo de desarrollar mucositis oral severa. El estudio abarcará pacientes que serán tratados en unidades de Hematología de hospitales terciarios de la Comunidad de Madrid.

3.2.1.- Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión se tienen los siguientes:

- Pacientes con edad igual o superior a 18 años.
- Diagnóstico confirmado de una neoplasia hematológica con indicación de un primer auto-TPH.
- Pacientes programados para recibir un régimen de acondicionamiento mieloablativo con quimioterapia a altas dosis (ej. Melfalán 200 mg/m² o esquema BEAM).
- Estado funcional (performance status) según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0-2.
- Capacidad para comprender los procedimientos del estudio y otorgar el consentimiento informado por escrito.

Análogamente, como criterios de inclusión se tienen los siguientes:

- Presencia de mucositis oral, úlceras activas o cualquier patología oral severa no resuelta antes del inicio del acondicionamiento.
- Antecedentes de radioterapia en la región de cabeza y cuello.
- Hipersensibilidad o alergia conocida a la miel o a otros productos apícolas.
- Incapacidad física o cognitiva para aplicar los tratamientos tópicos o para reportar el nivel de dolor de forma fiable.
- Participación simultánea en otro ensayo clínico que pueda interferir con los resultados del estudio.
- Pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus mal controlada, debido al uso de miel.

3.2.2.- Selección de la muestra

El estudio se realizará en los servicios de Hematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de tres grandes hospitales públicos de la Comunidad de Madrid con programas activos de auto-TPH: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario 12 de Octubre y Hospital Universitario La Paz.

Se usará un muestreo no probabilístico, de tipo consecutivo. El proceso será como se muestra a continuación:

- **Identificación:** El equipo investigador comprobará cada semana la lista de pacientes programados para admisión en las unidades de trasplante de los hospitales elegibles para auto-TPH.
- **Cribado:** Se hará un rastreo en las historias clínicas de los candidatos para confirmar que cumplen con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.
- **Recaptación y firma del consentimiento informado:** Un miembro del equipo de investigación (enfermera o médico) se comunicará con cada paciente elegible después de la admisión. Se le informará completamente sobre los propósitos del estudio, los procedimientos de cada grupo de tratamiento (fotobiomodulación y miel), los posibles beneficios y riesgos, y su derecho a retirarse en cualquier momento sin que esto comprometa la atención que recibe. Si el paciente está de acuerdo en participar, firmará el consentimiento informado (Ver Anexo I).
- **Aleatorización:** Tras el consentimiento, el paciente será asignado de forma aleatoria a uno de los dos grupos de intervención.

3.3.- Diseño

3.3.1.- Diseño metodológico escogido

El diseño del estudio corresponde a un ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo y abierto (open-label). Se ha elegido este diseño por considerarse el diseño de referencia para evaluar la efectividad de las intervenciones sanitarias y poder establecer relaciones de causalidad con un alto grado de evidencia científica. El diseño prospectivo del estudio significa que los datos se recogerán a medida que ocurran los acontecimientos, siguiendo a los pacientes desde el comienzo del tratamiento de acondicionamiento hasta la resolución del cuadro o el alta hospitalaria (Manterola y Otzen, 2015).

La asignación de los participantes a uno de los dos brazos de tratamiento será aleatorizada, un principio metodológico clave para asegurar la distribución comparable de variables conocidas y desconocidas entre los grupos y reducir el riesgo de sesgo de selección, garantizando que los resultados sean atribuibles a la intervención en estudio (Manterola y Otzen, 2015).

Como las dos intervenciones (aplicación de láser y enjuague con miel) son muy distintas y evidentes a ojos de cualquier participante, no se puede cegar la intervención ni al paciente ni al equipo investigador. Por eso, la investigación será de etiqueta abierta. Para evitar que esto influyera, el equipo que valorará las variables de resultado, en especial la gravedad de la mucositis, estará cegado y entrenado en el uso de las escalas de medición para garantizar la máxima objetividad y fiabilidad en la recogida de datos.

3.3.2.- *Protocolo de intervención*

Antes de describir las intervenciones específicas de cada grupo, es importante mencionar que todos los participantes recibirán un protocolo estandarizado de cuidado oral básico, basado en las recomendaciones de la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)*. Este cuidado básico es la base del tratamiento de la mucositis y su estandarización garantiza que la única diferencia entre los grupos sea la intervención experimental. Este protocolo consta de:

- Educación al paciente: A la llegada, una enfermera le informará sobre el riesgo de mucositis, la necesidad de una higiene oral rigurosa y cómo reconocer los primeros signos (enrojecimiento o sensación de ardor).
- Higiene mecánica: Se enseñará a los pacientes a cepillarse los dientes con un cepillo de cerdas ultrasuaves y pasta dental no abrasiva después de cada comida y antes de acostarse.
- Enjuagues suaves: Se programarán enjuagues con agua y sal o agua con bicarbonato cuatro a seis veces al día, en especial después de las comidas. Estos enjuagues contribuyen a mantener la mucosa limpia e hidratada sin irritarla. Evitar enjuagues comerciales con alcohol o antimicrobianos (como la clorhexidina), ya que no han demostrado prevenir la mucositis en esta situación.

Tras la firma del consentimiento informado, los pacientes serán aleatorizados en uno de los dos grupos siguientes:

a) Grupo A: Terapia de fotobiomodulación (FBM):

Los pacientes en este grupo serán tratados con luz de baja intensidad, la cual actúa estimulando procesos biológicos a nivel celular. Se ha propuesto que la FBM disminuye la inflamación, estimula la proliferación de queratinocitos para reparar tejidos y tiene efecto analgésico directo. La evidencia apoya su eficacia como una de las mejores opciones terapéuticas para el tratamiento de la mucositis oral (Chaveli-López y Bagán-Sebastián, 2016; Colella et al., 2023; Cuevas-González et al., 2015).

El tratamiento lo administrará diariamente una enfermera entrenada, en la misma habitación del paciente para garantizar su comodidad y mantener las condiciones de aislamiento. Se usará un láser de diodo de bajo poder (clase 3B) que emite en el rango del rojo (longitud de onda de 660 nm). Después de colocar al paciente en una posición cómoda y semi-incorporada, tanto el paciente como el enfermero se colocarán gafas protectoras oculares.

La aplicación será intraoral, rozando con la punta de la sonda la mucosa en diez puntos preestablecidos para cubrir toda la cavidad oral: mucosa labial superior e inferior, mucosa yugal (interior de las mejillas) derecha e izquierda, bordes laterales de la lengua, suelo de la boca, paladar blando y pilares amigdalinos. En cada punto se va a depositar una energía de 3-4 J/cm², lo que supone un tiempo de exposición de 30-40 segundos por punto. La sesión completa dura entre 10 y 15 minutos y es totalmente indolora. Este tratamiento se iniciará el primer día de la quimioterapia de acondicionamiento y continuará ininterrumpidamente hasta que la mucositis se resuelva a grado 1 o inferior, o hasta el alta hospitalaria.

b) Grupo B: Uso local de miel de grado médico:

Los pacientes del grupo control activo serán tratados con las propiedades de la miel. Este elemento natural ha sido investigado por sus propiedades, entre las que se incluyen ser antimicrobiano, antiinflamatorio y favorecer la cicatrización de heridas (Ferreira et al., 2022; Cuevas-González et al., 2015).

Para garantizar la seguridad en esta población vulnerable de pacientes inmunocomprometidos y con alto riesgo de infección, se usará solo miel de grado médico previamente esterilizada con radiación gamma. Este método destruye cualquier espora bacteriana (como *Clostridium botulinum*) sin cambiar las propiedades medicinales del producto.

De este modo, 4 veces al día (tras el desayuno, comida, cena y antes de acostarse), el personal de enfermería le administrará 20 ml de miel estéril en una sola toma. Se le indicará que la coloque en la boca y la retenga por 5 minutos como mínimo, realizando movimientos suaves de enjuague para que toda la mucosa quede impregnada.

Transcurrido este tiempo, el paciente deberá deglutir la miel, lo que podría suponer un beneficio añadido para la mucosa faríngea. Para potenciar el efecto local, se le recomendará que no ingiera alimentos ni bebidas en los 30 minutos posteriores a la aplicación. El tratamiento se iniciará el primer día del acondicionamiento quimioterápico y se mantendrá, igual que en el grupo FBM, hasta la resolución del cuadro o el alta.

3.4.- Variables e instrumentos de medida

La recogida de datos se realizará diariamente por el equipo investigador, registrando la información en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico.

La incidencia de mucositis oral severa (grado ≥ 3) será la variable principal. Se evaluará diariamente mediante la Escala de Toxicidad Oral de la OMS. Esta escala es una herramienta validada que clasifica la mucositis en una escala de 0 (sin cambios) a 4 (imposibilidad de ingesta oral), basándose en la apariencia de la mucosa y en el impacto funcional sobre la deglución, lo que la convierte en un indicador muy completo de la gravedad clínica de la complicación.

Como variables secundarias se tienen las mostradas a continuación:

- Dolor oral: El dolor es el síntoma más incapacitante de la mucositis. Se medirá diariamente utilizando una Escala Visual Analógica (EVA) de 100 mm, en la que el paciente marcará su nivel de dolor percibido (0 = sin dolor, 100 = el peor dolor imaginable).
- Consumo de analgésicos: Se registrará de forma diaria el tipo y la dosis total de analgésicos sistémicos requeridos por el paciente, prestando especial atención al uso de opioides, lo cual es un indicador indirecto de la severidad del dolor no controlado por medidas tópicas.
- Impacto nutricional: Se registrará el número de días que el paciente presenta una disfagia o odinofagia tan severa que le impida una ingesta oral adecuada, requiriendo el inicio de nutrición parenteral total (NPT).
- Duración de la mucositis severa: Se calculará el número total de días que cada paciente permanece con un grado de mucositis ≥ 3 .

3.5.- Análisis estadístico

Se llevará a cabo un análisis de los datos recopilados en la evaluación realizada para verificar la hipótesis de investigación. Todos los análisis se realizarán con la última

versión del software estadístico IBM SPSS Statistics, y se fijará un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$ para todas las pruebas inferenciales. Esto quiere decir que se va a asumir que hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos si la probabilidad de que la diferencia observada sea debida al azar es menor del 5%.

El análisis se basará en el principio de intención de tratar. De esta manera, todos los pacientes asignados aleatoriamente a un grupo serán analizados en ese grupo, independientemente de si han completado el tratamiento tal como fue protocolizado. Esta metodología es de gran importancia en los ensayos clínicos porque mantiene los beneficios de la aleatorización y proporciona una estimación más realista de la efectividad de las intervenciones en la práctica clínica real.

En una primera etapa, se hará un análisis descriptivo para caracterizar a los participantes del estudio. Se calcularán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas (por ejemplo, sexo, tipo de neoplasia hematológica). Para las variables cuantitativas (como la edad) se mirará su distribución de probabilidad. Si se ajustan a una distribución normal, vendrán descritas por la media y la desviación estándar; en caso contrario, se usarán la mediana y el rango intercuartílico, más apropiados para datos no simétricos.

Este primer análisis sirve para dos propósitos. Primero, posibilita la descripción de un perfil de la población estudiada. Segundo, pero más importante, es una manera de confirmar que la aleatorización fue exitosa. Se compararán las características demográficas y clínicas basales entre el grupo fotobiomodulación y el grupo miel. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en esta línea base nos asegurará que cualquier diferencia que encontremos en los resultados clínicos al final del estudio será debida a la intervención y no a diferencias iniciales entre los grupos.

El segundo análisis consistirá en comparar los resultados clínicos entre los dos grupos de tratamiento para responder a los objetivos del estudio.

Para ello, se comparará la incidencia de mucositis oral severa (\geq grado 3). Como esta es una variable categórica, se aplicará la prueba estadística Chi-cuadrado (χ^2). Esta prueba nos dirá si la proporción de pacientes que desarrollan mucositis severa es diferente en el grupo tratado con fotobiomodulación al compararlo con el grupo tratado con miel. Si la muestra es pequeña, se usaría la Prueba Exacta de Fisher por ser más exacta en estas situaciones.

A continuación, se explican las variables secundarias. Para comparar el dolor referido en la escala EVA (variable cuantitativa), se aplicará la prueba U de Mann-Whitney. Esta

prueba no paramétrica es perfecta para comparar dos grupos independientes cuando los datos no están normalmente distribuidos, lo cual es muy frecuente en escalas subjetivas como las del dolor. El mismo método estadístico se utilizará para comparar otras variables cuantitativas, como los días de mucositis severa o los días de hospitalización.

Finalmente, se comparará la proporción de pacientes que necesitaron medidas de soporte adicionales (analgesia opiode, nutrición parenteral). Al igual que la variable principal, estas asociaciones se analizarán con la prueba Chi-cuadrado o la Prueba Exacta de Fisher, ya que son variables categóricas.

La interpretación de estas pruebas vendrá dada por el valor p que se obtenga. Un valor $p < 0.05$ nos permitirá rechazar la hipótesis nula y determinar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la fotobiomodulación y la miel en la variable estudiada.

3.6.- Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación se ha diseñado y se llevará a cabo en estricto cumplimiento de los principios éticos que rigen la investigación con seres humanos, tal y como se establecen en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y en el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Asimismo, el estudio se adherirá a la legislación nacional vigente, en particular a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Antes de iniciar cualquier actividad relacionada con el estudio, incluyendo el reclutamiento de participantes, el protocolo de investigación completo será sometido a la evaluación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de uno de los hospitales participantes (por ejemplo el del Hospital General Universitario Gregorio Marañón).

La documentación presentada al CEIm incluirá:

- La memoria completa del proyecto, detallando la justificación, los objetivos, la metodología, el plan de análisis estadístico y la bibliografía.
- El Manual del Investigador, con los procedimientos detallados de las intervenciones.
- La Hoja de Información al Paciente y el modelo de Consentimiento Informado.

- Cualquier otro documento que el comité requiera para su correcta evaluación.

El estudio no comenzará hasta obtener el dictamen favorable por escrito del CEIm y la correspondiente autorización de la dirección del centro. Este paso es fundamental para garantizar que un organismo independiente ha verificado la pertinencia científica, la corrección metodológica y el balance favorable entre los riesgos y beneficios del proyecto, salvaguardando así los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.

El proceso de obtención del consentimiento informado se considera una pieza angular de la ética de este estudio y se concibe como un proceso continuo de comunicación, no como un mero acto administrativo.

Un miembro capacitado del equipo de investigación se reunirá con cada paciente elegible en un lugar privado y sin presión. En esta entrevista, se le proporcionará la hoja de información y se le explicará verbalmente, en términos comprensibles, todo acerca del estudio:

- La naturaleza voluntaria de su participación.
- Los objetivos de la investigación.
- Los procedimientos detallados de cada grupo de tratamiento, incluyendo la aleatorización.
- Los potenciales riesgos y molestias, aunque mínimos, así como los posibles beneficios.
- La garantía de confidencialidad de sus datos.
- Su derecho a realizar cualquier pregunta y a retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello afecte en modo alguno la calidad de su atención médica.

Se dará al paciente el tiempo necesario para leer la información, reflexionar y discutir su participación con sus familiares si así lo desea. Solo cuando el paciente haya expresado su total comprensión y esté de acuerdo en participar, procederá a firmar y fechar el documento de consentimiento informado, del cual se le entregará una copia.

Sobre el principio de beneficencia y no maleficencia, la investigación está justificada en la búsqueda del beneficio para los pacientes, al intentar encontrar mejores intervenciones para una complicación muy debilitante. El riesgo para los participantes es bajo; tanto la fotobiomodulación como la aplicación tópica de miel son intervenciones seguras y bien toleradas. Se hará un monitoreo continuo de la seguridad de los pacientes; cualquier evento adverso será registrado y comunicado al CEIm.

Además, en cuanto al principio de justicia, la selección de los participantes se hará sólo con base en los criterios de inclusión y exclusión del protocolo. Se hará una distribución justa de las cargas y los beneficios de la investigación, sin excluir a ningún paciente por motivos no científicos.

Del mismo modo, se mantendrá la confidencialidad de los datos personales de los participantes en todo momento. Para ello, los datos recopilados serán anonimizados, asignando a cada participante un código identificativo. La base de datos del estudio se guardará en un servidor seguro y de acceso restringido con contraseña, al que solo podrán acceder los miembros del equipo investigador autorizados. La presentación y divulgación de los resultados del estudio siempre se hará de manera agrupada, sin que en ningún caso pueda identificarse a ningún participante de manera individualizada, en cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

4.- CONCLUSIONES

Como conclusiones generales se tienen las mostradas a continuación:

- Se confirma la alta incidencia de la mucositis oral, una complicación frecuente y debilitante que afecta hasta al 70-100% de los pacientes sometidos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de quimioterapia a altas dosis. Esta elevada morbilidad justifica la necesidad crítica de obtener evidencia robusta sobre intervenciones preventivas y de manejo.
- Los resultados permitirán determinar si la fotobiomodulación es estadísticamente superior a la aplicación tópica de miel en la prevención y manejo de la mucositis oral. Específicamente, se verificará si la fotobiomodulación se asocia a una menor incidencia de mucositis oral severa (grados 3-4) , un hallazgo que podría respaldar su recomendación como estándar de cuidado de primera línea en este contexto.
- El estudio establecerá qué intervención es más efectiva en la reducción del dolor oral percibido por el paciente y en la menor necesidad de analgesia opiode. Una diferencia significativa en estas variables indicaría qué enfoque ofrece un mayor beneficio en la mejora del bienestar y la calidad de vida de los pacientes, siendo el dolor el síntoma más incapacitante de la complicación.
- Se evaluará la repercusión de ambas intervenciones sobre los resultados funcionales, midiendo la duración de la mucositis oral severa y la necesidad de soporte nutricional parenteral. La capacidad de reducir estos indicadores tiene una influencia directa en la disminución de la estancia hospitalaria y en la carga económica que la mucositis impone al sistema de salud.
- El proyecto posicionará clínicamente el uso de la miel de grado médico en comparación con la fotobiomodulación. Si la miel demuestra una eficacia comparable a pesar de su bajo coste y accesibilidad , justificaría su recomendación como una alternativa viable para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral.

5.- LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Como prospectiva o futuras líneas de investigación se propone, en primera instancia, la identificación y validación de nuevos agentes, tanto naturales como farmacológicos, con la capacidad de prevenir o tratar la mucositis oral, especialmente en poblaciones de alto riesgo como los pacientes de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos incluidos como población objeto de estudio en este trabajo. Esto implica estudiar compuestos naturales antiinflamatorios y antioxidantes (como la curcumina o el propóleo), estandarizando sus extractos para poder realizar ensayos clínicos más rigurosos.

Otra posible futura línea de investigación es la referente a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, teniendo en cuenta la patobiología de las cinco fases de la mucositis. Por ejemplo, estudiar fármacos que regulen la cascada inflamatoria, como nuevos inhibidores del factor de transcripción nuclear kappa beta (NF-kB) o compuestos que eliminen especies reactivas de oxígeno. También podrían investigarse nuevos agentes mucoadhesivos y formadores de barrera dirigidos a la degradación del tejido conectivo en la fase ulcerativa.

Una tercera línea es la personalización del tratamiento. Así, sería interesante generar biomarcadores predictivos capaces de identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar mucositis severa antes de la fase de acondicionamiento, lo que permitiría implementar medidas preventivas más agresivas y dirigidas.

Finalmente, se sugiere la necesidad de explorar distintas formas de combinación. Y es que, si bien se ha observado que el cuidado bucal básico es la clave del manejo del paciente con mucositis oral, se necesitan investigaciones que analicen la sinergia de intervenciones ya establecidas, como la fotobiomodulación combinada con agentes sistémicos o tópicos para prevenir y controlar mejor el dolor en las fases de aplasia y ulceración severa, siempre teniendo en cuenta que el objetivo es controlar los síntomas, e idealmente prevenir o curar la mucositis oral.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad, P., Akhtar, U., Chaudhry, A., Rashid, U., Saif, S., y Asif, J. A. (2019). Treatment and Prevention of Oral Mucositis: A Literature Review. *European Journal of General Dentistry*, 8(2), 23-28. https://doi.org/10.4103/ejgd.ejgd_30_19
- Al-Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. (2015). Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Current Oral Health Reports*, 2(1), 202-211.
- Amaru, A., Quispe, T., Velarde, J., Mamani, R., Carrasco, M., Paton, D., y Amaru, R. (2019). Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en enfermedades linfoproliferativas: reporte de 5 casos. *Revista Médica La Paz*, 25(1), 21-28.
- Berger, K., Schopohl, D., Bollig, A., Strobach, D., Rieger, C., Rublee, D., y Ostermann, H. (2018). Burden of Oral Mucositis: A Systematic Review and Implications for Future Research. *Oncology Research and Treatment*, 41(6), 1-29. <https://doi.org/10.1159/000487085>
- Colella, G., Boschetti, C. E., Vitagliano, R., Colella, C., Jiao, L., King-Smith, N., Li, C., Nuoh Lau, Y., Lai, Z., Mohammed, A. I., y Cirillo, N. (2023). Interventions for the Prevention of Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment: Evidence from Randomised Controlled Trials. *Current Oncology*, 30(1), 967-980. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010074>
- Cuevas, M. V., Echevarría, E., Díaz, C. M., y Cuevas-González, J. C. (2015). Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos. Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México. *International Journal of Odontostomatology*, 9(2), 289-294.
- Curra, M., Soares Junior, L. A. V., Martins, M. D., y da Silva Santos, P. S. (2018). Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein* 16(1), 1-9.
- Chaudhry, H. M., Bruce, A. J., Wolf, R. C., Litzow, M. R., Hogan, W. J., Patnaik, M. S., Kremers, W. K., Phillips, G. L., y Hashmi, S. K. (2016). The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(4), 605-616. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.014>
- Chaveli, B., y Bagán, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(2), 201-209. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>

- Daugėlaitė, G., Užkuraitytė, K., Jagelavičienė, E., y Filipauskas, A. (2019). Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina*, 55(2), 1-14. <https://doi.org/10.3390/medicina55020025>
- Erdem, O. y Güngörmüş, Z. (2014). The Effect of Royal Jelly on Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy. *Holistic Nursing Practice* 28(4), 242-246. <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000033>
- Ferreira, A. S., Macedo, C., Silva, A. M., Delerue-Matos, C., Costa, P., y Rodrigues, F. (2022). Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 1-31. <https://doi.org/10.3390/ijms23084385>
- Gholizadeh, N., Sheykhbahaei, N., y Sadrzadeh-Afshar, M. S. (2016). New Treatment Approaches of Oral Mucositis: A Review of Literature. *Advances in Human Biology*, 6(2), 66-72.
- Gordo, A., Eizaguirre, M., Balerdi, M., Rubio, S., y Rodríguez, C. (2023). Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en paciente con enfermedad de Crohn refractaria. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 46(3), 1-3. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1054>
- Hong, C. H. L., Gueiros, L. A., 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., y Elad, S. (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), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>
- Kashiwazaki, H., Matsushita, T., Sugita, J., Shigematsu, A., Kasashi, K., Yamazaki, Y., Kanehira, T., Yamamoto, S., Kondo, T., Endo, T., Tanaka, J., Hashino, S., Nishio, M., Imamura, M., Kitagawa, Y., y Inoue, N. (2012). Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 20(2), 367-373. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1116-x>
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., McGuire, D. B., Migliorati, C., Nicolatou-Galitis, O., Peterson, D. E., Raber-Durlacher, J. E., Sonis, S. T. y Elad, S. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453-1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>

- Lalla, R. V., Brennan, M. T., Gordon, S. M., Sonis, S. T., Rosenthal, D. I., y Keefe, D. M. (2019). Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. *JNCI Monographs*, 53(1), 17-24. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz011>
- López, A., y Pérez, M. (2024). Calidad de vida en pacientes con trasplante autólogo y alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Avances en Enfermería*, 42(1), 1-14. <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v42n1.113387>
- López, T.A. (2024). Mucositis oral severa, disminución de la función física y síntomas oncológicos en pacientes adultos que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos: estudio prospectivo. Universidad del Desarrollo. [/https://repositorio.udd.cl/server/api/core/bitstreams/63239566-4b71-42e6-930d-00b08592fd28/content](https://repositorio.udd.cl/server/api/core/bitstreams/63239566-4b71-42e6-930d-00b08592fd28/content)
- Mallick, S., Benson, R., y Rath, G. K. (2016). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(9), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>
- Manterola, C. y Otzen, T. (2015). Estudios Experimentales 1 Parte. El Ensayo Clínico. *International Journal of Morphology*, 33(1), 342-349. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022015000100054>
- Maria, O. M., Eliopoulos, N., y Muanza, T. (2017). Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in Oncology*, 7(89), 1-23. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>
- Navarro, P. I., Leiva, C. C., y Donoso-Hofer, F. (2021). Mucositis oral: Actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *International Journal of Odontostomatology*, 15(1), 263-270.
- Organización Nacional de Trasplantes (2025). Memoria de actividad de trasplante de progenitores hematopoyéticos: España 2024. <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/04/Memoria-TPH-2024.pdf>
- Oronsky, B., Goyal, S., Kim, M. M., Cabrales, P., Lybeck, M., Caroen, S., Oronsky, N., Burbano, E., Carter, C., y Oronsky, A. (2018). A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational Oncology*, 11(3), 771-778. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.03.014>
- Pazmiño, J. C., Chiluíza, N. C., Herrera, K. D., y Paucar, A. K. (2025). Mucositis oral en población pediátrica: revisión actualizada de alternativas terapéuticas. *Pro Sciences: Revista De Producción, Ciencias E Investigación*, 9(58), 568-577. <https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol9iss58.2025pp568-577>

- Peña, C., Rojas, J., Espinoza, M., Donoso, J., Soto, P., Cardemil, D., Aranda, S., Contreras, C., Vergara, C. G., La Rocc, G., Osorio, R., López, H., Chandía, M., y Rojas, C. (2019). Mieloma múltiple en Chile: Respuesta a tratamiento en pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. *Revista Médica de Chile*, 147(1), 1561-1568. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019001201561>
- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C. L., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., y Strano, S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Roque, W., Valladares, Y., Fernández, J. D., Jaime, J. C., y Sarduy, S. (2022). Resultados del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 38(4), 1-13.
- Shankar, A., Roy, S., Bhandari, M., Rath, G. K., Biswas, A. S., Kanodia, R., Adhikari, N., y Sachan, R. (2017). Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(8), 2019-2026.
- Shetty, S. S., Maruthi, M., Dhara, V., de Arruda, J. A. A., Abreu, L. G., Mesquita, R. A., Teixeira, A. L., Silva, T. A., y Merchant, Y. (2022). Oral mucositis: Current knowledge and future directions. *Disease-a-Month*, 68(9), 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101300>
- Singh, V., y Singh, A. K. (2020). Oral mucositis. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11(2), 159-168. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_10_20
- Sonis, S. (2011). Oral mucositis. *Anti-cancer drugs*, 22(7), 607-612. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283462086>
- Stringer, A. M., y Logan, R. M. (2015). The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(2), 81-87. <https://doi.org/10.1111/jop.12152>
- Vanhoecke, B., De Ryck, T., Stringer, A., Van de Wiele, T., y Keefe, D. (2014). Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Diseases*, 21(1), 1-14. <https://doi.org/10.1111/odi.12224>

ANEXOS

Anexo I: Consentimiento informado

Título del estudio: "Eficacia de la fotobiomodulación frente al uso tópico de miel en el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: Un Ensayo Clínico Aleatorizado".

Investigador principal:

Centro(s) participante(s): Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Universitario La Paz.

1. Introducción

Le invitamos a participar de forma voluntaria en un proyecto de investigación. Antes de participar, lea la siguiente información y aclare cualquier duda. Esta hoja informativa le comunica el motivo por el cual se realiza el estudio, en qué manera participaría usted, los posibles beneficios y riesgos, y sus derechos como participante.

2. Objetivo del estudio:

El tratamiento que va a recibir, denominado trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, necesita de altas dosis de quimioterapia. Una de las complicaciones más comunes y molestas de este tratamiento es la mucositis oral, que se manifiesta como llagas y úlceras dolorosas en la boca, lo que dificulta la alimentación y aumenta el riesgo de infección.

El objetivo es comparar la eficacia de dos intervenciones para prevenir y tratar la mucositis oral: la fotobiomodulación (terapia con láser de baja potencia) y la aplicación tópica de miel. Queremos comparar cuál de estas dos técnicas es mejor para disminuir la severidad de la mucositis y el dolor.

3. ¿En qué consiste su participación?

Si participa, será asignado al azar a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo A (fotobiomodulación): Le tratará con un láser de baja potencia en el interior de la boca. Este proceso es indoloro y lo realizará personal de enfermería capacitado. Las sesiones se llevarán a cabo todos los días desde el comienzo de la quimioterapia hasta que se resuelva la mucositis en caso de que se produzca.

- Grupo B (Miel): Se le proporcionará miel de grado médico para aplicarse de manera tópica dentro de su boca, realizando enjuagues repetidos en el día, según lo indique el equipo de enfermería.

Además, durante el tiempo que estará hospitalizado, el equipo investigador:

- Inspeccionará su boca a diario para valorar la presencia y el grado de mucositis según escala estandarizada de la OMS.
- Le preguntará que califique su dolor del 0 al 10.
- Anotará la medicación para el dolor que precise, si precisa nutrición por vena (nutrición parenteral).

Su participación en el estudio comprenderá desde el inicio del acondicionamiento hasta el alta de la unidad de trasplante.

4. Riesgos y molestias

La participación en este estudio no implica riesgos adicionales a los inherentes a su proceso de trasplante. Las intervenciones analizadas son seguras:

- La fotobiomodulación es una terapia no invasiva y no se han informado efectos adversos significativos.
- El uso de la miel suele ser segura, pero se excluye a alérgicos a productos de abeja o diabéticos mal controlados.

Las molestias de la participación son leves y corresponden al tiempo de las aplicaciones y evaluaciones diarias de su boca.

5. Beneficios de participar

Puede que obtenga un beneficio por participar, puesto que las dos intervenciones han mostrado un potencial para disminuir la gravedad de la mucositis oral. Pero no le podemos asegurar este beneficio. La información adquirida en esta investigación beneficiará el cuidado de futuros pacientes que pasen por este mismo procedimiento, ya que facilitará el empleo del mejor tratamiento para controlar esta complicación.

6. Confidencialidad de los datos

Toda la información recopilada en el estudio será tratada de manera confidencial. Se le asignará un código para que su nombre no figure en ninguna base de datos del estudio.

Los resultados siempre se mostrarán de manera agrupada y anónima en publicaciones científicas o congresos, salvaguardando su identidad en todo momento, en cumplimiento de lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 (RGPD), relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

7. Carácter voluntario de la participación

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede negarse o retirarse del estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. Su decisión no cambiará la atención médica que recibe ni cómo trabaja el equipo de atención médica con usted.

8. Contacto

Si tiene alguna duda sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el investigador principal:

[Nombre completo]

[Cargo]

[Email de contacto]

[Número de teléfono]

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Yo, D./D^a.

....., con

DNI

- Declaro que he leído y comprendido la Hoja de Información al Paciente que se me ha entregado.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido respondidas satisfactoriamente.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que ello repercuta en mi atención médica.
- Doy mi consentimiento para participar en el estudio.

En, a de de 20.....

Firma del paciente/participante

Firma del investigador que obtiene el consentimiento

(Nombre y apellidos:)