

Hospital “Dr. Rodolfo Rossi”. La Plata. Provincia Buenos Aires. República Argentina

## **SOBRE EL USO DE HELADOS EN LA PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS CITOTÓXICA ASOCIADA A LA QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA**

Milagros de Luca<sup>1α</sup>, Marianella Albanesi<sup>1β</sup>, Eugenia Barra<sup>1ζ</sup>, Alejandra Baleani<sup>1δ</sup>, Agustina Valenzuela<sup>1ε</sup>, María Eugenia Iribarne<sup>1φ</sup>, María Rose Cash Rasch<sup>1γ</sup>, Patricia Ruscitti<sup>1η</sup>.

### **RESUMEN**

**Introducción:** El acondicionamiento con altas dosis de Melfalán<sup>®</sup> seguido de trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) autólogo es el estándar de tratamiento del mieloma múltiple (MM). La mucositis citotóxica oral (MO) suele ser una complicación frecuente de la quimioterapia (QTP) de acondicionamiento: hasta el 70 % de los pacientes sujetos a QTP de acondicionamiento desarrolla MO. El consumo de helados durante la etapa de acondicionamiento podría ser efectivo en la prevención de la MO. **Objetivo:** Describir la efectividad del consumo de helados en la prevención de la MO durante el acondicionamiento mieloablatoivo del MM. **Locación del estudio:** Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Interzonal General de Agudos “Dr. Prof. Rodolfo Rossi” (La Plata: Provincia Buenos Aires). **Diseño del estudio:** Estudio de cohorte. **Serie de estudio:** Nueve pacientes (*Hombres:* 77.8 %; *Edad promedio:* 56.0 ± 7.0 años) diagnosticados y tratados por MM entre Octubre del 2020 y Enero del 2023 (ambos inclusive). **Métodos:** Los pacientes fueron instruidos en el consumo de helados de agua comerciales antes, durante y después de la infusión con altas dosis de Melfalán<sup>®</sup>. Se registraron la incidencia de MO, la duración (como los días transcurridos entre la aparición y la resolución de la MO) de la MO, y la gravedad (Grados OMS: 0 – 4) de la MO. **Resultados:** La MO se presentó en 5 (55.6 %) de los pacientes estudiados (En ausencia de la intervención: 59.0 – 97.0 %). La duración promedio de la MO fue de 12.0 ± 2.7 [Rango: 5 – 16] días (En ausencia de

---

<sup>1</sup> Licenciada en Nutrición.

<sup>α</sup> ORCID: <http://0009-0002-7118-2932>.

<sup>β</sup> ORCID: <http://0009-0006-2122-3918>.

<sup>ζ</sup> ORCID: <http://0009-0003-2855-6748>.

<sup>ε</sup> ORCID: <http://0009-0009-8695-8941>.

<sup>δ</sup> ORCID: <http://0009-0007-1959-5920>.

<sup>φ</sup> ORCID: <http://0009-0000-4094-7678>.

<sup>γ</sup> ORCID: <http://0009-0005-8357-6287>.

<sup>η</sup> ORCID: <http://0009-0005-2004-9412>.

Recibido: 7 de Febrero del 2024.

Aceptado: 10 de Marzo del 2024.

**María Rose Cash Rasch.** Servicio de Alimentación. Hospital Interzonal General de Agudos “Dr. Pr. Rodolfo Rossi”. La Plata. Provincia Buenos Aires. República Argentina.

Correo electrónico: [mariarosecash@gmail.com](mailto:mariarosecash@gmail.com).

intervención:  $6.5 \pm 6.1$  días). La gravedad de la MO fue como sigue: *Grado 1*: 40.0 %; *Grado 2*: 0.0 %; *Grado 3*: 20.0 %; y *Grado 4*: 40.0 %; respectivamente. La mediana de la gravedad de la MO fue de 2 (En ausencia de intervención: 2.5). **Conclusiones:** Es plausible que el consumo de helados durante la QTP mieloablative del MM resulte en la reducción de la incidencia de la MO, pero sin que produzca cambios en la duración de la misma, ni en la gravedad. El (“pequeño”) tamaño de la serie de estudio, y el diseño del estudio, no hacen posible otras inferencias. *De Luca M, Albanesi M, Barra E, Baleani A, Valenzuela A, Iribarne ME, Cash Rasch MR, Ruscitti P. Sobre el uso de helados en la prevención de la mucositis citotóxica asociada a la quimioterapia mieloablative. RCAN 2024;34(1):134-142. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Mieloma múltiple / Quimioterapia mieloablative / Mucositis / Helados.*

## INTRODUCCIÓN

El acondicionamiento con Melfalán®<sup>©</sup> seguido del trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) autólogo es actualmente el tratamiento estándar para los pacientes con mieloma múltiple (MM).<sup>1-2</sup> Como consecuencia de las altas dosis empleadas del citostático, hasta el 70 % de los pacientes desarrollan mucositis oral (MO).<sup>3-5</sup>

La MO se caracteriza por la aparición de reacciones inflamatorias y ulcerativas en la cavidad oral que son producidas por los efectos citotóxicos de la quimioterapia (QTP) mieloablative sobre las células epiteliales que recubren la mucosa.<sup>6-7</sup> La MO suele dificultar la capacidad del paciente de sostener el estado nutricional mediante la ingestión oral de alimentos, lo que se trasladaría a riesgo elevado de desnutrición, inmunodepresión e infecciones oportunistas, uso de analgésicos y antiinflamatorios, y, en los casos graves, hidratación | nutrición por vía parenteral, prolongación de la hospitalización, e incrementos de los costos de las prestaciones médicas.<sup>8-9</sup>

La prevención primero, y el tratamiento y control después, de las lesiones orales propias de la MO son cruciales en la elaboración de pronósticos sobre la respuesta terapéutica del paciente, puesto que la aparición y perpetuación de lesiones graves

pueden conducir a la interrupción temporal | permanente del tratamiento antitumoral, y comprometer así el control de la enfermedad neoplásica subyacente.<sup>10-11</sup> Luego, toda intervención que incremente la efectividad terapéutica de la citorreducción tumoral siempre será bienvenida.

Se ha documentado que el consumo de alimentos fríos (como los cubitos de hielo)\* puede ser beneficiosa en la prevención de la MO incidente en pacientes con MM que reciben QTP mieloablative con Melfalán®<sup>©</sup> durante el acondicionamiento previo al TCMH autólogo.<sup>12-13</sup> Otros atractivos del consumo de alimentos fríos durante la fase de acondicionamiento serían la seguridad, el bajo número de efectos secundarios, la ubicuidad, disponibilidad y aceptación de los alimentos a administrar, y el bajo costo.<sup>14-15</sup>

Los helados pudieran convertirse en una alternativa terapéutica atractiva de la MO durante el acondicionamiento mieloablative, sobre todo por una mayor aceptabilidad y tolerancia por la parte de los pacientes.<sup>14</sup> En virtud de todo lo dicho anteriormente, se ha completado este estudio de cohorte que se propuso como objetivo

---

\* En la literatura consultada el uso de helados en la prevención de la MO secundaria a la QTP se reconoce como “crioterapia”. El término “crioterapia” también se ha empleado para denominar la excéresis de lesiones cutáneas mediante la aplicación de nitrógeno líquido.

examinar la efectividad del consumo de helados durante la etapa de acondicionamiento mieloablato del MM en la incidencia de la MO, la duración de la misma, y la gravedad.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Locación del estudio:** Unidad de Trasplante del Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) “Dr. Pr. Rodolfo Rossi” de la ciudad de La Plata, Provincia de Buenos Aires (República Argentina). La Unidad hospitalaria de Trasplantes ha ejecutado 714 trasplantes de células madres desde su inauguración en el año 1993 para una tasa anual de 23 trasplantes.

**Diseño de estudio:** Estudio de cohorte. Fueron elegibles para ser incluidos en la cohorte los pacientes con MM que fueron sujetos de acondicionamiento mieloablato con Melfalán® en altas dosis como paso previo al TCMH entre Octubre del 2020 y Enero del 2023 (ambos inclusive). De cada uno de los pacientes incluidos eventualmente en la cohorte se obtuvieron el sexo (Masculino vs. Femenino) y la edad (como años de vida vividos). Por consiguiente, se excluyeron aquellos pacientes con contraindicaciones para el uso de la vía oral y/o con estado cognitivo alterado que les impedía cumplir las indicaciones dietoterapéuticas y/no completaron los procedimientos prescritos en la ruta de tratamiento.

**Intervenciones dietoterapéuticas:** Los pacientes participantes en la cohorte fueron instruidos en el consumo de helados antes, durante y después de la infusión del quimioterápico. Brevemente, el paciente fue educado en que se colocara en la boca la porción de consumo del helado 10 minutos antes del inicio de la sesión de acondicionamiento mieloablato, y que lo moviera continuamente dentro de la boca, de forma tal de enfriar las encías, el paladar, la lengua, y la parte interna de las mejillas de

forma uniforme, hasta 10 minutos después de la conclusión de la sesión de acondicionamiento. A cada uno de los pacientes se le entregó un instructivo como recordatorio y ayuda visual. Los investigadores se aseguraron de que los pacientes comprendieran las instrucciones contenidas en el instructivo entregado, y que cumplieran las indicaciones hechas.

**Evaluación de la mucositis oral:** La presencia, y las características, de la MO se evaluaron mediante la escala de toxicidad oral propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tal y como se muestra en la Tabla 1, de acuerdo con esta escala, la MO se caracteriza mediante 5 categorías. La duración de la MO se calculó como los días transcurridos desde la presentación de la misma hasta la resolución. La duración y gravedad de la MO fue evaluada diariamente por el médico de asistencia del paciente.

Tabla 1. Escala de toxicidad oral empleada en el presente trabajo.

Grado	Descripción
0	Ausencia de evidencias
1	Dolor oral acompañado (o no) de eritema, sin ulceración
2	Eritema + Ulceración El paciente puede tragar sólidos
3	Eritema + Ulceración El paciente NO puede tragar sólidos
4	Eritema + Ulceración El paciente NO puede tragar ni alimentarse

Fuente: World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization: WHO Offset Publication number 48. Geneva: 1979.

***Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:***

Los datos clínicos, sanitarios y nutricionales de los pacientes tratados fueron asentados en los registros previstos por el diseño experimental, e ingresados en una hoja de cálculo electrónica desarrollada sobre Excel para Office de Windows (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos). De acuerdo con el tipo de la variable, los datos se redujeron ulteriormente hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes).

Los estadígrafos calculados se asumieron como los indicadores de resultados del tratamiento dietoterapéutico administrado, y se contrastaron con los parámetros derivados de meta-análisis de ensayos clínicos mediante *tests* apropiados.<sup>16</sup> En las distintas instancias de análisis se empleó un nivel de ocurrencia < 5 % para denotar los contrastes como significativos.

***Consideraciones éticas:*** El protocolo del ensayo clínico reseñado en este estudio fue presentado y discutido ante, y aprobado por, el Comité de Ética en Investigación del HIGA “Dr. Pr. Rodolfo Rossi”, y registrado ante el Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires bajo el número 81/2022 ACTA-2022-35442414-GDEBA-CECMSALGP.

El estudio clínico completado cumplió con las previsiones de la Ley 15.462 de la Provincia de Buenos Aires, la Resolución Nacional 1.480//11, la Ley Nacional 26.529 (y su modificación por la Ley 27.642), la Ley Nacional 25.326, y las demás normas reglamentarias y complementarias relativas a la realización de investigaciones biomédicas con seres humanos. El estudio clínico también consideró los lineamientos éticos internacionales aplicables en esta materia.

En todo momento se aseguró la discreción y confidencialidad y el anonimato en la custodia y tratamiento de los datos obtenidos de los pacientes participantes.

**RESULTADOS**

El estudio clínico completado contó con la participación de 9. Predominaron los hombres sobre las mujeres: *Hombres*: 77.8 % vs. *Mujeres*: 22.2 %. La edad promedio fue de  $56.0 \pm 7.0$  años.

La MO se presentó en 5 (55.6 %) de los enfermos estudiados. La duración promedio de la MO fue de  $12.0 \pm 2.7$  [Rango: 5 – 16] días. La gravedad de la MO fue como sigue: *Grado 1*: 40.0 %; *Grado 2*: 0.0 %; *Grado 3*: 20.0 %; y *Grado 4*: 40.0 %; respectivamente. La mediana de la gravedad de la MO fue de 2.

La Tabla 2 muestra los resultados del ensayo clínico completado en los pacientes participantes. La intervención con helados no trajo cambios en la duración de la MO, independientemente del criterio diagnóstico empleado: *Presente estudio*:  $12.0 \pm 2.7$  días vs. *Meta propuesta*: Días de tratamiento con opioides:  $3.4 \pm 5.3$  días ( $\Delta = +8.6$  días;  $p > 0.05$ ); Días de suspensión de la vía oral + Nutrición parenteral central:  $5.0 \pm 4.6$  días ( $\Delta = +7.0$  días;  $p > 0.05$ ); respectivamente.

La intervención con helados tampoco disminuyó la gravedad de la MO: *Presente estudio*: Puntaje: 2.0 vs. *Meta propuesta*: Puntaje  $\leq 2.0$  ( $p > 0.05$ ).

De la misma manera, la intervención con helados no significó una menor incidencia de MO: *Presente estudio*: 55.6 % de los pacientes sujetos de QTP vs. *Meta propuesta*: < 55.0 % de los enfermos ( $p > 0.05$ ). Tampoco la intervención con helados resultó en un menor número de pacientes que refirieron síntomas graves de MO: *Presente estudio*: 33.3 % vs. *Meta propuesta*:  $15.8 \pm 13.3$  % ( $p > 0.05$ ).

Tabla 2. Hallazgos de la intervención con helados completada en el presente estudio con los pacientes sujetos de quimioterapia mieloablativa. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Característica	Hallazgos <sup>a</sup>	En ausencia de hieloterapia <sup>b</sup>	En presencia de hieloterapia <sup>b</sup>
Duración de la mucositis, días	12.0 ± 2.7 <sup>φ</sup>	5.7 ± 8.2 <sup>¶</sup>	3.4 ± 5.3 <sup>¶</sup>
Duración de la mucositis <sup>§</sup>	---	7.2 ± 5.1	5.0 ± 4.6
Gravedad de la mucositis <sup>¥</sup>	2.0	> 2.5	≤ 2.0
Incidencia de la mucositis <sup>ϕ</sup>	55.6 %	59.0 – 99.7 %	< 55.0 %
Incidencia de la mucositis <sup>Ω</sup>	33.3 %	42.7 ± 24.5 %	15.8 ± 13.3 %

<sup>a</sup> Estimados obtenidos a la conclusión del presente trabajo.

<sup>b</sup> Estimados extraídos de la literatura internacional consultada.

<sup>φ</sup> La duración de la mucositis oral se estimó de los días transcurridos entre la incidencia de la misma hasta la resolución de las lesiones.

<sup>¶</sup> La duración de la mucositis oral se estimó de los días de tratamiento con opioides para la paliación del dolor.

<sup>§</sup> La duración de la mucositis oral se estimó de los días de suspensión de la vía oral + días de administración de la nutrición parenteral central.

<sup>¥</sup> Establecida de la mediana de la escala de toxicidad oral.

<sup>ϕ</sup> Mucositis de cualquier gravedad.

<sup>Ω</sup> Diagnóstico de mucositis limitado a las formas graves.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie:

## DISCUSIÓN

El presente estudio ha mostrado los resultados del consumo de helados durante la etapa de QTP mieloablativa como tratamiento preventivo de la MO. El consumo no afectó ni la duración, ni la gravedad, ni la incidencia de la MO: los hallazgos obtenidos en el presente estudio fueron comparables a los reportados en la literatura internacional en ausencia de intervenciones dietoterapéuticas que prescriben el consumo de alimentos fríos (como los cubitos de hielo) para “enfriar” la mucosa orobucal.

Se tienen varios estudios sobre la efectividad de la “hieloterapia” como terapia coadyuvante de la MO. A la conclusión de un ensayo controlado aleatorizado, Baysal *et al.* (2021)<sup>17</sup> no encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia, la gravedad y la duración de MO respecto del

cuidado bucal estándar durante la etapa de la quimioterapia mieloablativa. Por su parte, Jasiński *et al.* (2021)<sup>18</sup> encontraron una menor incidencia de la MO entre los pacientes en los que se usó la “hieloterapia” durante la etapa de la QT mieloablativa.

Desde la publicación en el año 2015 de la revisión sistemática de la *Cochrane Database*,<sup>16</sup> han aparecido otras que han actualizado las conclusiones expuestas en aquel momento. Alsulami y Shaheed (2022)<sup>19</sup> completaron una revisión sistemática que respalda la efectividad de la “hieloterapia” en el tratamiento de la MO como parte de la fase de acondicionamiento con Melfalán®© antes de la realización del TCMH autólogo, si bien estos autores destacaron la heterogeneidad de los ensayos utilizados. Correa *et al.* (2020)<sup>20</sup> también apoyaron el uso de la “hieloterapia” para la prevención de la MO en pacientes sujetos de TCMH autólogo en los que se usan

protocolos de acondicionamiento tanto con Melfalán®© como con 5-fluorouracilo. Igualmente, Chen *et al.* (2017)<sup>21</sup> encontraron después del completamiento de una revisión sistemática que tanto la incidencia como la gravedad de la MO (evaluada con la escala de la OMS) resultaron ser significativamente menores en el grupo tratada con “hieloterapia”. La duración de la MO y el uso de narcóticos parenterales también se redujeron significativamente tras el uso de la “hieloterapia”.<sup>21</sup>

Al-Rudayni *et al.* (2021)<sup>22</sup> reportaron, tras el completamiento de una revisión sistemática + meta-análisis de 14 ensayos clínicos que reunieron 1,577 pacientes, que los sujetos tratados con “hieloterapia” mostraron un menor riesgo de desarrollar una MO independientemente del grado de la misma. La “hieloterapia” redujo por igual la incidencia de MO en pacientes sujetos tanto de trasplante de médula ósea como de QT.<sup>22</sup>

Finalmente, Johansson *et al.* (2019)<sup>23</sup> condujeron un ensayo clínico abierto a fin de evaluar la no-inferioridad de la duración (2 horas vs. 7 horas de administración) de la “hieloterapia” en el tratamiento de la MO incidente durante el TCMH autólogo. No se observaron diferencias significativas en la proporción de sujetos con MO grado 3 – 4 (según la OMS) en cada rama de tratamiento.<sup>23</sup> Los autores concluyeron que la administración de 2 horas de “hieloterapia” es tan efectiva como el tratamiento durante 7 horas.<sup>23</sup>

## CONCLUSIONES

En el momento actual, la “hieloterapia” no modificó la incidencia, ni la duración ni la gravedad de la MO incidente durante la fase de QT mieloablativa previa al TCMH en los pacientes afectados por MM.

## Limitaciones del estudio

El diseño experimental limitó la participación a aquellos pacientes en los que se completaron los procedimientos clínicos y dietoterapéuticos contemplados en el protocolo de acondicionamiento mieloablativo previo a la realización del TCMH. En virtud de tal, el presente estudio debe ser tenido como un ensayo de factibilidad de la implementación de la dietoterapia con helados en la práctica de la Unidad hospitalaria de Trasplantes.

## Futuras extensiones

Futuras investigaciones sobre la efectividad del consumo de helados durante el acondicionamiento mieloablativo del MM previo a la realización del TCMH deben conducirse bajo el principio de “*Intention-to-Treat*” a fin de reunir información cualitativamente superior sobre la intervención dietoterapéutica propuesta.

## CONTRIBUCIONES DE LAS AUTORAS

Las autoras participaron a partes iguales en el diseño y ejecución de la presente investigación; la recolección y el procesamiento estadístico-matemático de los datos, el análisis de los resultados, y la redacción del presente artículo.

## SUMMARY

**Rationale:** Conditioning with high doses of Melfalán®© (200 mg.m<sup>-2</sup> of body surface area) followed by autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is the standard treatment of multiple myeloma (MM). Oral cytotoxic mucositis (OM) is usually a frequent complication of conditioning chemotherapy (CT): up to 70 % of the patients subjected to conditioning CT develops OM. Consumption of ice creams during the conditioning stage might be effective in the prevention of OM. **Objective:**

To describe the effectiveness of the consumption of ice creams in the prevention of OM during the myeloablative conditioning of MM. **Study location:** Unit of Bone Marrow Transplant of the “Dr. Prof. Rodolfo Rossi” Hospital Interzonal General de Agudos (La Plata: Province of Buenos Aires). **Study design:** Cohort study. **Study serie:** Nine patients (Males: 77.8 %; Average age: 56.0 ± 7.0 years) diagnosed with and treated for MM between October 2020 and January 2023 (both included). **Methods:** Patients were instructed on the consumption of commercial water-made ice creams before, during and after infusion with high doses of Melfalan®. OM incidence, duration (as the number of days elapsed between onset and resolution of OM), and severity (WHO grades: 1 – 4) were recorded. **Results:** OM presented in 5 (55.6 %) of the studied patients (In the absence of intervention: 59.0 – 97.0 %). OM average duration was 12.0 ± 2.7 [Range: 5 – 16] days. OM severity was as follows: Grade 1: 40.0 %; Grade 2: 0.0 %; Grade 3: 20.0 %; and Grade 4: 40.0 %; respectively. OM median severity was 2 (In the absence of intervention: 2.5). **Conclusions:** It is plausible consumption of ice creams during myeloablative CT of MM to result in the reduction of OM incidence, but without changes in its duration, neither its severity. The (“small”) size of the study serie, and the design of the study, do not allow further inferences. **De Luca M, Albanesi M, Barra E, Baleani A, Valenzuela A, Iribarne E, Cash Rasch MR, Ruscitti P.** On the use of ice creams on the prevention of cytotoxic mucositis associated with myeloablative chemotherapy. *RCAN* 2024;34(1): 134-142. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings:* Multiple Myeloma / Myeloablative chemotherapy / Mucositis / Ice creams.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devarakonda S, Efebera Y, Sharma, N. Role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Cancers* 2021;13(4): 863. Disponible en: <http://doi:10.3390/cancers13040863>.

Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.

2. Poczta A, Rogalska A, Marczak A. Treatment of multiple myeloma and the role of Melphalan in the era of modern therapies- Current research and clinical approaches. *J Clin Med* 2021;10(9):1841. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm10091841>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
3. Del Estal Jiménez J, Vuelta Arce M, Talarn Forcadell C, Sanjuán Belda A, Canadell Vilarrasa L. Complicaciones gastrointestinales asociadas a quimioterapia de acondicionamiento para trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple. *Rev OFIL* 2024;34(1):53-8. Disponible en: <http://dxdoiorg/104321/S1699-714X2024000100010>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
4. Campos MIDAC, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014;2:337-40.
5. Fleming S, Harrison SJ, Blombery P, Joyce T, Stokes K, Seymour JF; *et al.* The choice of multiple myeloma induction therapy affects the frequency and severity of oral mucositis after melphalan-based autologous stem cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2014;14:291-6.
6. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, Krishna SG, Kiwan E, Syed N; *et al.* Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: Incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38:501-6.
7. Sarmiento VA, Curi DSC, dos Santos TDD, de Rezende RP, Lins-Kusterer L, Leite-Ribeiro P. Oral mucositis in patients with hematologic malignancies

- undergoing chemotherapy. *SN Compr Clin Med* 2021;3:2149-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42399-021-01000-4>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
8. Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol* 2003;30:76-83.
  9. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hagan WJ, Patnaik MS; *et al.* The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: A systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:605-16.
  10. McCann S, Schwenkglens M, Bacon P, Einsele H, D'addio A, Maertens J; *et al.* The Prospective Oral Mucositis audit: Relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:141-7.
  11. Berger K, Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Strobach D, Ostermann H. Epidemiology, patient adherence, and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2020;28:3113-23.
  12. Oku S, Futatsuki T, Imamura Y, Hikita H, Inada A, Mizutani S; *et al.* Protective effect of cryotherapy against oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients using melphalan-based conditioning. *Support Care Cancer* 2023;31(9):521. Disponible en: <http://doi:10.1007/s00520-023-07989-9>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
  13. Park SH, Han SH. Effect of oral cryotherapy for reducing oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Korean J Adult Nursing* 2023;30:362-75.
  14. Soliman HMM. The effect of cryotherapy on chemotherapy induced oral mucositis in Egyptian cancer patients: A randomized controlled trial. *J Nurs Educ Pract* 2019;9:63-74.
  15. Novianti Y, Dewi TS. Effectiveness of sucking ice cubes to prevent and reduce the severity of oral mucositis. *Makassar Dental Journal* 2023;12:236-41.
  16. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD011552. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD011552.pub2>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
  17. Baysal E, Sari D, Vural F, Çağırğan S, Saydam G, Töbü M; *et al.* The effect of cryotherapy on the prevention of oral mucositis and on the oral pH value in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Semin Oncol Nurs* 2021;37(3):151146. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151146>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
  18. Jasiński M, Maciejewska M, Brodziak A, Górka M, Skwierawska K, Jędrzejczak WW; *et al.* Ice-cream used as cryotherapy during high-dose melphalan conditioning reduces oral mucositis after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep* 2021;11(1):22507. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41598-021-02002-x>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.

19. Alsulami FJ, Shaheed SU. Oral cryotherapy for management of chemotherapy-induced oral mucositis in haematopoietic cell transplantation: A systematic review. *BMC Cancer* 2022;22: 442. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09539-8>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
20. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi CL, Mori T; *et al.* Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2020; 28:2449-56.
21. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:116-20.
22. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis associated with cancer chemotherapy: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Curr Oncol* 2021;28(4):2852-67. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/curroncol28040250>. Fecha de última visita: 27 de Noviembre del 2023.
23. Johansson JE, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist UH, Hasséus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1482-8.