



Facultad de Odontología

Escuela de Graduados

Programa de Especialización en Patología Oral y Maxilofacial

**“USO DE FITOTERAPIA EN EL MANEJO DE MUCOSITIS ORAL EN
PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS MALIGNAS DE CABEZA Y
CUELLO, GENERADA POR RADIOTERAPIA Y/O QUIMIOTERAPIA”.**

Trabajo de investigación para optar al Título de Especialista en Patología Oral y Maxilofacial

Residente: Dr. Alfonso Martínez Sagredo.

Docente Guía: Dr. Rolando Morales Espinosa

Valparaíso – Chile

2024

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi amor y gratitud a Dios por haberme otorgado la oportunidad de llegar hasta aquí con salud física y mental, permitiendo que las preocupaciones de la vida y los estudios no me abrumaran por completo. En los momentos en que sentía que no podía más, su presencia me dio la fuerza para seguir adelante.

También quiero agradecer a mis padres, quienes han brindado un apoyo inquebrantable para alcanzar mis metas personales y académicas. Su afecto siempre me ha motivado a perseguir mis objetivos y a no rendirme ante los desafíos.

Sin lugar a dudas, debo mencionar a mi esposa, Geraldine Ramos Palma, quien con su amor y consejos me ha permitido encontrar respuestas y tranquilidad en los momentos más complejos.

A mis hermanos y sobrinos quienes en más de una ocasión me escucharon y tranquilizaron, a mis suegros, quienes le brindan amor y seguridad a mi pequeña hija Bruna. Ella es la razón por la cual pongo todo mi corazón y dedicación en esta especialidad, que, por cierto, es una de las mejores decisiones que he tomado, el ser patólogo oral en la Universidad de Valparaíso.

Quiero expresar mi agradecimiento a mis profesores, quienes han sido y continúan siendo una gran inspiración para mí. No puedo olvidar a mi tutor, Rolando Morales Espinosa, quien no solo me ayudó con este trabajo plasmado en páginas, sino que también me brindó consejos durante toda la especialidad, proporcionando el conocimiento y la confianza necesarios para enfrentar los desafíos propios de un postgrado. Además, agradezco a mis profesores, en especial al Dr Rodrigo Fuentes y Dr Richard Ahumada por no solo impartir el conocimiento, lo que hace un buen docente, sino también por brindarme palabras de ánimo y apoyo en más de una ocasión, lo cual los convierte además en excelentes personas, muchas gracias.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
2.-MARCO TEORICO	
2.1.-Neoplasias malignas de cabeza y cuello.....	2
2.2.-Epidemiología y generalidades.	2
2.3.- Patogénesis.....	3
2.4.- Diagnóstico y evaluación	4
2.5.- Evaluación de estadificación.....	5
2.6.- Tratamiento	6
2.6.1.- Principios generales de la cirugía.....	6
2.6.2.-Principios generales de la Radioterapia (RT).....	7
2.6.3.- Terapia sistémica.....	8
3.-Mucositis oral	10
3.1.-Epidemiología.....	10
3.2.-Patogénesis	11
3.3.-Etapas biológicas	12
3.4.-Signos y síntomas asociados a MO en RT y QT.....	14
3.5.-Diagnóstico y Estratificación.....	15
3.6.- Prevención y tratamiento de la MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de QT y RT.....	17
4.-Fitoterapia.....	20
4.1.- Uso de las plantas medicinales en la medicina.....	22

4.2.- Utilización de la fitoterapia en la medicina tradicional en el tratamiento de heridas y úlceras.....	23
4.3.-Toxicidad relacionada con plantas medicinales.....	25
4.4.- Usos, origen y desarrollo de los medicamentos en base a plantas medicinales en Chile.....	26
5.-Metodología	27
5.1.-Pregunta.....	27
5.2- Objetivos general	27
5.3 Objetivos específicos.....	27
5.4.- Metodología.....	27
5.4.1.- Tipo de estudio	27
5.4.2.- Tipos de estudio	27
5.5.- Protocolo y registro.	28
5.6.- Estrategia PRISMA, para Scoping Review.....	28
5.7.- Criterios de elegibilidad.....	28
5.7.1.- Criterios de inclusión	28
5.7.2- Criterios de exclusión.....	28
5.8.- Fuentes de información.....	28
5.9.- Estrategias de búsqueda.....	29
5.10- Selección de estudios.....	29
5.11.- Extracción de datos.....	29
5.12.- Selección de los estudios.....	29
5.13.-Síntesis de resultados.....	29

Figura 1. Diagrama de flujo según criterios Scoping Review.....30

6.- Resultados.....31

6.1- Estudios en plantas y derivados, utilizadas en el tratamiento y prevención de la MO en paciente con neoplasia malignas de cabeza y cuello que recibieron (RT y/o QT).....33

6.2.- Medicina tradicional China (MTCH).....34

6.3.- Manzanilla (*Matricaria recutita/ chamomilla*).....35

6.4.-Aloe vera (*Aloe barbadensis*).....37

6.5.-Miel y sus derivados.....39

6.6.-Cúrcuma.....41

6.7.-Hangeshashinto.....43

6.8.-Melaza de Mora negra44

6.9.-SAMITAL45

6.10.-Infusion de plantas (Faringel)46

6.11.-Zataria multiflora Boiss (ZMB)47

6.12.-Llantén mayor (*Plantago mayor L*)48

6.13 Poliherbal y Zinc.....49

6.14.-*Caléndula officinalis*50

Resultados en Tablas:

Tabla IV Evaluación de la eficacia de enjuague de MTCH en el tratamiento de MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT.....34

Tabla V Ensayos clínicos sobre la eficacia del gel de Manzanilla sobre la MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT.....36

Tabla VI Artículos en orden cronológico de publicación: Experimento con animales, grupos de estudio, intervención, duración del experimento y resultados de la acción de la Manzanilla sobre la MO en hámster hembra al utilizar 5-Fluorouracilo.....32

Tabla VII Ensayos clínicos sobre la eficacia de la solución de Aloe Vera sobre la MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT.....37

Tabla VIII Se presentan los ensayos clínicos en los cuales se investigó el impacto de enjuagues de miel y sus derivados sobre la MO en pacientes NMCC que están recibiendo tratamiento de RT y/o QT.....40

Tabla IX Representan los ensayos clínicos en los cuales se investiga el efecto de uso de cápsulas de Curcumina nanomicelle en personas con NMCC que presenta MO, inducida por de RT y/o QT.....41

Tabla X Se detallan los ensayos clínicos en animales donde se aplicó Cúrcuma longa sobre la Mucosa Oral en Hámster dorado sirio machos, sometidos a tratamiento con 5-Fluorouracilo.....41

Tabla XI Se describen los ensayos clínicos en animales en los cuales se empleó Hangeshashinto en la dieta en Hámster dorado sirio hembras que presentan MO que están bajo tratamiento de RT sobre la mucosa oral.....43

Tabla N°.XII Se detallan los ensayos clínicos en personas que han empleado Melaza de Mora Negra sobre la Mucosa Oral en pacientes con NMCC que presentan MO y están recibiendo tratamiento de RT.....44

Tabla N°.XIII Se presentan los ensayos clínicos en los que se evaluó el efecto de SAMITAL sobre la MO de individuos con NMCC que recibieron tratamiento de RT/QT.....45

Tabla N°.XIV Se describen los ensayos clínicos en personas que utilizaron la infusión de plantas (Faringel) sobre la MO en pacientes con NMCC que están recibiendo tratamiento de Radioterapia RT y/o QT.....46

Tabla XV Se describen los ensayos clínicos en personas que utilizaron extracto de enjuague de Zataria multiflora sobre la MO de pacientes con NMCC que están recibiendo tratamiento de QT y/o RT.....47

Tabla XVI Se detallan los ensayos clínicos en personas que utilizaron jarabe de Llantén Mayor sobre la MO de pacientes con NMCC que están recibiendo tratamiento de RT.....48

Tabla XVII Se detallan los ensayos clínicos en personas que utilizaron Zinc y polihierbal sobre la MO de pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT y utilizando la escala de medición de MO de la OMS50

Tabla XVIII Ensayos clínicos en seres humanos, que utilizaron *Caléndula officinalis* sobre la MO de pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT y/o QT se utilizó escala OMAS para medir el grado de MO.....51

Tabla N°.XIX Todos los ensayos clínicos en personas que utilizaron fitoterapia en el control de la MO en PNMCC que reciben tratamiento de QT/RT.....52

Tabla XX Todos los ensayos clínicos en animales que utilizaron fitoterapia en el control de la MO, homologando QT y/o RT.....54

7.-Discusiones55

8.-Conclusiones.....58

9.- Sugerencias.....59

10.- Resumen 60

11.- Referencias bibliográficas.....61

12.-ANEXO 1.....72

1.-Introducción

Los tratamientos antineoplásicos convencionales, ya sean de RT o QT, son reconocidos por su eficacia en inhibir el crecimiento tumoral y mejorar las perspectivas de supervivencia en pacientes con NMCC. No obstante, estos tratamientos pueden inducir efectos tóxicos en las células normales de la cavidad oral. Esta área se muestra especialmente susceptible a tales efectos adversos debido a su elevada tasa de renovación celular en la mucosa, la presencia de una microflora diversa y compleja, así como el trauma en los tejidos orales provocado durante funciones normales como la alimentación. Esta combinación de factores contribuye a la creación de un escenario clínico notablemente complejo (12).

La MO se manifiesta como la reacción aguda más frecuente, tanto en la cavidad oral como en el tracto gastrointestinal, teniendo un impacto significativo en la calidad de vida de los afectados. Ante esta realidad, es imperativo implementar una estrategia de tratamiento integral y multidisciplinario con el propósito fundamental de minimizar tanto la incidencia como la severidad de esta patología (1, 15, 16).

La incidencia de la MO varía del 40 al 100 % según factores como, el tratamiento antineoplásico empleado, el estado nutricional, la edad, la higiene bucal y el tipo de neoplasia. A pesar de su frecuencia, tanto las intervenciones profilácticas como terapéuticas de la MO son limitadas, y la mayoría de los pacientes carece de acceso a la terapia adecuada (33).

La prevención de la MO constituye un área de interés continua para la comunidad científica, Se han utilizado distintos métodos para prevenir y tratar la MO inducida por RT y/o QT, pero hasta la fecha ninguno ha demostrado ser completamente exitoso. Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de estrategias para superar la MO que sean efectivas, bien toleradas y fáciles de usar.

En la actualidad, el tratamiento de la MO se enfoca en gestionar el dolor mediante agentes farmacológicos y terapias específicas, como la radiación focalizada y técnicas como la crioterapia y la terapia láser de baja potencia. Esta última, no está ampliamente disponible, ya que no existen protocolos estandarizados en Chile (16, 21, 48, 50, 65).

En la prevención, se destaca la importancia de mantener una adecuada higiene oral, con prácticas como el cepillado frecuente y el uso de productos fluorados. Se sugiere evitar estímulos dolorosos, cuidar las prótesis dentales y abstenerse del tabaco y alcohol como medidas complementarias (16, 21,50).

Estas estrategias, tanto farmacológicas como no farmacológicas, buscan reducir la incidencia y gravedad de la MO en pacientes sometidos a tratamientos antineoplásicos en la región orofacial.

En este contexto, resulta esencial analizar los datos científicos que respalden el uso de fitoterapia como alternativa efectiva, segura y económica en la prevención y/o tratamiento de la MO.

La revisión bibliográfica tiene como objetivo identificar y analizar las plantas y sus derivados utilizados en la prevención y/o tratamiento de la MO en pacientes con NMCC que reciben RT y/o QT. Además, se explorarán asociaciones y propiedades de estas plantas relacionadas con la regeneración de los tejidos orales. Prevenir y tratar la MO inducida por RT y/o QT hará que el paciente sienta menos dolor, mejore su calidad de vida, lo que se traduce, en una mejor permanencia al tratamiento, contribuirá a reducir los tiempos, disminuir los costos de los ciclos terapéuticos y prevenir los riesgos de la suspensión del tratamiento antineoplásico, evitando la reactivación de la neoplasia y reduciendo la mortalidad en pacientes oncológicos (4, 142, 147).

2.-Marco teórico

2.1.- Neoplasias maligna de cabeza y cuello (NMCC)

Las neoplasias malignas se caracterizan por un aumento exagerado y descontrolado de la proliferación celular y una alteración del proceso de apoptosis.

Dentro del complejo panorama de las neoplasias malignas, la NMCC es el séptimo tipo más frecuente en todo el mundo (7).

En la amplia gama de NMCC, el origen de estos se puede situar en la cavidad oral, involucrando áreas específicas como los labios, encías, los dos tercios anteriores de la lengua, la mucosa bucal (ubicada en el interior de las mejillas y los labios), el piso de la boca (zona inferior de la lengua), el paladar duro y una región específica de la encía, conocida como encía retromolar (7).

Dentro del sistema faríngeo, un conducto hueco con una longitud aproximada de 12.7 centímetros, que inicia detrás de la nariz y se extiende hasta el esófago, se reconocen tres partes distintas: la nasofaringe, situada en la parte superior de la faringe, detrás de la nariz; la orofaringe, ubicada en la zona media de la faringe e incluyendo el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas; y la hipofaringe, localizada en la parte inferior de la faringe (7).

En cuanto a la laringe, un conducto corto formado por cartílago y ubicado por debajo de la faringe en el cuello, presenta una estructura anatómica crucial. Este órgano contiene las cuerdas vocales y la epiglotis, esta última desempeña un papel dinámico al moverse para cubrir la laringe durante los procesos de alimentación o ingesta de líquidos, evitando así que estos ingresen a las vías respiratorias (7, 8).

Las glándulas salivales, esenciales en la producción de saliva, se dividen en mayores (parótidas, submandibulares y sublinguales) y menores. Estas últimas se distribuyen en todas las membranas mucosas de la boca y la garganta, clasificándose según su posición anatómica, incluyendo las labiales, genianas o vestibulares, palatinas y linguales. Este sistema de clasificación permite una comprensión detallada de la anatomía y función de las glándulas salivales menores en la cavidad oral y la garganta (7, 8, 9).

2.2.-Epidemiología y generalidades

En 2016, se notificaron a nivel mundial 1.1 millones de casos nuevos y 4.1 millones de casos prevalentes de cáncer de cabeza y cuello, con alrededor de 500.000 muertes anuales. El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello constituye más del 90% de estos casos IARC GLOBOCAN (7, 10).

En los Estados Unidos, se proyectaba que en 2021 más de 68.000 hombres y mujeres, principalmente entre las edades de 50 a 60 años, recibirían diagnósticos de cánceres de cabeza y cuello. Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 5% de todos los casos, con tasas de sobrevida del 75% a 1 año y del 42% a 5 años. Las áreas afectadas abarcan la cavidad oral, glándulas salivales, oro-faringe, laringe, senos paranasales y cavidad nasal (8).

En 2012, América del Sur y América Central registraron 45.500 casos nuevos y 21.762 muertes relacionadas con NMCC, con variaciones notables entre países. En Chile, según los Registros Poblacionales de Cáncer 2003–2007, la incidencia de carcinoma oral y orofaríngeo fue de 3.2 casos nuevos por cada 100.000 hombres y 1.2 casos por cada 100.000 mujeres (7).

La incidencia global ajustada por edad (TIE) en 2012 fue de 14.3 casos nuevos por cada 100.000 hombres y 4.4 casos nuevos por cada 100.000 mujeres. Las regiones con tasas más altas en hombres fueron Melanesia (Oceanía), Europa Central y Este, Asia Sur–Central y el Caribe, con TIE de 29.3, 22.8, 21.4 y 16.8 casos nuevos por cada 100.000, respectivamente. En mujeres, las tasas más elevadas se observaron en Melanesia, Asia Sur Central, Asia Sur Este y Europa Occidental, con cifras de 17.0, 6.9, 6.1 y 5.7 casos nuevos por cada 100.000, respectivamente. El cáncer de labio y oral presentó tasas especialmente altas, con 22.9 casos nuevos por cada 100.000 en hombres y 16.0 por cada 100,000 en mujeres (7).

En Chile, se estima que ocurren entre 400 y 500 muertes anuales por carcinoma oral, equivalente a una muerte por cada 5 de cáncer de mama. A nivel mundial, el doble de casos diagnosticados al año afecta a hombres, aunque la brecha entre géneros se está reduciendo. La edad promedio al momento del diagnóstico es de aproximadamente 60 años, pero la incidencia en adultos menores de 45 años ha aumentado debido a un mayor número de cánceres de orofaríngeos asociados con serotipos oncogénicos del virus papiloma humano (VPH) 16 (7, 9).

2.3 Patogénesis

Existe una sólida conexión respaldada por evidencia entre el hábito de fumar y el desarrollo de NMCC, un determinante significativo a nivel global cuyas tasas continúan en aumento, especialmente en naciones en desarrollo (9). Asimismo, el consumo crónico excesivo de alcohol se posiciona como otro factor de riesgo independiente para el carcinoma de cabeza y cuello, específicamente en el contexto del carcinoma de células escamosas, potenciando los efectos cancerígenos asociados al tabaco (10). Se ha observado un repentino aumento en la incidencia de carcinomas orofaríngeos, fenómeno atribuido al incremento de las infecciones por el VPH (9, 10).

Entre los numerosos tipos de VPH identificados, destacan el tipo oncogénico 16 y 18 asociados con la gran mayoría de los casos, que representan más del 90% de los casos de carcinoma de células escamosas de orofaringe. La práctica del sexo oral se erige como la principal conducta de riesgo asociado con la infección por el VPH. En el caso del carcinoma nasofaríngeo, el virus de Epstein-Barr (VHB) emerge como otro agente infeccioso específicamente asociado (9, 10).

Otros factores de riesgo menos explorados, pero igualmente relevantes, incluyen la susceptibilidad genética, el reflujo laringofaríngeo, la masticación de nuez de areca (Betel), el consumo de marihuana, dietas con alto contenido de grasas animales y bajas en frutas y verduras, ciertas ocupaciones, la exposición a la contaminación del aire y la previa exposición a la radiación, entre otros (9).

El pronóstico y la sobrevida en el contexto del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello están influenciados por diversas variables. Entre ellas destacan el estadio de presentación, el sitio de afectación y compromiso anatómico importante. La sobrevida general a cinco años en etapas tempranas (I-II) suele situarse entre el 70% y el 90%, mientras que los pacientes con

enfermedad en estadios avanzados (III-IV) tienden a enfrentar un pronóstico menos favorable. En el caso del carcinoma de laringe en etapas locorregionales avanzadas, se observa que la tasa de supervivencia a cinco años se sitúa aproximadamente en el 40%. Por otro lado, en el ámbito del carcinoma de células escamosas de orofaringe, el pronóstico guarda una estrecha relación con la presencia del VPH, alcanzando tasas cercanas al 80% en casos avanzados vinculados con este virus (9, 10).

Slaughter y col. han introducido el concepto de "Cancerización de Campo" el cual se basa en la noción de que los cambios citológicos provocados por agentes carcinógenos afectan a toda la mucosa del tracto aerodigestivo superior, manteniendo así el riesgo de desarrollar múltiples carcinomas primarios. Según datos, en los tumores de la cavidad oral, la probabilidad de desarrollar un segundo tumor primario es del 4% anual, llegando hasta un 25% a los 10 años (128).

El desarrollo de tumores malignos es consecuencia de múltiples alteraciones genéticas acumulativas que deben ocurrir en cantidad y secuencia adecuadas para propiciar la progresión tumoral. Se ha establecido un modelo de progresión genética para los cánceres de cabeza y cuello, donde la cancerización se desencadena por la migración y expansión clonal de células preneoplásicas. El análisis genético de lesiones premalignas revela la recurrencia proveniente de un progenitor común, con una derivación clonal de poblaciones divergentes (128).

La cascada de alteraciones genotípicas durante la progresión al fenotipo maligno se ha intentado caracterizar para identificar predictores de comportamiento o blancos terapéuticos. Estas alteraciones genéticas involucran la **activación de protooncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales**. El gen supresor tumoral *P53* desempeña un papel crucial en la detención de la proliferación celular en presencia de daño genético; su mutación e inactivación aceleran la progresión de lesiones premalignas a carcinomas invasivos. Se ha demostrado que esta mutación específica de *p53* se asocia con un mayor riesgo de recidiva local, especialmente en los márgenes tumorales y ganglios linfáticos inicialmente considerados negativos para el cáncer, pero que, en realidad, presentan mutaciones específicas de *p53*. Esto resalta la importancia de la evaluación genética para prever el curso clínico y la posible recurrencia de los tumores de cabeza y cuello (128).

2.4 Diagnóstico y evaluación

En el ámbito del diagnóstico y evaluación, las NMCC son identificadas de manera accidental durante consultas dentales o médicas de atención primaria. Los síntomas asociados con estos tipos de carcinomas frecuentemente incluyen desde disfagia, odinofagia, otalgia, ronquera, hasta irregularidades y ulceraciones en las mucosas. Además, algunos pacientes pueden experimentar dolor en la región oral u orofaríngea, pérdida importante de peso de forma inexplicada o la presencia de una masa o tumor en la región (10).

Cuando un paciente presenta síntomas preocupantes o se identifica una lesión sospechosa, el primer paso implica un examen minucioso de cabeza y cuello. Este examen comprende una evaluación exhaustiva de la cavidad bucal y en el entorno clínico, junto con una evaluación endoscópica detallada de la nasofaringe, la orofaringe y la laringe. Como parte del examen inicial

en la cavidad oral, la necesidad de estudios adicionales, como la detección de linfonodos palpables, la evaluación se amplía para incluir imágenes transversales de la cabeza y el cuello, además de un TAC. Este enfoque integral busca obtener una comprensión completa de la extensión y naturaleza de la enfermedad, proporcionando una base sólida para la planificación del tratamiento (10).

En el proceso diagnóstico de NMCC, se considera fundamental realizar biopsias para confirmación diagnóstica o llevar a cabo aspiraciones con aguja fina (PAF) en casos de lesiones submucosas o ganglios linfáticos sospechosos. Estos métodos son altamente sensibles y específicos en el momento del descubrimiento, ofreciendo una precisión notable para establecer el diagnóstico. La PAF, en particular, se destaca por su precisión en el diagnóstico histológico inicial, evitando distorsiones anatómicas, resultados falsos positivos que podrían surgir con biopsias más invasivas y reducir drásticamente los tiempos en el diagnóstico (10, 144).

En cuanto a la evaluación patológica de las muestras de biopsia, las características que sugieren una enfermedad agresiva incluyen diferenciación deficiente, invasión linfática o perineural, metástasis en los ganglios linfáticos y extensión extraganglionar a través de la cápsula de un ganglio linfático afectado. Para mejorar el diagnóstico y tratamiento, se pueden utilizar pruebas específicas, como la identificación del ARNm del VPH E6 o E7 de alto riesgo en cánceres primarios de orofaringe, o la detección de la expresión de p16 mediante inmunohistoquímica como prueba sustituta para determinar el estado del VPH. En el caso de carcinoma nasofaríngeo, se pueden emplear pruebas de ADN plasmático para detectar el VEB, aunque la falta de estandarización de estas pruebas disminuye su confiabilidad. Para pacientes que se someterán a terapia sistémica, se pueden realizar pruebas del biomarcador PD-L1(10, 11).

2.5 Evaluación de estadificación

Después de la confirmación diagnóstica, se utilizan imágenes, principalmente PET-CT, para evaluar su extensión (estadificación) y planificar el tratamiento. Estas imágenes permiten identificar la enfermedad primaria, evaluar la afectación ganglionar y detectar posibles metástasis a distancia, siendo útiles también en la planificación de la radioterapia. Posteriormente, se emplean imágenes más detalladas, como TC o RM con contraste, para examinar a fondo la anatomía del tumor primario, eligiendo la modalidad según las necesidades específicas del paciente y del tumor (10).

En ciertos casos, como en tumores de la cavidad oral y orofaringe, se requiere tanto RM como TC. Después de recopilar la información patológica e imagenológica necesaria, se aplican los criterios de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para determinar la estadificación TNM apropiada. La octava edición de las directrices del AJCC destaca importantes actualizaciones, reconociendo el cáncer de orofaringe relacionado con el VPH como una entidad separada con resultados mejorados. Esta distinción se refleja en una estadificación TNM diferente para la enfermedad vinculada al VPH, incluyendo una reducción en la estadificación basada en el estado ganglionar en comparación con la enfermedad no vinculada al VPH (10, 145).

2.6.-Tratamiento

En el contexto de los las NMCC, se sugiere que el tratamiento se realice en un centro terciario para implementar un enfoque multidisciplinario efectivo y confiable dada la complejidad de este tipo de neoplasias. Las decisiones de tratamiento se ven afectadas por varios factores, como el sitio primario, el estadio del tumor, la histología, si es VPH positivo, el estado de salud del paciente, factores sociales, logísticos, y preferencias individuales (10). El objetivo general es equilibrar altas tasas de curación con la preservación de la función de los órganos y la minimización de la morbilidad a corto y largo plazo (10).

2.6.1.- Principios generales de la cirugía

La planificación de la resección quirúrgica se basa en la extensión del tumor, determinada por la evaluación clínica y el análisis exhaustivo de estudio imagenológico por medio de TAC, RM, PET/CT, etc. Cuando sea viable, se recomienda llevar a cabo la resección en bloque. La práctica óptima generalmente implica realizar resecciones con márgenes patológicos claros superiores a 5 mm (R0), buscando obtener un resultado funcional, estético y una mejora en la calidad de vida (10, 131).

El manejo quirúrgico de los ganglios linfáticos regionales en la cabeza y el cuello se determina según la extensión del tumor en la estadificación inicial. El tratamiento del cuello constituye una parte esencial de cualquier estrategia quirúrgica para la cabeza y el cuello y solo se puede obviar en el caso del cáncer de laringe e hipofaringe T1N0; por lo general, la resección del tumor primario se asocia con la disección del cuello ipsilateral debido al mayor riesgo de metástasis. Se debe contemplar la disección bilateral del cuello en pacientes con tumores cercanos a la línea media o que involucran áreas con drenaje linfático bilateral, como la base de la lengua. Los datos indican que, para el carcinoma oral de células escamosas en etapa temprana, la disección electiva del cuello conlleva a tasas de supervivencia general más elevadas en comparación con la disección terapéutica del cuello después de una recurrencia ganglionar (10, 131)

La reconstrucción representa un elemento clave en el tratamiento quirúrgico de las NMCC y guarda una estrecha relación con el éxito del procedimiento quirúrgico. Los cirujanos deben preservar la integridad del sitio de escisión del tumor, incluso si esto resulta en un defecto más extenso o de mayor complejidad para reconstruir. Existen diversas opciones de reconstrucción, y los estudios demuestran que la transferencia de tejido libre microvascular y los colgajos de perforadores ofrecen beneficios específicos en comparación con los colgajos pediculados tradicionales, incluyendo una menor morbilidad en el sitio donante y resultados estéticos superiores (10, 132).

Las consideraciones quirúrgicas anatómicas específicas del subsitio continúan siendo elementos cruciales en el abordaje de las NMCC en la cavidad bucal. Con frecuencia, los tumores en esta región presentan limitaciones o invasiones en el maxilar o la mandíbula, o ambas, generando un riesgo significativo de complicaciones ante el uso de QT/RT primaria. Estas complicaciones incluyen la exposición ósea, fracturas patológicas, infecciones y osteorradionecrosis (10, 134). Tras la intervención quirúrgica, la RT adyuvante, con o sin QT, se reserva para casos de enfermedad avanzada o la presencia de características patológicas desfavorables (10).

En cuanto a la planificación quirúrgica, además de las consideraciones generales, se ha integrado en la octava edición de las directrices del American Joint Commission of Cancer (AJCC) la evaluación de la profundidad de la invasión del tumor (145).

En las últimas dos décadas, se ha observado un renovado interés en la intervención quirúrgica para abordar los cánceres de orofaringe. Este interés se ha visto incrementado de manera simultánea con el aumento de enfermedades vinculadas al VPH y el desarrollo de técnicas quirúrgicas transorales mínimamente invasivas (mediante la cirugía robótica). La optimización de los enfoques quirúrgicos y sus resultados se motiva principalmente por el objetivo de evitar las toxicidades asociadas con la QT y la RT en pacientes con enfermedades curables relacionadas con el VPH (135).

En el caso de los cánceres de laringe, la cirugía inicial se limita a enfermedades tempranas (T1-T2, N0), y la RT se considera apropiada como monoterapia definitiva. La laringectomía total con reconstrucción es el método de rescate más aceptado para casos que requieren cirugía de rescate. En tumores más extensos (T3), la cirugía se reserva para situaciones de mala función o como medida de rescate, ya que la QT/RT es frecuente como terapia primaria para pacientes candidatos a la preservación de la laringe. En casos de tumores T4 voluminosos, la laringectomía total y disección del cuello y seguimiento de la RT post operatoria. (134, 135).

2.6.2.-Principios generales de la Radioterapia (RT)

La RT desempeña un papel crucial en el abordaje terapéutico de la mayoría de las NMCC, proporcionando resultados equiparables a la resección quirúrgica, especialmente en el tratamiento primario de ciertos carcinomas en etapa temprana. Aunque los datos directos comparativos entre cirugía y RT son limitados, un ensayo aleatorizado de fase 3 actualmente en curso busca arrojar luz sobre estas opciones para los cánceres de orofaringe, supraglótico e hipofaringe en etapa temprana (10).

En el contexto de la RT, se sigue una estrategia fraccionada para fines curativos, administrando dosis diarias de 1,8 a 2,0 Gy durante cinco días a la semana, acumulando una dosis total de 66 a 74 Gy. Las dosis posoperatorias suelen ser más bajas, variando de 50 a 66 Gy, especialmente en casos con características patológicas de alto riesgo (10, 24).

La RT de intensidad modulada, se destaca como la técnica más utilizada para las NMCC, esta utiliza haces giratorios de diversas formas e intensidades para adaptarse a volúmenes irregulares y minimizar el impacto en estructuras anatómicas cruciales (129).

La terapia de protones es una opción de tratamiento emergente con el potencial de mejorar aún más los resultados, especialmente en pacientes con NMCC (10).

Los protones transfieren energía al tejido a una profundidad específica mediante el fenómeno conocido como pico de Bragg. Dado que la transferencia de energía ocurre dentro de un intervalo reducido de profundidad en el tejido, se pueden inducir efectos en el tumor al mismo tiempo que se minimiza el daño en los tejidos sanos ubicados más allá del pico de Bragg (10).

La información actual sobre la terapia con haz de protones se encuentra mayormente restringida a análisis dosimétricos comparativos y estudios retrospectivos procedentes de una sola institución. Se requieren ensayos controlados aleatorios prospectivos para obtener una comprensión

exhaustiva de los riesgos y beneficios asociados con la terapia de haz de protones en comparación con la radioterapia de intensidad modulada (10).

RT y carcinomas orofaríngeos

Para los carcinomas orofaríngeos, el tratamiento estándar para tratar la enfermedad localmente avanzada había sido la aplicación de RT junto con QT.

Recientemente las patologías relacionadas con el VPH, se ha convertido en la principal causa de cáncer de orofaringe a nivel mundial y comprende el 70% de los casos (10, 131, 135).

RT y carcinomas de laringe

En el cáncer de laringe, la RT se prefiere a menudo sobre la cirugía en estadios tempranos (T1, T2) y localmente avanzados para preservar la función y calidad vocal. En el caso que el estadio sea más avanzado como T3 o T4 “temprano” se enfatiza la importancia de combinar la RT con la QT, de esta forma el platino ha seguido siendo el pilar para el tratamiento no quirúrgico definitivo con el objetivo de la preservación de la laringe en estadios avanzados (9, 10, 31, 131, 135).

2.6.3.- Terapia sistémica:

Ha experimentado cambios sustanciales en la última década, especialmente con la integración de la inmunoterapia en el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello. Actualmente, las terapias sistémicas utilizadas incluyen quimioterapia citotóxica, terapias dirigidas e inmunoterapia.

Quimioterapia (QT)

En el tratamiento de QT con cisplatino sigue siendo un estándar establecido, aunque se han explorado otras opciones como cisplatino semanal y cetuximab. A pesar de los resultados variables, los regímenes basados en cisplatino son predominantes. Además, se están realizando ensayos para evaluar la integración de la inmunoterapia en estos regímenes (10).

En la terapia de inducción, se considera la QT como una opción para prevenir la propagación microscópica y mejorar la preservación de órganos. Aunque los datos no muestran una mejora significativa en la supervivencia, se han estudiado diferentes regímenes, como docetaxel-5-fluorouracilo-cisplatino (D5FC), con resultados prometedores. En particular los pacientes tratados con este fármaco, presentaron una incidencia importante de neutropenia febril, alopecia, diarrea y leucopenia de grado 3 y 4 (10, 24, 37, 38).

Los ensayos de fase 3 a gran escala han establecido los beneficios de utilizar la quimio/radioterapia adyuvante en las NMCC con características patológicas de alto riesgo, como márgenes positivos y extensión extraganglionar. Sin embargo, el beneficio de agregar QT a la RT postoperatoria aún no está claro para pacientes con características de riesgo intermedio (T4, invasión perineural o invasión del espacio linfovascular) y actualmente se cuestiona su uso en

pacientes con extensión extranodal, para pacientes con enfermedad orofaríngea asociada al VPH (10).

Terapia adyuvante

A principios de la década de 2000, dos ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos de fase 3, cuestionaron la práctica de RT adyuvante por sí misma en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente con características patológicas de alto riesgo. Estos ensayos asignan aleatoriamente a pacientes con alto riesgo a RT adyuvante sola o RT con cisplatino concurrente (10).

A pesar de los tratamientos multimodales para las NMCC, los pacientes se enfrentan a recurrencia o metástasis, especialmente en estadios avanzados (III o IV). Entre el 50% y el 60% de los pacientes con carcinoma de células escamosas experimentan recurrencia locorregionales y la mayoría de estos no son adecuadas para cirugía o RT, limitando las opciones a terapia sistémica y cuidados de apoyo. Datos de principios de la década del 2000 indican que la mediana de supervivencia global para pacientes con enfermedad metastásica era de solo 6 meses (10).

Un ensayo clínico de fase 3 liderado por Vermorken en 2008 demostró que agregar cetuximab a la QT con platino y 5-FU prolongó significativamente la mediana de supervivencia global en pacientes con carcinoma de células escamosas recurrentes o metastásico, pasando de 7,4 meses en el grupo de QT sola a 10,1 meses en el grupo de QT más cetuximab. Este enfoque, conocido como régimen EXTREMO, fue aprobado para ser utilizado como de primera línea en el contexto recurrente o metastásico. Sin embargo, recientes preocupaciones sobre la practicidad y efectos secundarios, han llevado a la evaluación de combinaciones alternativas en ensayos de fase 2, como taxanos más cetuximab, taxanos más agentes de platino, y terapia triple (taxanos, cetuximab y agentes de platino), mostrando resultados prometedores (10).

El tratamiento antineoplásico convencional con QT y/o RT puede causar toxicidades agudas y tardías en las mucosas. Las reacciones agudas suelen aparecer aproximadamente dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento y tienden a remitir en semanas o meses después de la finalización del tratamiento. Por otro lado, las reacciones tardías o crónicas pueden manifestarse meses o incluso años después de finalizar el tratamiento antineoplásico (14). Entre las complicaciones agudas a nivel oral, se encuentra la mucositis oral (MO), un término introducido a finales de la década de 1980 para describir la inflamación de la mucosa oral, que constituye la principal manifestación aguda de la toxicidad relacionada con los tratamientos de QT, RT y RT-QT (2,13, 14).

La MO se caracteriza por lesiones ulcerativas y dolorosas que afectan la mucosa oral incidiendo en la calidad de vida y a menudo pueden interrumpir el tratamiento antineoplásico (1, 10, 142).

Otras complicaciones incluyen la epitelitis, xerostomía, disfagia, hipotiroidismo, entre otras. El manejo adecuado de la toxicidad es esencial para optimizar el control tumoral y la calidad de vida (6, 10, 142).

3.-Mucositis oral (MO)

La MO constituye la reacción aguda más prevalente, tanto en la cavidad oral como del tracto gastrointestinal en paciente oncológico que recibe RT y/o QT, en la región de cabeza y cuello, mermando la calidad de vida de los afectados (1, 13, 75,142).

El dolor se erige como la principal morbilidad de la MO, derivado de lesiones ulcerativas que, en su mayoría, demandan el uso analgésico, AINES u opioides sistémicos para su control. La disfagia, dificultad para hablar y sobreinfección, pueden generar en situaciones graves de MO, que los pacientes se ven impedidos de alimentarse de forma continua por vía oral generando desnutrición y sea necesario recurrir a la nutrición parenteral total, mediante una sonda de gastrostomía, afectando negativamente la calidad de vida, especialmente en aquellos que reciben RT o dosis altas de QT (1, 13, 17, 18, 20, 21, 147).

La persistencia de la MO puede asociarse a coinfecciones, siendo la candidiasis la más prevalente. En relación con los virus, se ha evidenciado la reactivación del virus herpes simple como consecuencia de la QT, contribuyendo al desarrollo de la MO en una proporción significativa de pacientes. En individuos inmunodeprimidos, estas lesiones orales podrían constituir una vía para la sepsis sistémica, un riesgo potencialmente mortal que tiende a ser más frecuente durante los episodios de mucositis (23, 55).

La comprometida salud bucal de los pacientes con MO dificulta la aplicación de una higiene bucal adecuada. Además, la hiposalivación temporal o permanente es frecuente en pacientes sometidos a terapia antineoplásica convencional, aumentando el riesgo de caries dentales y periodontitis. La disbiosis del microbioma oral, desencadenada por la QT, al utilizar 5-Fluorouracilo (5-FU) y adriamicina, sugiere que la gravedad de la MO podría estar directamente relacionada con el aumento de ciertas especies de bacterias Gram negativas, mientras que otras relacionadas con la salud bucal disminuyen (24).

La RT, por su parte, afecta aquellas a las células con mayores tasas de proliferación, como las células hematopoyéticas, epiteliales y endoteliales. Este complejo proceso destaca la necesidad de enfoques preventivos y terapéuticos específicos para mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a tratamientos oncológicos convencionales (110).

3.1.-Epidemiología

La epidemiología de la MO ha sido insuficientemente abordada en la literatura científica, y los datos disponibles revelan una considerable variación en la prevalencia de esta afección en pacientes sometidos a tratamientos convencionales para el cáncer de cabeza y cuello (15, 16, 42).

La incidencia y la evolución de la MO están estrechamente relacionadas con la ubicación de la neoplasia maligna y el plan de tratamiento oncológico de cada paciente. Según la OMS, los pacientes con NMCC que reciben exclusivamente QT muestran una incidencia de MO, leve del 18,3% para el grado 1, 21,5% para el grado 2, en cuanto a los grados 3 y 4, varía entre el 50% y el 80% de los casos. Por otro lado, aquellos pacientes que son sometidos únicamente a RT experimentan una incidencia de MO de grado 3 o 4 que oscila entre el 85% y el 100% de los casos (15, 16, 42, 43, 137,138).

En pacientes que reciben RT, factores como el tamaño del campo de radiación y las combinaciones de RT con QT contribuyen a la prevalencia de la MO, que puede alcanzar tasas del 40% al 70%. Aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer oral, orofarínge, hipofarínge, larínge, nasofarínge y glándulas salivales que reciben RT son diagnosticados clínicamente con MO. En regiones anatómicas como la lengua, la probabilidad de desarrollar MO se acerca al 100%. Sin embargo, en áreas donde los tejidos de la cavidad oral no están principalmente incluidos en el campo de radiación, como en el caso del cáncer de hipofarínge, el riesgo disminuye al 50% (15,16, 19, 21, 44, 45).

Sin embargo, la incidencia ha experimentado una disminución en los últimos años, gracias a la introducción de técnicas de radioterapia moderna, como la intensidad modulada. Un ensayo aleatorio ha informado una reducción de la incidencia del 52% al 25% para carcinomas de cavidad oral. Se estima que, en los Estados Unidos, casi medio millón de pacientes oncológicos desarrollarán MO como resultado de tratamientos antineoplásicos convencionales, y cifras similares se esperan en Europa (16, 47).

3.2.-Patogénesis

La mucosa oral normal tiene un metabolismo rápido que involucra a los queratinocitos superficiales que se desprenden continuamente debido al efecto del roce constante y son sustituidas por células nuevas, causadas por la proliferación de las células basales en el epitelio. La patogénesis se define como un proceso patológico complejo en donde se produce daño de la mucosa oral, este proceso no es completamente conocido. El proceso comienza con la muerte celular clonogénica y mecanismos de estrés oxidativo, que generan especies reactivas de oxígeno (25). Las especies reactivas al oxígeno, incluyen una serie de moléculas que dañan el ADN y ARN, generando un proceso de oxidación de proteínas y lípidos (peroxidación lipídica). Estas moléculas reactivas contienen un átomo de oxígeno y son: H₂O₂ (peróxido de hidrógeno), NO (óxido nítrico), O₂⁻ (anión), ONOO⁻ (peroxinitrito), HOCl (ácido clorhídrico) y el OH⁻ (radical hidroxilo) (25, 26).

La toxicidad generada por los agentes antineoplásicos (RT y QT) afecta la mucosa y submucosa oral, lo que provoca una respuesta inflamatoria mediada por especies reactivas al oxígeno, citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-11, contribuyendo a la apoptosis celular, la pérdida de renovación, la atrofia y la ulceración de los tejidos afectados (27, 28, 88).

Todas las investigaciones indican que en la patogénesis de la MO es crucial la fase de iniciación mediada por las especies reactivas de oxígeno, las cuales son inducidas por la farmacoterapia oncológica. Esta activación conduce a la transcripción del factor NF- κ B, generando la síntesis de citocinas inflamatorias que estimulan la migración de neutrófilos y macrófagos. Este proceso resulta en daño temprano en el endotelio vascular, seguido de la matriz extracelular y, finalmente, de los queratinocitos (10, 38).

Además, parece ser esencial la fase de amplificación, en la cual se desencadena una respuesta inflamatoria descontrolada que agrava el daño tisular. La comprensión de estos mecanismos

brinda diversas oportunidades para la realización de investigaciones que busquen estudiar los efectos de medicamentos y terapias antioxidantes y antiinflamatorias en la prevención de la MO (33, 38).

Asimismo, se destaca la posibilidad de utilizar niveles de citocinas inflamatorias y de metabolitos de las especies reactivas de oxígeno en saliva o sangre, para identificar individuos con alto riesgo de desarrollar estas lesiones durante la QT. En un futuro, estos avances podrían incorporarse como parte integral del protocolo de atención al paciente oncológico, mejorando así su calidad de vida (33, 38).

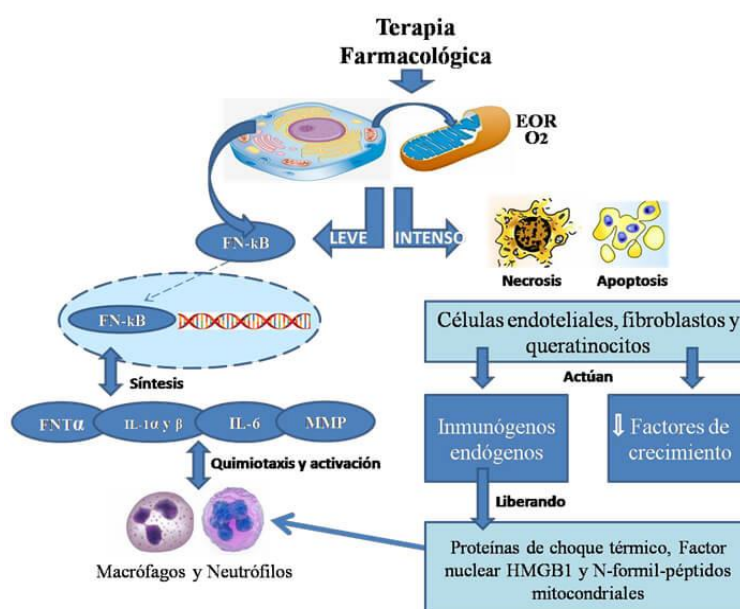


Figura 1: La terapia farmacológica induce la elaboración de especies de oxígeno reactivas (ROS), produciendo la activación del Factor de transcripción nuclear NF-kB que estimula la síntesis en el citoplasma de citocinas y metaloproteinasas propiciando la migración de macrófagos y neutrófilos a la mucosa bucal, afectando las células endoteliales, los fibroblastos y los queratinocitos orales. Cuando el daño a los tejidos es intenso, las células afectadas experimentan necrosis y/o apoptosis liberando al medio extracelular proteínas asociadas a daño endógeno que magnifican la respuesta inflamatoria y disminuye la liberación de factores de crecimiento que interfieren con la proliferación de los queratinocitos (34, 38, 39).

3.3.-Etapas biológicas

Sonis and col., identifico la progresión de la MO secuenciándolas en cinco etapas biológicas (34, 40):

Etapas de Iniciación:

Se produce rápidamente una lesión tisular después de la administración de QT y/o RT. La mucositis se desencadena por el estrés oxidativo, la generación de especies reactivas al oxígeno, ocasionando daño directo al ADN y la activación de la respuesta inmune innata alterada. Estos eventos continúan con la liberación de moléculas asociadas al daño endógeno de las células

afectadas, especialmente las del estrato basal epitelial, la submucosa y las células endoteliales (33, 40).

Respuesta al daño primario:

Después del daño en el ADN, las especies reactivas de oxígeno derivadas de la RT y QT, inducen la activación de factores de transcripción, de los cuales el factor nuclear kappa-beta (NF- κ B) desempeña un papel importante en este proceso. Una vez activada, la expresión génica mediada por NF- κ B, induce la transcripción de genes que codifican para proteínas mediadoras de inflamación, lo que genera destrucción a los tejidos involucrados, aumento en las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), la interleucina (IL)-6 e IL-1 β y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La sobreexpresión de otros genes provoca la expresión de moléculas de adhesión y angiogénesis (33, 34, 40).

Ampliación de la señal:

Las moléculas generadas, potencian la producción de mediadores inflamatorios, lo que amplifica estas señales. El TNF- α no solo provoca daño tisular, sino que también lo perpetúa, ya que actúa como un activador del NF- κ B, el cual induce la expresión de genes relacionados con la detención de la proliferación celular. El TNF- α también activa las esfingomielinasas, que desencadenan la hidrólisis de la esfingomielina en la membrana celular, liberando moléculas de ceramida; esto, a su vez, altera la permeabilidad de la membrana celular, induciendo la apoptosis celular. Tanto el TNF- α como la IL-1 pueden activar las metaloproteinasas de la matriz, que degradan el colágeno y algunas proteínas de la matriz extracelular dañada (33, 34, 39).

Ulceración:

La etapa de ulceración, se genera debido a los factores previamente mencionados, que incluyen el daño celular provocado por la acción de los agentes antineoplásicos, la respuesta inflamatoria, la colonización bacteriana y el trauma mecánico, ya sea de origen fisiológico (como el causado por la masticación) o inducido (por ejemplo, durante el cepillado dental). Esto conduce a la pérdida de integridad del tejido y da lugar a la formación de una lesión ulcerativa (34, 39).

La destrucción de las mucosas puede facilitar la colonización de microorganismos, lo que genera productos nocivos que estimulan a los macrófagos para la producción de citoquinas proinflamatorias adicionales. Estas bacterias podrían migrar hacia los pequeños vasos sanguíneos, lo que podría provocar bacteriemias y sepsis, probablemente debido a la neutropenia como efecto secundario del tratamiento antineoplásico, que implica una disminución significativa de los neutrófilos (34, 39).

Resolución de la lesión:

La curación espontánea suele ser el resultado más común una vez que se ha completado el tratamiento antineoplásico. Esto implica la normalización de los procesos biológicos de división celular, lo que conduce a la restauración de la homeostasis del epitelio basal y promueve la cicatrización. Este proceso generalmente se produce en un período de dos a tres semanas o más después del tratamiento (39).

Por otro lado, la RT en la región de la cabeza y el cuello también afecta a las glándulas salivales al dañar los capilares y las arteriolas, lo que provoca atrofia, fibrosis y degeneración de estas

glándulas. Como resultado, la xerostomía, o sequedad bucal, puede ser la queja principal de estos pacientes, lo que agrava el proceso de MO (24, 41).

3.4.-Signos y síntomas asociados a MO en RT y QT

Las lesiones iniciales presentes en ambos tratamientos evidencian un cambio en la coloración hacia una apariencia blanquecina debido a la falta de descamación de queratina. Posteriormente, estas lesiones se desprenden y son reemplazadas por una mucosa atrófica, edematosa, eritematosa y friable. Con el tiempo, estas lesiones avanzan a múltiples erosiones y úlceras de gran tamaño, con poca profundidad, acompañadas de halos eritematosos en su periferia y un fondo necrótico. Estas manifestaciones son conocidas MO inducida por RT, y MO inducida por QT. Las áreas de la mucosa oral no queratinizada, como la mucosa yugal, la cara interna del labio, el piso de la cavidad oral, el paladar blando y la orofaringe, son las más afectadas (12, 13, 20, 21, 25, 29, 30). Estas ulceraciones en la cavidad oral y la orofaringe causan mucho dolor, dificultan la alimentación y el habla, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente. Las consecuencias incluyen pérdida de peso, desnutrición, interrupción del tratamiento oncológico, aumento de los tiempos y costos de hospitalización asociados a la MO e incluso la muerte del paciente por reactivación del cuadro neoplásico (142, 147). En pacientes sometidos a QT, la duración y severidad de la MO dependen del tipo de medicamento utilizado, dosis, vía de administración y frecuencia. Las complicaciones agudas generadas por la QT suelen ocurrir en los primeros 3 a 7 días y alcanzan su punto máximo entre el día 7 y el día 14 después del inicio del tratamiento y puede prolongarse durante 2 a 3 semanas, siendo más frecuente en el día 17 (43, 147). Los pacientes más jóvenes, con un mayor índice mitótico, son más susceptibles al desarrollo de MO, pero tienden a tolerar mucho mejor estos efectos que las personas de mayor edad (13, 29, 31).

En casos de tratamiento con RT directa en la región cervicofacial, la severidad de la MO dependerá del volumen de radiación, el esquema de aplicación y si se combina o no con QT. Todas estas variables determinan la aparición, intensidad y duración de la MO (13). Generalmente los pacientes que reciben una dosis diaria de radiación de aproximadamente 2 Gy, durante 5 días a la semana, a lo largo de 5 a 7 semanas consecutivas manifiesta MO (13, 37). Una Dosis de 10-20 Gy generan los primeros signos y síntomas de MO, aunque los cambios más significativos ocurren con dosis acumuladas mayores a 30 Gy en las semanas posteriores y prácticamente el 100% de los pacientes desarrolla MO en este escenario (1, 13, 21, 37). La RT moderna posibilita la implementación efectiva de diversos haces de radiación, colimados con precisión, con modulación simultánea de su intensidad. Esto resulta en la formación de un volumen de dosis alta adaptable a la forma tridimensional del objetivo. La conformidad mejorada y los gradientes de dosis relativamente pronunciados, creados en el margen de una región de dosis alta, ofrecen una protección mejorada de los tejidos normales que no se superponen a los volúmenes objetivo de dosis de radiación más altas. Al mismo tiempo, se irradia una mayor cantidad de tejidos corporales a una dosis más baja cuando se emplea la radioterapia de intensidad modulada (10, 24).

La MO inducida por RT se manifiesta clínicamente con **edema, eritema, sangrado, ulceración y dolor**. Estas complicaciones suelen aparecer en las primeras dos semanas y alcanzan su punto máximo entre la 2da y 6ta semana. Es importante considerar si el paciente es fumador y/o bebedor de alcohol, ya que esto puede retrasar el proceso de cicatrización (12, 21,29, 32, 33, 34, 147).

Un estudio realizado en Japón a pacientes pediátricos con cáncer y a sus padres, reveló que los principales problemas reportados por los niños con MO eran el dolor y la disfagia. Los padres estaban dispuestos a invertir más dinero para prevenir la mucositis moderada en sus hijos, pero no estaban dispuestos a reducir la esperanza de vida de ellos por prevenir la MO (35).

No tratar la MO conlleva a la interrupción del tratamiento antineoplásico, afecta significativamente el bienestar psicológico del paciente y su entorno familiar, así como en el pronóstico oncológico (29, 36).

Se estima que el tratamiento de QT convencional con dosis moderadas suele causar MO habitualmente en los primeros días después de comenzar la QT, y puede prolongarse durante semanas. Las drogas asociadas a un mayor riesgo de desarrollar MO son las antimetabolitos, como el metotrexato, el 5- Fluorouracilo, adriamicina y los análogos de purinas (citarabina) (16, 36, 88).

Otros agentes antineoplásicos asociados con la aparición de MO son el etopósido (citostáticos), la ciclofosfamida (agentes alquilantes), la doxorubicina y la daunorrubicina (Antramycinas), el docetaxel y el paclitaxel (Taxanos). El metotrexato y el etopósido se secretan en la saliva, lo que aumenta la toxicidad en los tejidos orales (33, 36).

En cuanto a agentes específicos, el pembrolizumab (inhibidor de PD-1) y el cetuximab (inhibidor de EGFR) se utilizan en el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas de cabeza y carcinoma cuello recurrente o metastásico, ya sea como agentes únicos o en combinación con QT citotóxica (33).

3.5.-Diagnóstico y Estratificación

Para realizar un diagnóstico adecuado y distinguir la MO en sus etapas iniciales, la mencionada capa blanca observada en las primeras etapas, al desprenderse, genera una mucosa atrófica y edematosa, frecuentemente con zonas enrojecidas, fiable. Estas expresiones pueden manifestarse de manera localizada o extenderse de forma general, y suelen estar asociadas con el inicio de la QT, RT o su combinación (quimio/radioterapia). Esto conlleva la aparición de dolor, sensación de ardor y molestias durante la ingestión de alimentos (disfagia) (6,147). Un diagnóstico diferencial importante a considerar incluye la candidiasis eritematosa y pseudo-membranosa, seguidas de infecciones por los virus herpes simplex tipo I y II, especialmente en pacientes inmunocomprometidos debido a los tratamientos. En algunos casos, se requiere la toma de un

frotis citológico para su análisis histopatológico, utilizando coloración con ácido peryódico de Schiff (PAS) u otras técnicas de cultivo para un diagnóstico definitivo diferencial de candidiasis. (21).

A medida que la MO avanza con el tiempo y la persistencia del tratamiento, las lesiones sufren una transformación en erosiones y úlceras. Opcionalmente pueden presentar una pseudomembrana blanquecina o amarillenta que no se desprende al rasparla. Además, es común observar que estas lesiones se asocian con extensas áreas de necrosis y hemorragia. (13, 20, 21).

La severidad de la MO se evalúa mediante distintas herramientas de puntuación, que consideran la gravedad de la afección en los pacientes que la padecen (13, 29). El diagnóstico se realiza principalmente a través de evaluación clínica. Por lo tanto, es esencial realizar una anamnesis detallada y un examen físico, prestando especial atención a la relación temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de los signos y síntomas (16).

Para la estadificación de la MO la mayoría de los artículos científicos publicados documentan la utilización de dos tipos de clasificaciones. La primera se centra en la **severidad de la MO**, categorizándola como leve (grado 1), moderada (grado 2) o severa (grado 3 o 4). Esta clasificación se fundamenta en la aparición clínica de la mucosa y en la del paciente para la ingestión de alimentos, siendo propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver Tabla I). La segunda categorización se orienta hacia los **síntomas del paciente**, especialmente en el ámbito del **dolor**, que constituye la morbilidad más frecuente e incapacitante de la MO. El dolor incide directamente en la capacidad del paciente para la alimentación oral y en la necesidad de implementar terapias destinadas a mitigar dicho dolor. Esta clasificación forma parte del manual "Common Toxicity Criteria for Adverse Events" del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (Tabla II) (13, 29).

Los estudios prospectivos indican que la mayoría de los pacientes que padecen NMCC que reciben dosis altas de QT/RT en la zona de cabeza y el cuello, desarrollan MO grave, con dolor que no siempre se alivia con analgésicos opioides y aproximadamente el 15% requerirá hospitalización para recibir tratamiento por complicaciones relacionadas (108).

La MO grado 3 o 4 no tratada, genera costos adicionales asociados con el manejo del dolor, como el uso de insumos adicionales, sondas de gastrostomía para la administración de suplementos dietéticos no ingeribles por vía oral, antibacterianos, antifúngicos o antivirales para prevenir o tratar infecciones secundarias, hospitalizaciones más prolongadas e incluso la necesidad de reducir la dosis o interrumpir la terapia antineoplásica. Estas modificaciones afectan negativamente el proceso de recuperación y los pronósticos del cáncer (20, 21, 120).

Tabla I Clasificación de la mucositis oral según la OMS	
Escala OMS	DESCRIPCIÓN
0	Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis oral.
1	Dolor oral con o sin eritemas, sin úlceras.
2	Eritema y ulceración. Puede tragar sólidos.
3	Eritema y ulceración. No puede tragar sólidos, solo líquidos.
4	Eritema y ulceración. No puede alimentarse.

Adaptado de OMS: Organización mundial de la salud. (13, 29)

Tabla II Clasificación de la mucositis oral según la NCI	
Escala NCI	DESCRIPCIÓN
1	Asintomático o síntomas leves. Sin indicación de intervenir.
2	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar dieta.
3	Dolor severo, interfiere con la dieta oral.
4	Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente.
5	Muerte.

Adaptado de NCI: Instituto Nacional de cáncer americano (13, 29)

3.6.- Prevención y tratamiento de la MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de QT y RT

Las intervenciones profilácticas y terapéuticas para la MO en pacientes con NMCC, sometidos a RT y/o QT, son limitadas. La mayoría de los pacientes no tienen acceso a la terapia adecuada. Prevenir y tratar la MO inducida por RT y QT, ayudará a reducir los tiempos y costos de atención médica, así como a mantener y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos (16, 21, 48, 49, 142).

La prevención de la MO ha captado la atención de diversos autores, quienes han abordado el tema desde distintas perspectivas. La mayoría de los artículos enfatizan la importancia de reducir la gravedad de la MO a través del manejo del dolor, implementando programas de atención de la salud bucal y adoptando estrategias específicas (110, 147). Existen coincidencias en la literatura respecto a la relevancia de mantener una adecuada higiene oral, realizar evaluaciones previas al tratamiento antineoplásico para evaluar la salud oral, y eliminar malos hábitos como el consumo de alcohol y cigarrillos. Todos estos aspectos se consideran cruciales para disminuir tanto la incidencia como la gravedad de esta patología (110).

El enfoque actual en el tratamiento de la MO se concentra en el manejo del dolor, empleando anestésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), enjuagues bucales con clorhexidina,

métodos físicos como la crioterapia y la terapia láser de baja potencia. Además, se destaca la construcción de un área de radiación diseñada para resguardar los tejidos bucales próximos a la lesión durante la irradiación. Estas estrategias, respaldadas por estudios previos, conforman el enfoque contemporáneo para abordar la MO y buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a tratamientos antineoplásicos convencionales en la región de cabeza y cuello (16, 21, 50).

En 2019, la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer en colaboración con la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) publicó una nueva actualización de la guía de práctica clínica sobre la prevención y tratamiento de la MO en Estados Unidos. Esta guía actualizó versiones previas publicadas en 2013, 2007 y 2004 (16, 49). **Tabla III**

Tabla III. guías ESMO (Annals of Oncology, ESMO Guidelines) (16, 50)

Recomendaciones para profesionales de la salud, guías (ESMO)
RECOMENDACIONES
No farmacológicas:
<ul style="list-style-type: none"> -Inspección de mucosa oral. -Cepillado de dientes y encías con cepillo suave. -Enjuagues bucales sin alcohol. -Evitar estímulos dolorosos, principalmente alcohol y tabaco. -Cuidado de prótesis dentales.
FARMACOLÓGICAS:
<p>Láser de baja potencia, previo a cada sesión de RT de lunes a viernes durante el tratamiento. (nivel de evidencia moderado-alto). (Disponible en Uruguay).</p> <p>Enjuagues bucales mágicos, en Uruguay: Gelal, Xylocaína, Daktarin gel ® (nivel de evidencia bajo-moderado).</p> <p>Bencidamina en pacientes con RT a dosis moderada. (<50 Gy). (nivel de evidencia moderado).</p> <p>Bencidamina en pacientes que reciben RT a dosis >50 Gy (nivel de evidencia bajo-moderado).</p> <p>Tea tree oil (nivel de evidencia bajo).</p> <p>Crioterapia (nivel de evidencia bajo).</p> <p>Diclofenac enjuague bucal (nivel de evidencia bajo).</p>

En lo que respecta a la guía clínica para la prevención y tratamiento de la MO publicada por el Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile, se recomienda la adopción de prácticas de higiene oral, junto a la aplicación de crioterapia oral como medidas preventivas esenciales para reducir la gravedad de la MO en pacientes sometidos a tratamientos QT. Asimismo, la guía respalda la efectividad de varias intervenciones adicionales, tales como la terapia láser de baja intensidad, enjuagues orales con bencidamina, sulfato de zinc y el factor estimulante de colonias de queratinocitos, como métodos eficaces en el tratamiento de la MO en pacientes expuestos a QT, RT o quimio/radioterapia (16, 21).

El mantenimiento de una correcta higiene oral desempeña un papel fundamental en la disminución de la carga bacteriana, lo que conlleva a una reducción en la duración y gravedad de

la MO. Se aconseja a los pacientes seguir prácticas de higiene bucal adecuadas, las cuales abarcan cepillarse tres veces al día con una pasta dental que contenga flúor. Es recomendable utilizar un cepillo de cabeza pequeña y cerdas suaves, así como incorporar el uso de hilo dental para la limpieza interdental. En cuanto a los enjuagues orales, se sugiere optar por soluciones salinas, bicarbonato de sodio o una combinación de ambos, mientras se evitan aquellos que contienen alcohol. Este enfoque ha demostrado ser igualmente efectivo y más económico en comparación con el uso de la clorhexidina (13).

La crioterapia oral, propuesta por Mahood et al. en 1990, tiene como objetivo prevenir y reducir la gravedad de la MO en pacientes que reciben QT. Esta técnica consiste en masticar trozos de hielo durante 30 a 45 minutos antes, durante y después del tratamiento, lo que genera un efecto vasoconstrictor en la mucosa oral, reduciendo el flujo sanguíneo y la llegada del fármaco citotóxico, lo que disminuye el daño directo a las células epiteliales de la mucosa bucal (13).

La terapia con láser de baja intensidad ha sido evaluada en muchos estudios, con resultados controvertidos. Aunque su eficacia para reducir la gravedad de la OM se ha demostrado en varios estudios, no siempre se ha demostrado que sea superior al placebo u otros tratamientos (147). Otros estudios hacen mención al efecto beneficioso durante las fases de inflamación, proliferación y maduración del proceso de curación de la herida, se ha revelado como un tratamiento complementario seguro para la MO (51, 54).

Los tratamientos con productos naturales como la miel, el *Aloe vera*, la *manzanilla*, la *cúrcuma* y otros productos basados en plantas han demostrado tener una evidencia científica más débil; sin embargo, en la última década, los estudios han mejorado considerablemente en este aspecto, brindando resultados prometedores en el tratamiento de la MO inducida por RT y QT (13, 147).

En la revisión sistemática realizada en 2019 sobre el uso de la medicina tradicional china (donde se utilizan fórmulas herbarias) en pacientes con MO inducida por RT, se informó que puede ser útil para proteger las mucosas a las personas con NMCC. Se observó una tasa de incidencia menor de MO inducida por RT entre los usuarios de Medicina Tradicional China, al ser comparados con aquellos que no la utilizaban (52).

Hasta la fecha, la *Palifermina*, un factor de crecimiento de queratinocitos, es el único fármaco aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU (FDA) en 2004 para la prevención y tratamiento de la MO en pacientes con neoplasias malignas hematológicas que reciben altas dosis de quimioterapia y radioterapia seguidas de rescate de células madre (82). Pero, cuando se analizan los métodos disponibles para tratar la MO, se encuentra que ninguno proporciona un manejo efectivo, integral y libre de efectos secundarios (20, 21, 42).

Las siguientes recomendaciones para profesionales de la salud que atienden a pacientes con MO se enumeran en las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (Annals of Oncology, ESMO Guidelines) (16, 50).

4.-Fitoterapia

La fitoterapia, también conocida como *herbolaria*, es la ciencia que se dedica al uso terapéutico de plantas medicinales y sus derivados. Aunque el concepto de fitoterapia se remonta al antiguo Imperio Sumerio en el año 3000 a.C., fue el médico francés Henri Leclerc (1874 - 1955 d.C.) quien acuñó el término en su obra "Précis de Phytothérapie" (FT) definiéndola como la ciencia que utiliza plantas para tratar enfermedades (54). Se ha registrado el conocimiento sobre hierbas medicinales y sus usos a lo largo de los siglos por figuras como Hipócrates de Kos, Galeno y Dioscórides. La evidencia escrita sugiere que, hace unos 5,000 años, las plantas medicinales se utilizaban principalmente en la atención médica primaria del siglo XVIII (55). Sin embargo, es gracias al médico francés Henri Leclerc que usa por vez primera el término en su obra "*Précis de Phytothérapie*". Una traducción etimológica sugiere que se trata de una "terapéutica con plantas". Sin embargo, esta interpretación simplista no logra captar la verdadera esencia de esta ciencia. Al profundizar en el concepto, la fitoterapia se define como "una disciplina científica que estudia y emplea materiales de origen vegetal con propiedades terapéuticas". Es importante destacar que la fitoterapia se centra en la prevención, atenuación y curación de estados patológicos del ser humano y animal (59, 60, 61).

A lo largo de la historia, la fitoterapia ha desempeñado un papel importante en diversas culturas y civilizaciones. En Egipto, el papiro quirúrgico menciona recetas con alrededor de 400 ingredientes de origen animal y vegetal, administrados de diversas formas, como polvos, masas, píldoras, infusiones, supositorios, ungüentos, pastas y más (55, 56). En India, junto con la cultura China, se ha transmitido un vasto conocimiento sobre el uso de plantas medicinales, que en la actualidad se emplea en el tratamiento de diversas patologías. El compendio titulado "Pen Ts ao Kang-Mou," publicado en 1597 y completado a lo largo de los siglos, describe una amplia variedad de remedios activos y sustancias desconocidas. Contiene 8,160 fórmulas preparadas a partir de 1,871 sustancias distintas, principalmente de origen vegetal (57).

El aislamiento, extracción y purificación de sustancias provenientes de plantas medicinales en la antigüedad ha dado lugar a compuestos que alivian las enfermedades, incluyendo el análisis y la caracterización de biomoléculas, actualizándose continuamente para futuras aplicaciones. La fitofarmacia tradicional, practicada hasta principios del siglo XIX, difiere de la fitofarmacia racional, que se basa en la premisa de que un fitofármaco racional debe demostrar su eficacia (58).

La fitoterapia moderna se fundamenta en el conocimiento de la farmacología, teniendo en cuenta los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos basados en plantas medicinales y sus derivados. Se apoya en estudios preclínicos y clínicos, y se considera un complemento de la medicina convencional o alopática, sin dejar de reconocer sus raíces en el conocimiento ancestral y la experiencia transmitida de generación en generación (54, 59).

El conocimiento de las propiedades terapéuticas de las plantas está en constante crecimiento debido a los descubrimientos de nuevas especies, lo que conlleva a una creciente investigación clínica que descubre o confirma diversas y nuevas propiedades farmacológicas (59).

Según la OMS, en la actualidad, el 80% de la población en países en vías de desarrollo utiliza medicinas herbarias tradicionales como fuente principal para el tratamiento y control de enfermedades. En Chile, esta cifra alcanza el 70% (60, 61, 62, 63).

En un estudio alemán dirigido a estudiantes de medicina y pacientes con NMCC, se evaluó el conocimiento y uso de plantas para el control de molestias orales. Ambos grupos mostraron conocimientos similares, pero los estudiantes emplearon más plantas en su vida diaria. Las cinco plantas más conocidas en ambos grupos fueron similares, estas fueron la Manzanilla (*Matricaria recutita* o *Chamomilla* L.), *Zingiber officinale* ROSCOE, *Taraxacum peluca*, y *Calendula officinalis*. Con la excepción de *Salvia officinalis* L. en la cohorte de pacientes y *Carum carvi*/*Cuminum cyminum* L. en la cohorte de estudiantes.

En conclusión, la mayoría de los pacientes oncológicos encuestados, así como los estudiantes de medicina, utilizan la fitoterapia para tratar las molestias orales y ambos grupos conocen y utilizan plantas similares. Sin embargo, las indicaciones de la medicina popular escrita difieren de las vividas y de la tradición practicada (64).

En el contexto chileno, diversas plantas han sido empleadas con propiedades para el tratamiento de heridas y úlceras en varias áreas del cuerpo. Entre estas, destacan el *Aloe vera*, la *Manzanilla*, *Llantén*, *Canelo* y otras (60). Estas plantas han sido seleccionadas debido a sus múltiples propiedades, que abarcan desde efectos antiinflamatorios, antiulcerosos, antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antioxidantes, radioprotectores, hasta propiedades anticancerígenas y antitumorales. Estas propiedades se aplican tanto interna como externamente, siendo utilizadas en enjuagues bucales o infusiones. Gracias a las investigaciones en fitoquímica y farmacología de productos naturales, se ha comenzado a respaldar el uso de fitofármacos, lo que ha dado lugar al resurgimiento de esta disciplina. Las ventajas de los fitofármacos en comparación con los medicamentos convencionales incluyen la elaboración de extractos estandarizados que permiten un control más seguro de su uso, así como un margen terapéutico más amplio, lo que facilita una dosificación más precisa sin causar efectos no deseados. Sin embargo, también existen desventajas, como posibles interacciones con medicamentos de síntesis y patologías que carecen de alternativas fitoterapéuticas (60, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71,72, 73).

4.1.- Uso de las plantas medicinales en la medicina.

Todo producto destinado para uso humano o animal debe ir acompañado de una indicación médica, y no debe ni puede basarse en un empirismo absoluto. Aunque una sustancia sea de origen natural, no garantiza su inocuidad. Dado que actuará sobre mecanismos fisiológicos o patológicos del organismo, podrá corregirlos o alterarlos, provocando así un efecto farmacológico que puede resultar terapéutico o, por el contrario, causar una reacción adversa. Además, al tener una estructura química definida, interactuará no solo con el organismo, sino también con otros medicamentos, ya sean naturales o sintéticos, así como con alimentos. Esto puede dar lugar a desde un sinergismo hasta una inhibición, lo que puede resultar impredecible para la salud si no se estudia adecuadamente (74, 75).

El empleo de plantas medicinales, ya sea en forma de productos herbarios terminados o de materiales vegetales brutos (anteriormente conocidos como hierbas), debe fundamentarse en tres elementos esenciales: **seguridad, eficacia y calidad**. Se destaca la importancia de reconocer que el nivel de exigencia al utilizar una hierba no puede ser equiparable al requerido para un producto herbario tradicional en cuanto a eficacia y seguridad. En el caso de las hierbas, las afirmaciones pueden sustentarse en su uso tradicional y en investigaciones preclínicas que respalden estos aspectos, de acuerdo con la información tradicional documentada. Por otro lado, los productos herbario tradicionales están sujetos a requisitos más rigurosos, equiparables a los necesarios para los productos sintéticos, abordando aspectos esenciales de seguridad y eficacia en estudios preclínicos y ensayos clínicos. En cuanto a la calidad, tanto las hierbas como los productos herbarios tradicionales deben cumplir con las normas de calidad establecidas internacionalmente para garantizar que el producto que llega a la población sea de alta calidad (60,76).

La OMS, ha elaborado monografías de plantas desde la década de los 90 con el propósito de promover el uso racional y científico de las plantas medicinales, proporcionando un modelo para que los países y áreas geográficas sigan este enfoque basado en evidencia científica (59).

Además de estos tres aspectos, la veracidad de la información con la que se comercializa un producto y la accesibilidad al mismo son elementos fundamentales. La información que acompaña al producto debe restringirse a las propiedades verificadas del producto. Si su eficacia no ha sido contrastada según los estándares requeridos, esto debe indicarse en la presentación del producto, lo mismo que en cuanto a su seguridad. La proliferación de productos que difunden información falsa al consumidor es un problema creciente. (60, 76)

El acceso a la medicina tradicional y las plantas medicinales ha trascendiendo los límites del ámbito científico, la OMS ha abogado por la integración de la medicina tradicional, que incluye el uso de plantas medicinales, en las políticas de salud de los países miembros desde la conferencia de Alma Ata en 1978. A pesar de que este objetivo aún no se ha alcanzado en muchas regiones, resulta esencial continuar trabajando para satisfacer esta necesidad de las poblaciones y garantizar la adecuada regulación y acceso a estas prácticas medicinales (59).

Distintos estudios han demostrado del uso de la fitoterapia en la medicina convencional, tal es el caso de un estudio realizado en Brasil por el Ministerio de Salud, a través de la Política Nacional de Prácticas Integrativas y Complementarias este estudio evaluó el perfil de

prescripción/sugestión y la creencia en el uso de plantas medicinales como terapia complementaria entre profesionales de Salud de la Familia de la ciudad de Blumenau y encontró que 85,4% desconocía la presencia de plantas medicinales en la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales. La mayoría de los 96,2% de los profesionales cree en el efecto terapéutico de las plantas medicinales, pero no las prescribe. Sin embargo, el 98,7% de los entrevistados está de acuerdo con la iniciativa de ofrecer esta práctica integradora y complementaria después de una formación en el área (86).

4.2.- Utilización de la fitoterapia en la medicina tradicional en el tratamiento de heridas y úlceras

Las plantas medicinales son empleadas en diversas formas para restaurar la salud tanto en humanos como en animales, siendo uno de los enfoques más investigados el tratamiento de heridas (60, 79, 80, 81). Los fitofármacos, que contienen sustancias responsables de su efecto real y otras que afectan su estabilidad o biodisponibilidad, son una parte integral de este proceso (54, 55). Según la OMS, en países poco industrializados, donde los productos a base de hierbas son más asequibles, se utilizan extensamente para tratar heridas, demostrando ser posiblemente igual o más eficaces que las alternativas modernas. La evidencia respalda la utilidad de diversos tratamientos a base de plantas en distintas afecciones cutáneas, debido a las distintas propiedades farmacológicas de las hierbas medicinales, que promueven la cicatrización, siendo útil en el tratamiento de heridas y úlceras en pacientes que las padecen, debido a que estas aumentan la síntesis de colágeno y proteoglicanos, promoviendo la reparación de tejidos. Esto se atribuye, en parte, a los flavonoides, componentes esenciales presentes en algunas plantas (60, 79, 82).

Un ejemplo destacado es el extracto de centella asiática, utilizado en países como India, Malasia, Madagascar y Sri Lanka. Estudios de laboratorio in vivo han demostrado que la aplicación tópica de este extracto acelera significativamente la cicatrización de heridas. Se ha observado un aumento significativo en la actividad de los fibroblastos, el ADN total y el contenido de colágeno en tejidos de granulación tratados in vitro (79).

En Vietnam, investigadores del Instituto Nacional de Medicina Tradicional de Hanoi realizaron estudios sobre *Cudrania cochinchinensis*, una planta utilizada en el país como agente curativo tradicional de heridas. Se descubrió que un extracto de la planta protege los fibroblastos y las células endoteliales contra el daño inducido por el peróxido de hidrógeno, sugiriendo que la protección celular contra la destrucción por mediadores de los procesos inflamatorios podría ser un mecanismo por el cual esta planta contribuye a la cicatrización de heridas (80, 81).

En investigaciones realizadas en el Oxford Wound Healing Institute y el Hospital General de Singapur, Phan et al. estudiaron las propiedades curativas de heridas de Eupolin, un agente tópico derivado de las hojas de *Chromolaena odorata*, ampliamente utilizado en Vietnam para el tratamiento de quemaduras y heridas de tejidos blandos. Eupolin mostró mejoras en la hemostasia, estimulación del tejido de granulación y la reepitelización, así como la inhibición de la contracción del colágeno. Estos resultados sugieren un mecanismo para la eficacia informada clínicamente de Eupolin en la reducción de la contracción y la cicatrización de heridas, complicaciones críticas en el traumatismo posquemadura (80, 81).

Entre estas especies, ampliamente reconocidas y estudiadas, se encuentran, el aloe vera, manzanilla, curcuma, la miel y sus derivados etc (60).

En relación al Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller), se destaca su reconocimiento por propiedades analgésicas, antiinflamatorias, inmunorreguladoras, antimicrobianas, antiproliferativas y antitumorales, además de su capacidad para favorecer la cicatrización. La hipótesis sobre su efecto antiinflamatorio sugiere la inhibición de la ciclooxigenasa, la reducción de niveles de TNF- α y de la molécula adhesiva leucocitaria. Su acción en la cicatrización se atribuye a la atenuación de la vasoconstricción, promoviendo la agregación plaquetaria y aumentando factores de crecimiento y síntesis de colágeno (60,70, 71, 85, 100).

El extracto de Manzanilla muestra actividad antiinflamatoria en modelos agudos y crónicos, reduciendo el desarrollo de artritis y la velocidad de sedimentación globular, así como disminuyendo la liberación de histamina y la permeabilidad vascular en articulaciones (67, 68). Reconocida por sus propiedades antioxidantes, antimicrobianas y antiinflamatorias, la Manzanilla es eficaz en el tratamiento de diversas dolencias, como trastornos del sueño, ansiedad, afecciones intestinales, infecciones de la piel y cicatrización de heridas. Su composición incluye más de 200 componentes, como terpenoides, flavonoides, cumarinas, ácidos grasos, alcaloides, polisacáridos y derivados de glucósidos (57, 65, 89, 98).

La Cúrcuma, cultivada principalmente en Asia tropical, es reconocida por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y su capacidad para acelerar la cicatrización de heridas. La curcumina, su componente más activo, ha sido estudiada por sus efectos antiproliferativos y proapoptóticos contra tumores (60, 82, 118).

La Miel, respaldada por evidencias recientes, destaca por sus propiedades cicatrizantes al interactuar efectivamente con la maquinaria celular y facilitar la reparación de tejidos. Varios estudios han evidenciado que la miel puede promover procesos como la angiogénesis, granulación y epitelización. Estimula el crecimiento de fibroblastos y miofibroblastos, promueve la síntesis de colágeno y facilita la reepitelización, además, en la etapa de remodelación, contribuye a reducir cicatrices y contracturas, mejorando la apariencia estética de las heridas (141).

Además, se ha observado su capacidad para estimular linfocitos y fagocitos, inducir la expresión de marcadores moleculares asociados a la reparación de tejidos y activar queratinocitos (103, 139).

En el proceso de cicatrización, la miel también juega un papel fundamental en la modulación de la fase inflamatoria. Se ha observado que estimula la liberación de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β por parte de monocitos y macrófagos, contribuyendo así al inicio de la inflamación controlada necesaria para el proceso de reparación de heridas (140). Además, la presencia de peróxido de hidrógeno en la miel, proporcionado por la enzima peroxidasa, actúa como un agente antibacteriano y no tóxico a concentraciones fisiológicas, participando en la modulación de respuestas celulares cruciales en la cicatrización (103, 141).

Es importante señalar que la Miel presenta variaciones en sus propiedades según su origen floral y geográfico. Diversos estudios han demostrado que mieles de diferentes regiones y fuentes florales pueden tener efectos antibacterianos de amplio espectro, pero con potencias variables debido a estas variaciones. La miel de Manuka de Nueva Zelanda, por ejemplo, ha destacado por su actividad antibacteriana atribuida al componente metilglioxal. De manera similar, la miel

monofloral de Ulmo de Chile ha demostrado potentes propiedades bactericidas, superando en eficacia a la miel de Manuka en ciertos estudios (141).

La Miel, producida por las abejas ha sido utilizada desde la antigüedad con propiedades antibacterianas y analgésicas, ha demostrado eficacia en la mucosa oral afectada por tratamientos antineoplásicos convencionales de RT y QT. Su composición incluye glucosa, fructosa, ácidos orgánicos, flavonoides, ácido ascórbico, entre otros. Su uso contribuye a la reepitelización del tejido dañado y mejora la cicatrización en general (101, 103, 105, 106).

El propóleo, un derivado de la producción de miel, elaborado por las abejas, ha sido empleado en la industria farmacéutica para el control de síntomas asociados con infecciones de las vías aéreas superiores y la curación de heridas o úlceras en la piel (90, 113).

4.3.-Toxicidad relacionada con plantas medicinales:

La toxicidad asociada al uso de plantas medicinales representa un fenómeno que puede resultar en daños orgánicos significativos si la administración de la planta no se suspende a tiempo. Los efectos tóxicos abarcan desde reacciones alérgicas hasta daños en sistemas vitales como el cardiovascular, hepático, renal, neurológico y dermatológico, siendo la gravedad de estos efectos dependiente del principio activo presente en la planta y su concentración (59, 75).

La aparición de efectos tóxicos se ve influenciada por varios factores, como la sobredosificación de la planta, la presencia de sustancias tóxicas, la confusión de especies vegetales, la contaminación de preparados fitoterápicos con sustancias dañinas, interacciones con medicamentos, el componente galénico de la preparación, la edad, el estado fisiológico y la etnia del paciente (59). Además, el uso no tradicional de plantas consideradas tradicionales en ciertas regiones puede llevar a efectos adversos no previamente reconocidos, como el consumo crudo de *Sauropus androgynus* en Taiwán, utilizado como verdura cocida, que causó problemas de salud al ser consumido crudo para adelgazar (59).

Los efectos tóxicos asociados al consumo de plantas medicinales son variados e incluyen acción emenagoga y estimulación uterina, estimulación del sistema nervioso, fotosensibilización, hepatotoxicidad, shock anafiláctico, insuficiencia renal y rabdomiólisis, entre otros (59, 75). Se destaca también la toxicidad de plantas alimenticias en ciertas partes o estados, como las hojas y semillas de diversas frutas, la nuez moscada en infantes, y plantas como el tomate, laurel de flor, cicuta, cornezuelo de centeno, floripondio (*Brugmansia*), rododendros y ruda (59).

También las plantas medicinales pueden estar contaminadas con diferentes microorganismos como bacterias, hongos, virus o residuos de pesticidas y herbicidas, y en casos raros, la presencia de metales pesados como talio, mercurio, cadmio, arsénico y plomo (59, 75).

En conclusión, la utilización de plantas medicinales conlleva riesgos potenciales, y es crucial considerar factores, posibles interacciones con medicamentos y la calidad de los preparados basados en plantas medicinales y sus derivados para minimizar los efectos tóxicos. La investigación continúa y la conciencia sobre estos riesgos son fundamentales para garantizar un uso seguro de las plantas medicinales en la atención de la salud.

4.4.- Usos, origen y desarrollo de los medicamentos en base a plantas medicinales en Chile

Antecedentes arqueológicos encontrados en Monte Verde, Puerto Montt, Chile (hace 12.500 años A.P.), demuestran el uso de plantas con fines medicinales, siendo parte del patrimonio cultural de los pueblos originarios de Chile. Según un estudio realizado por Medina en 2008 sobre la historia médica y sanitaria de las plantas medicinales chilenas, se registran usos de estas plantas desde la época colonial hasta la primera mitad del siglo XX. Esto destaca la importancia de las plantas medicinales en la cultura chilena (87).

En el último período, la medicina tradicional en Chile ha mostrado interés en el aspecto terapéutico de las plantas medicinales y ha consolidado la categoría de "medicamento herbario tradicional," iniciando un proceso de regulación de su uso popular (95). En 2007 y 2008, el Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile publicó dos listados con un total de 103 plantas medicinales consideradas oficialmente como "Medicamentos herbarios tradicionales" en el país. Sin embargo, la mayoría de estas plantas son representativas de la zona central de Chile, y solo el 39.8% son especies nativas, mientras que el 60.2% son plantas introducidas (59, 60, 61).

La Norma Técnica N.º 133, implementada con el propósito de recuperar la "herbolaria médica nacional," busca incluir las plantas o hierbas medicinales como parte de los recursos terapéuticos oficiales y preservar la flora nacional (61, 97).

Un estudio realizado en 2015 en la comuna de San Pedro de La Paz, Región del Bio-bío, sobre el autoconsumo de hierbas medicinales en adultos con enfermedades cardiovasculares, reveló que el 86,8% de los participantes utilizaban hierbas medicinales sin prescripción médica para mejorar su salud, y el 72,8% no informaba a su centro de salud sobre su uso. Se identificaron 69 hierbas medicinales utilizadas para prevenir o tratar diversas enfermedades, algunas catalogadas como Medicamentos Herbarios Tradicionales, según la legislación chilena y otras no. Los motivos más comunes para su uso fueron las molestias estomacales (45.91%), los síntomas de resfriado o gripe (39,29%), y el control de la presión arterial (25.68%), glicemia (13.23%) o el colesterol (12.06%). El 22.95% de los participantes utilizaba hierbas medicinales para mantenerse saludable (126).

La capacitación de los profesionales de la salud en el empleo de plantas medicinales ha sido resultado de la innovación, la búsqueda de soluciones creativas y el trabajo comunitario e interdisciplinario dentro del marco del modelo de Salud Familiar. En base a estas experiencias y la revisión de la literatura respaldada por evidencia, se han planteado diversas iniciativas. Estos incluyen la promoción del uso de plantas medicinales en los planes de promoción de la salud comunitaria, la implementación de un registro de prestaciones en fitoterapia por parte del MINSAL, con la intención de que sea adoptada por los Servicios de Salud, documentando y sistematizando las prestaciones de salud que incorporan las prácticas de fitoterapia (60, 61, 91).

Hasta marzo de 2018, se habían registrado al menos 18 experiencias de buenas prácticas en atención primaria de salud en Chile, las cuales involucraban la creación o mejora de huertos medicinales y/o alimenticios en diferentes regiones del país (61).

El MINSAL recopila datos sobre las prestaciones de medicinas complementarias a través del registro estadístico mensual de Medicinas Complementarias (REM-A31), el cual reporta las prestaciones realizadas en establecimientos de salud públicos. Este registro incluye la "Fitoterapia" (94). En el año 2019, el REM-A31 informa que más de 158.019 personas recibieron un total de 179.016 prestaciones con terapias en atención individual en establecimientos pertenecientes a los 29 Servicios de Salud. De estas, 2393 corresponden a Fitoterapia, lo que representa un 1.34% de las atenciones individuales y se llevaron a cabo en 24 establecimientos de 12 Servicios de Salud (61).

En el mismo año 2019, los establecimientos de nivel primario y terciario en salud informaron sobre prestaciones con fitoterapia, representando un 87.5% y un 12.5% respectivamente del total de las prestaciones (61).

5.-Metodología

5.1 Pregunta de investigación:

- ¿Cuál es la evidencia disponible respecto a la fitoterapia aplicada en el tratamiento en MO en paciente adultos con neoplasias malignas de cabeza y cuello tratados con RT y/o QT?

5.2 Objetivo general

A.-Describir la fitoterapia en la prevención y/o tratamiento de la MO en pacientes con NMCC, que recibieron RT y/o QT.

5.3 Objetivos específicos:

A.-Describir las plantas y sus derivados utilizados en el tratamiento de la MO en pacientes con NMCC en el tratamiento con RT y/o QT.

B.-Detallar las presentaciones utilizadas en la fitoterapia, aplicado al tratamiento de la MO en pacientes con NMCC, que recibieron RT y/o QT.

C.-Analizar la utilización y disponibilidad de la fitoterapia, ya sea como tratamiento alternativo o complementario en Chile en el tratamiento de la MO, en PNMCC, que recibieron a RT y/o QT.

5.4.- Materiales y Métodos:

5.4.1 tipo de estudio Revisión exploratoria de la literatura

5.4.2 Tipos de estudio: Estudios experimentales, descriptivos, monografías

5.5 Protocolo y registro.

La revisión de la literatura se realizó utilizando los criterios de la declaración PCC para Scoping review (83).

5.6 Estrategia PRISMA, para Scoping Review (PCC)

Población: (i) Personas ≥ 18 años edad, (ii) diagnóstico con neoplasia maligna de cabeza y cuello, (iii) tratados con RT y/o QT (iv).

Concepto: Tratados con fitoterapia.

Contexto: Que presenten MO.

5.7 Criterios de elegibilidad.

5.7.1 Criterios de inclusión

Artículos publicados entre los años 2010 y el 30 de marzo de 2023, realizados en personas mayores o igual de 18 años o en animales, en idioma inglés, portugués o español, que mencionan el uso de plantas y sus derivados en la prevención y/ o tratamiento de la MO en pacientes diagnosticados con neoplasias malignas de cabeza y cuello que hayan recibido RT y/o QT, son considerados. Se incluirán únicamente artículos completos que estén disponibles de forma gratuita o a través de convenios con universidades

5.7.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos donde (i), pacientes sometidos a otros tipos de tratamientos antineoplásicos distintos a la RT y QT, (ii) con lesiones orales previas, antes de iniciado el tratamiento de RT y/o QT, (iii) artículos que no utilicen criterios clasificación de MO estandarizados, (iv) artículos que no especifiquen que tipo de neoplasia padecen o antineoplásico recibido, (v) revisiones sistemáticas, (vi) metaanálisis.

5.8 Fuentes de información

La búsqueda se realizó en 4 bases de datos: MEDLINE/Pubmed, Scopus y Web of Science, Scielo. Se aplicaron filtros por, año e idiomas. La búsqueda electrónica se complementó con una búsqueda manual de referencias bibliográficas de los estudios incluidos.

5.9 Estrategia de búsqueda

Se realizó un estudio exploratorio de la literatura, para la obtención de los artículos se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE/ Pubmed, Scopus, SciELO, Web of science, utilizando los términos MeSH “malignant neoplasm”, **OR** “cancer”, **AND** head **OR** neck “radiotherapy” **OR** “chemotherapy”, **AND** Phytotherapy **OR** plant extracts, “mucositis oral” o combinadas, mediante los términos booleanos “**AND**” y “**OR**”.

En caso de discrepancia se llegó a consenso bajo la moderación tutor Rolando Morales Espinosa (RME).

5.10 Selección de estudios.

Se aplicaron filtros, año e idiomas, se importaron a la plataforma electrónica Rayyan(130). Luego de la eliminación de duplicados, sobre la base de los criterios de inclusión, la elegibilidad de cada artículo se evaluó realizando la lectura de títulos y resumen (abstract), estos fueron seleccionados e incluidos si cumplen con evidencia con los objetivos de la revisión. A continuación, la revisión de textos completos (elegibility) de los posibles estudios que fueron incluidos en la revisión. Cualquier desacuerdo durante el curso de selección se resolvió mediante discusión tutor (RME).

5.11 Extracción de datos.

Un autor de manera independiente. La información extraída no consideró características metodológicas, la muestra, la intervención y los resultados.

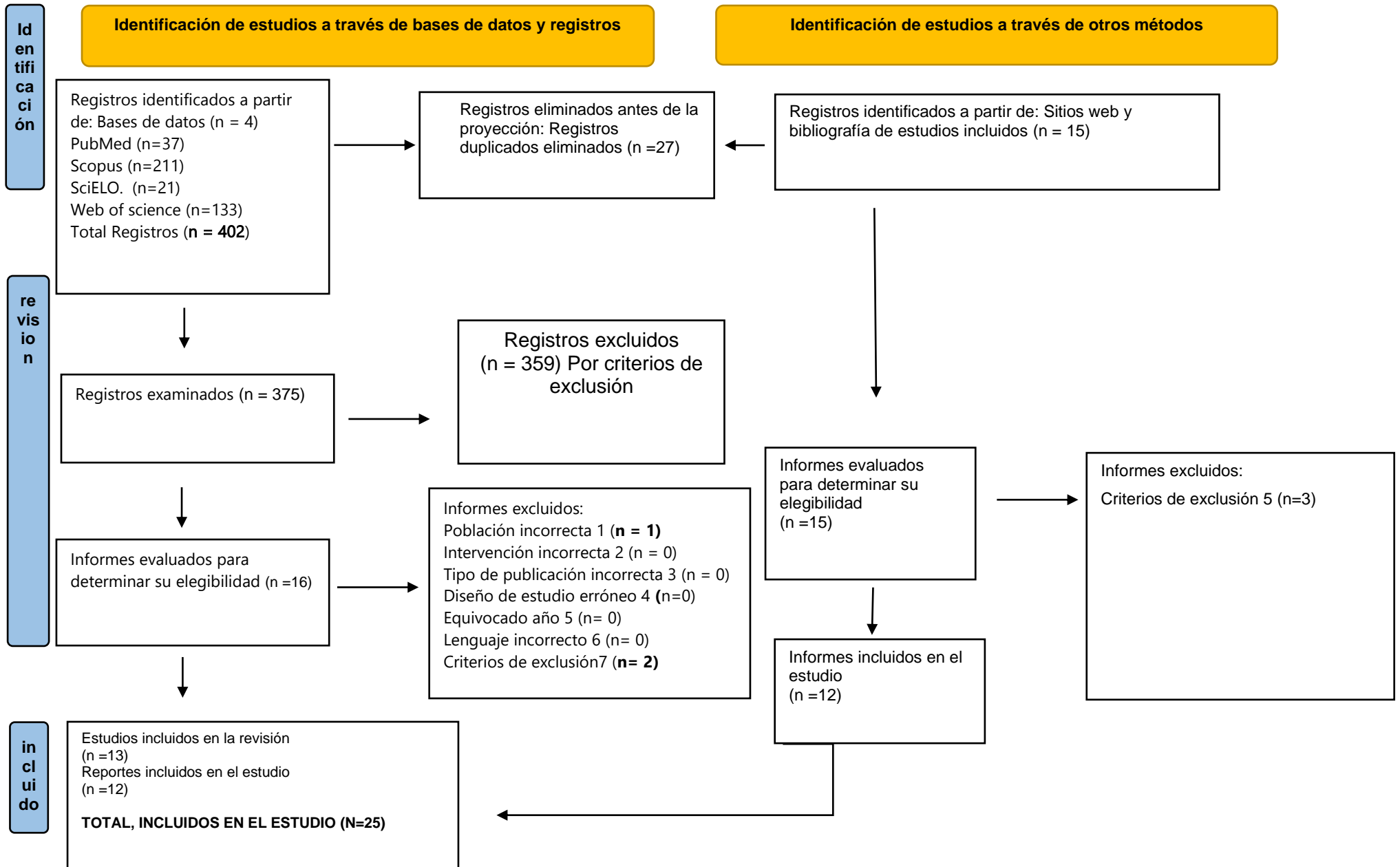
5.12.- Selección de los estudios

El número total de registros proporcionados por las bases de datos fue de 402 artículos y 15 adicionales identificados mediante otras fuentes. Luego de eliminar 27 duplicados, se revisaron 390 estudios por título y resumen, seleccionando 29 artículos para lectura de texto completo. Finalmente se incluyeron 25 artículos según criterios de inclusión y exclusión. El flujograma del proceso de selección se observa en la figura 2.

5.13 Síntesis de los resultados.

Se utilizó síntesis cualitativa para resumir los resultados. La síntesis consistió en resumir las características los resultados. Los resultados se informaron de acuerdo con la guía de informe PCC.

Figura 2. Diagrama de flujo según criterios PRISMA, para Scoping Review. (83)



6.-Resultados

Se incluyeron 25 artículos clínico-experimentales, siguiendo criterios de inclusión y exclusión, todos redactados en idioma inglés. De estos, 21 artículos llevaron a cabo estudios en seres humanos, abarcando un total de 649 pacientes. Veinte artículos informaron el número de pacientes según sus respectivos géneros de los pacientes estudiados y uno solo artículo informó el número total de pacientes incluidos en el estudio no indicando sus respectivos géneros. El porcentaje de hombre y mujeres estudiados en los 21 artículos corresponde al 70.42% y 29.58% respectivamente, con un promedio de edad de 52.20 años en los grupos de estudio.

En este análisis, Irán e India lideraron con seis y tres estudios respectivamente. Brasil, Turquía e Italia realizaron dos estudios cada uno, mientras que China, Canadá, Nueva Zelanda, Chipre, Pakistán y Alemania llevaron a cabo un solo estudio cada uno.

En la investigación en animales, Brasil lideró con tres estudios, mientras que Turquía realizó un estudio en este ámbito.

La fitoterapia que más se estudió fue la miel con nueve artículos, seguidos de cúrcuma y manzanilla con 3 artículos, dos en humanos, uno en animales y uno en humanos y 2 en animales respectivamente. El caso de MTCH, Mora, Zataria multiflora, Aloe vera, SAMITAL, Faringel, Llantén, Caléndula, mezcla de hierbas y Hangeshashinto, solo aportaron con un estudio.

Prevenir y tratar la MO inducida por RT y/o QT ayudará a reducir los tiempos y costos de atención médica, así como a mantener y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos (21,49, 95, 142).

Características de la intervención:

Frecuencia	Administración/ forma	Duración de la intervención /seguimiento
<ul style="list-style-type: none">• 2 veces/día• 3 veces/día• 4 veces/día	<ul style="list-style-type: none">• ADMINISTRACIÓN• Oral• Tópico <ul style="list-style-type: none">• FORMAS• Enjuague, Gel, líquida, pomada, cápsulas, solución acuosa, mermelada, jarabe.	<ul style="list-style-type: none">• 4, 5, 6 , 7 semanas.• 1 a 2 semanas después de terminada la RT. <ul style="list-style-type: none">• 19 semanas luego de terminada la RT.• 6 meses.

6.1-Resultados de los estudios en plantas y derivados, utilizadas en el tratamiento y prevención de la MO en paciente con neoplasia malignas de cabeza y cuello que recibieron (RT y/o QT).

Los enfoques para el tratamiento clínico de la MO se encuentran en diversos protocolos, que incluyen medidas de higiene oral estándar, medicamentos antiinflamatorios como la bencidamina, agentes antimicrobianos, analgésicos, factor estimulante de queratinocitos, factor estimulan de de colonias de granulocitos y monocitos, algunas barreras físicas como el Dentoxol y el gelclair y finalmente la terapia láser, esta última no está completamente estandarizada en Chile, debido a la falta de protocolos para su uso y manejo (16, 50, 52).

Al igual que la MO, la xerostomía, común en casos severos, afecta la calidad de vida del paciente oncológico, pero gracias a avances tecnológicos, su incidencia ha disminuido. Colaboración multidisciplinaria, cuidado bucodental y atención continua son esenciales para mitigar los efectos adversos del tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo (4, 6, 110).

En la búsqueda de métodos seguros, replicables y económicos, se han explorado diversas prácticas en medicina tradicional, que tienen como objetivo de acelerar o mejorar el proceso de cicatrización de la mucosa oral. Numerosos estudios respaldan la eficacia de compuestos que tienen efectos sobre la mucosa oral. Entre estos compuestos se encuentran los fitofármacos, que se definen como productos acabados o elaboraciones terapéuticas cuyos ingredientes activos son compuestos por partes de plantas u otro material de origen vegetal, o por preparaciones e infusiones vegetales, que pueden utilizarse para prevenir, curar o atenuar estados patológicos (93, 94).

6.2.- Medicina tradicional China (MTCH)

En el ámbito de la Medicina Tradicional China (MTCH), se proponen fórmulas herbarias para abordar la ulceración oral derivada de tratamientos oncológicos. A pesar de que se ha demostrado su eficacia en la prevención de la MO inducida por RT, su aceptación entre los oncólogos convencionales es limitada, lo que puede deberse a la necesidad de mayor evidencia y comprensión por parte de la comunidad médica tradicional (96)

Según una revisión sistemática de 2019 sobre el uso de MTCH en pacientes con NMCC, revela que esta terapia presenta beneficios significativos en la prevención de la MO inducida por RT, con una reducción del 36% en el riesgo para aquellos que la utilizan por más de un año (52). Esta evidencia refuerza la idea de que la MTCH puede desempeñar un papel valioso en la prevención de la MO, aunque se destaca la necesidad de una comprensión más profunda de sus aplicaciones, dosificaciones y posibles efectos secundarios, de manera similar a los fármacos convencionales (52).

La evidencia sugiere que la MO afecta más a pacientes de mayor edad, mientras que los más jóvenes experimentan mayores beneficios con MTCH debido a factores como menos condiciones médicas concurrentes y recursos psicosociales (32). Este hallazgo resalta la importancia de considerar las características específicas de los pacientes al determinar el enfoque terapéutico más efectivo.

La aplicación de MTCH en solución acuosa ha demostrado reducir el dolor, la xerostomía y la severidad de la MO inducida por RT con un ($P > 0.01$) (97). Aunque el uso de la MTCH está en aumento, las revisiones sistemáticas se centran más en la MO recurrente y pediátrica que en su prevención, lo que subraya la necesidad de una mayor investigación y comprensión de los usos, dosis y efectos no deseados de la MTCH, especialmente en el contexto de la MO inducida por tratamientos oncológicos convencionales (52).

En resumen, la MTCH emerge como una opción prometedora en el tratamiento de la MO en pacientes con NMCC que reciben RT, mostrando asociaciones positivas con una menor incidencia y severidad de la lesión. Sin embargo, es esencial abordar la brecha de aceptación en la comunidad médica convencional mediante la acumulación de evidencia sólida y una comprensión más profunda de su aplicabilidad en diversas situaciones clínicas.

Tabla IV. Evaluación de la eficacia de enjuague de MTCH en el tratamiento de MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
[97]	CaCC	RT	(NCI-CTC)	<p>Grupo 1 estudio MTCH (ingesta: mezclada con agua caliente, 200 ml al día, por la mañana y por la noche, 100 ml cada vez)</p> <p>Grupo 2 control No -MTCH (spray rhEGF en la mucosa oral del área irradiada tres veces al día.)</p>	<p>Grupo 1:35</p> <p>Grupo 2 :35</p>	Ingesta líquida/local	Hasta el final de la RT durante 7 semanas	Se observó menor grado de MOIRT y menor grado de dolor en los pacientes que recibieron MTCH, en comparación que los que no recibieron MTCH.
<p>UI: CaCC (carcinoma cabeza y cuello), RT (radioterapia), MTCH (medicina Tradicional China) se compone se compone de Ruibarbo (3 g), Regaliz (6 g), Menta (6 g), Scutellaria (10 g), Radix Liriope (20 g), Raíz de peonía roja (10 g), Lumbricus (10 g), Radix Scrophulariae (10 g) y Forsythia (10 g), MOIRT (mucositis oral inducida por RT), la escala MO de criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC)</p>								

6.3.- Manzanilla (*Matricaria recutita/ chamomilla*)

La revisión detallada de la evidencia disponible revela la prometedora eficacia de la Manzanilla en la prevención y tratamiento de la MO en pacientes con NMCC sometidos a tratamientos antineoplásicos convencionales, como la RT y/o QT. Los resultados de diversos estudios clínicos y experimentales en humanos y animales respaldan consistentemente la capacidad de la Manzanilla para reducir los síntomas asociados a la MO, especialmente el dolor (66, 69, 75, 76).

La literatura reporta que al estimar la acción profiláctica del gel de manzanilla sobre la MO inducida por RT no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados con un ($P=0.330$). Sin embargo los pacientes que usaron el gel de manzanilla después de la aparición de la mucositis informaron una reducción del malestar posterior. Además, el examinador notó una reducción en la gravedad de los signos (75). Estos hallazgos resaltan las propiedades antiinflamatorias de esta planta medicinal. No obstante, los datos de este estudio no permiten estimar la acción profiláctica de la manzanilla sobre la MO.

La evidencia de estudios en animales refuerza estos hallazgos al demostrar una disminución en la incidencia y severidad de la MO, junto con una buena tolerancia y la ausencia de toxicidad relacionada con la utilización de la Manzanilla (89, 99).

El potencial protector de la Manzanilla en la mucosa oral, particularmente frente al daño inducido por quimioterapéuticos como el 5-Fu, añade otro nivel de relevancia clínica. Se destaca la sugerencia de que su administración por períodos cortos puede atenuar de manera efectiva el daño asociado, lo cual podría tener implicaciones significativas en la gestión de la MO (76).

A pesar de estos hallazgos positivos, se subraya la necesidad de más investigaciones clínicas para consolidar la eficacia de la Manzanilla y establecer protocolos específicos de administración en el contexto clínico. La comprensión completa de los mecanismos de acción y la optimización de la administración son esenciales para garantizar la máxima eficacia como parte integral de las estrategias de manejo de la MO en pacientes oncológicos. En última instancia, la Manzanilla puede ser utilizada como una herramienta valiosa en la reducción de los signos y síntomas de la MO, ofreciendo beneficios tangibles que pueden mejorar significativamente la experiencia y el bienestar de los pacientes en el contexto oncológico.

Tabla V. Ensayos clínicos sobre la eficacia del gel de Manzanilla sobre la MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
[75]	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: Gel de manzanilla durante la RT Grupo 2: Digluconato de clorhexidina Grupo 3: Gel de manzanilla después de la RT	Grupo 1: 7 Grupo 2: 7 Grupo 3: 8	Tópico	1 semana después de terminada la RT	No fue capaz de prevenir la MO, no evitó la aparición de MO. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (P>0,05). Los pacientes que usaron el gel de manzanilla después de la aparición de la mucositis informaron una reducción del malestar posterior. Además, el examinador notó una reducción en la gravedad de los signos
CaCC (carcinoma cabeza y cuello), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud).								

Tabla VI. Artículos en orden cronológico de publicación: Experimento con animales, grupos de estudio, intervención, duración del experimento y resultados de la acción de la Manzanilla sobre la MO en hámster hembra al utilizar 5-Fluorouracilo.

Referencia	Animal	Experimento	Grupos del estudio	Intervención	Duración del experimento	Resultados
[99]	(35) Hámster dorado sirio hembra	Administración intraperitoneal de 5-Fluorouracilo	Grupo 1: Sin tratamiento Grupo 2: Manzanilla Grupo 3: Corticoides	Pomada con 100 g de extracto de manzanilla	16 días	↓ incidencia de MO ↓ severidad ↓ hiperemia vascular ↓ infiltración inflamatoria
[89]	(36) Ratas albinas hembra (Wistar)	Administración intraperitoneal de 5-Fluorouracilo	Grupo 1: Manejo de agua destilada Grupo 2: Extracto de manzanilla	Sonda de administración intragástrica del extracto alcohólico de manzanilla	16 días	↓ toxicidad causada por el medicamento ↓ tamaño de la lesión el uso prolongado provocó toxicidad en la mucosa de la lengua
↓: reducción; ↑: aumento, MO (Mucositis oral)						

6.4.-Aloe vera (Aloe barbadensis)

En el contexto de pacientes afectados por NMCC tratados con RT, se ha investigado la eficacia del Aloe vera, tanto de manera individual como en combinación con extractos herbales, como una estrategia para abordar la MO y aliviar el dolor (70, 71).

La evidencia recopilada sugiere que tanto el Aloe vera en forma de enjuague pueden ser considerados como opciones de tratamiento para la MO inducida por RT, pero no es capaz de prevenirla (71). Los estudios han revelado una significativa reducción de la MO y una disminución en la intensidad del dolor durante las primeras dos semanas de tratamiento con estas intervenciones (70). Además, el Aloe vera destaca por ser más económico y mejor aceptado por los pacientes en comparación con otras opciones disponibles.

La naturaleza antioxidante del Aloe vera como medicamento a base de hierbas contribuye a su atractivo como alternativa de tratamiento para la MO. Los bajos niveles de efectos secundarios asociados lo posicionan como una opción efectiva y bien tolerada, especialmente en el contexto de pacientes con NMCC que reciben RT (70, 71).

A pesar de los resultados alentadores, se destaca la importancia de más investigaciones clínicas para validar y consolidar estos hallazgos. Tal como ocurre con otras plantas es necesario la optimización de protocolos de administración y el conocimiento detallado de los mecanismos de acción del Aloe vera en el contexto de la MO son pasos cruciales para su integración efectiva en las prácticas clínicas. En última instancia, el Aloe vera se perfila como una opción viable para el tratamiento de la MO en pacientes con NMCC sometidos a RT. Esta alternativa podría ser una contribución valiosa para mejorar significativamente la calidad de vida del paciente oncológico.

Tabla VII. Ensayos clínicos sobre la eficacia de la solución de Aloe Vera sobre la MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(71)	CaCC	RT	La escala de la OMS	<p>Grupo 1 (estudio) con 5 ml de la solución de Aloe vera</p> <p>Grupo 2 (control) solución de bencidamina, no comer ni beber durante los siguientes 30 minutos, 3 veces al día desde el primer día de RT hasta el final del tratamiento.</p>	<p>Grupo 1: (13)</p> <p>Grupo 2: (13)</p>	Enjuague	1 semana después de terminada la RT (7 semanas)	No encontraron diferencias significativas en cuanto a la disminución o al retraso en la aparición de la MO inducida por RT en ambos grupos de pacientes estudiados. El efecto de ambos tratamientos no cambió significativamente con el tiempo (p = 0,09).
CaCC (carcinoma cabeza y cuello), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud), NI (No informada), MO (Mucositis oral)								

6.5.-Miel y sus derivados

La acumulación de evidencia proveniente de diversos estudios acerca del uso de la miel y sus derivados en enjuagues orales para pacientes con NMCC sometidos a tratamientos de RT o QT destaca de manera consistente beneficios significativos en la prevención y

tratamiento de la MO. Los hallazgos relevantes incluyen la disminución de la gravedad y la incidencia de MO de grado 3 y 4, así como un retraso en la aparición de MO grado 4 (6, 107, 108, 109, 110, 111, 115, 142).

Adicionalmente, se observó una mejora en la salud oral general, una menor pérdida de peso en los pacientes que incorporaron miel en su tratamiento, y una mejor calidad de vida en comparación con aquellos que no la utilizaron, esto se tradujo en menos interrupciones no deseadas en el tratamiento, con estancias hospitalarias más cortas y se recuperaron de la toxicidad aguda por radiación de forma más rápida (109, 142). Además, mostraron aceptación del agradable sabor de la miel (142). Este efecto temporal se explica por la resolución de lesiones entre 2 y 4 semanas después de finalizada la RT (109).

En el caso específico de la miel Gelam, los informes respaldan su papel como agente antiinflamatorio in vivo, la capacidad de inhibir la producción de mediadores inflamatorios, sugiriendo un potencial terapéutico significativo en el tratamiento de la MO (112, 108). En cuanto al propóleo, se respalda su eficacia y seguridad en enjuagues bucales para tratar la MO inducida por RT, mostrando resultados positivos en la reducción de la MO y la disfagia, además de ser una opción más económica y bien aceptada por los pacientes (6).

A pesar de estos resultados alentadores, informes contradictorios, como los de Bardy et al. y Hawley et al. (2014), que no encontraron diferencias significativas en la MO de grado 3, plantean interrogantes sobre la consistencia de los resultados (114, 115). Experiencias de incomodidad asociada al consumo de miel, como se evidenció en el estudio de E. Parsons et al. (2012), resaltan la importancia de considerar factores individuales y la tolerancia del paciente al implementar estas intervenciones (116).

La variabilidad en los resultados entre estudios podría atribuirse a discrepancias en métodos de estudio, poblaciones de pacientes y formulaciones utilizadas. Esto subraya la necesidad de abordar con mayor profundidad los factores que influyen en la eficacia de las intervenciones basadas en miel para garantizar una comprensión precisa de su impacto en la MO inducida por tratamientos oncológicos.

Aunque los resultados son prometedores y ofrecen opciones adicionales en el manejo de la MO en pacientes con NMCC sometidos a RT y/o QT, la validación continua y estudios más rigurosos son esenciales para establecer pautas y recomendaciones definitivas. Las dudas derivadas de problemas metodológicos y la calidad de los estudios resaltan la necesidad de abordar estos desafíos para garantizar la confiabilidad de las intervenciones basadas en miel en la práctica clínica (104).

Tabla VIII. Se presentan los ensayos clínicos en los cuales se investigó el impacto de enjuagues de miel y sus derivados sobre la MO en pacientes NMCC que están recibiendo tratamiento de RT y/o QT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(111)	CaCC	RT	RTOC	Grupo 1 (estudio) 8 20 ml de miel Grupo 2 (control) de gel de lidocaína	Grupo 1:20 Grupo 2 :20	Enjuagues	6 semanas	El G1 tuvo una asociación con una mucositis menos grave que G2. En el G1 de la miel, sólo 1 de cada 20 pacientes desarrolló una mucositis intolerable. En el G2 de lidocaína, 15 de 20 pacientes desarrollaron mucositis intolerable. El riesgo de desarrollar MO en G1 fue 0.05 a diferencia de G2 que fue 0.75.(RR = 0.067). La miel tiene un fuerte efecto protector para disminuir la gravedad de la MO inducida por radiación.
(110)	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: 12 ml de Miel natural Grupo 2: 15 ml de bencidamina al 0,15 % Grupo 3: 20 ml de solución salina 0.9%	Grupo 1:20 Grupo 2 :20 Grupo 3:20	Enjuague	NI	Reducción de la gravedad y aparición tardía de MO en los pacientes G1 en comparación con G2, G3. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas ($P < 0,001$).
(142)	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: 20 ml de miel pura 15 minutos antes, 15 minutos después y 6 h de la RT Grupo 2: 20 ml de solución salina	Grupo 1:30 Grupo 2 :30	Enjuague		Reducción estadísticamente significativa en la aparición y la gravedad de la RIM en pacientes tratados con miel, sino que también estos pacientes perdieron menos peso en comparación con los pacientes que no recibieron miel. Además, un mayor número de pacientes que recibieron miel no tuvieron interrupciones no deseadas en la administración del tratamiento.
(114)	CaCC	RT RT/QT	La escala de la OMS	Grupo 1: 20 ml de miel manuka irradiada Grupo 2: Placebo	Grupo 1:66 Grupo 2 :63	Enjuague	6 semanas	No encontraron diferencias significativas en la incidencia de MO en Grado 3 ($p=064$), tampoco en gravedad o duración de la MO entre el grupo estudio y el grupo control($p=0.79$).
(107)	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: 1g jalea real 2 veces al día Grupo 2: Clorhidrato de bencidamina y nistatina	Grupo 1:52 Grupo 2 :51	Enjuague	NI	Tiempo de medio de cicatrización de MO en G1, fue menor al del G2.
(115)	CaCC	RT o QT	La escala de la OMS	Grupo 1: 5ml de miel manuka irradiada Grupo 2: gel placebo	Grupo 1:54 (23) completaron el estudio Grupo 2 :52 (25) completaron el estudio	Enjuague	NI	Tasas bajas de RTOG mayores o iguales a mucositis de grado 3; 35 % en el grupo de miel y 43 % en el grupo de placebo.
(109)	CaCC	RT	RTOC	Grupo 1 (estudio) 20ml de miel diluida en 100 ml de agua purificada. Grupo 2 (control) solución salina	Grupo 1 :36 Grupo 2: 36	Enjuague	Desde la 4ª semana de RT. (7 semanas) cuestionario calidad de vida 26 semanas	La prevalencia ↓ más en el Grupo 1 y ↑ en el Grupo 2, pérdida de peso ambos ↓, pero el grupo 2 fue mayor. Calidad de vida fue mejor en el grupo 1 que el grupo 2. La prevalencia de MO grave en Grupo 2 ↑ y tendencia ↓ en el Grupo 1. Se observó reducción significativa de MO grado 3 y 4
(108)	CaCC	RT/QT	CTCAE/ FACIT	Grupo 1 (estudio) 20ml de miel Grupo 2 (control) 20ml solución salina	Grupo 1 :20 Grupo 2: 20	Enjuague	4 semanas después de terminar la RT	El grado de MO fue significativamente menor en G1 que el G2, en la cuarta semana posterior a la terapia. Y la calidad de vida fue mejor en G1
(6)	CaCC	RT	NCI-CTC	Grupo 1 (estudio) 20ml de sol oral de propóleo Grupo 2 (control) 20 ml solución placebo (agua estéril)	Grupo 1 :15 Grupo 2: 15	Enjuague	4 semanas	Diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la gravedad de la MO en el 2ª, 3ª y 4ª semana. La frecuencia de grado 3 de MO a la cuarta semana de RT, se observó una diferencia dominante en la gravedad de la disfgia: el 53,33 % de los pacientes del G2 y el 6,66 % de los pacientes del G1 tenían disfgia de grado 3

↓: reducción; ↑: aumento; CaCC (carcinoma cabeza y cuello), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud), RTOG (Gravedad mucositis oral según Therapy Oncology Group y OMS), NI (No informada), Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), Cuestionario calidad debida FACT-H&N (FACIT), grupo de oncología y radioterapia (criterios RTOC), Criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC), G1 (grupo 1), G2 (grupo 2) G3 (grupo 3), MO (mucositis oral), RIM (mucositis inducida por radioterapia).

6.6.-Cúrcuma

La discusión de los hallazgos revelados por la literatura científica sobre el uso de la curcumina en la prevención y tratamiento de la MO en pacientes con NMCC que reciben tratamiento de QT y/o RT arroja importantes resultados.

Los estudios en humanos señalan beneficios significativos con el consumo de cápsulas de curcumina. Estos incluyen un retraso en la aparición de MO grado 1, una menor gravedad de la MO y una disminución en la intensidad del dolor (50, 82). Asimismo, se destaca que los pacientes que recibieron cápsulas de curcumina experimentaron una menor pérdida de peso, impactando positivamente en su calidad de vida durante el tratamiento oncológico (82).

La diferenciación en la gravedad de la MO entre los pacientes que solo recibieron QT y aquellos que fueron sometidos a ambas modalidades de tratamiento (QT y RT en cabeza y cuello) proporciona una perspectiva esclarecedora (50). Para los primeros, se observó una significativa reducción en la gravedad de la MO. En el segundo grupo, la MO fue menos intensa, pero solo en la cuarta y séptima semana, indicando una posible variación temporal en la respuesta al tratamiento.

En cuanto a las investigaciones en animales, específicamente en hámsteres con MO inducida por 5FU, la formulación mucoadhesiva de curcuminoides demostró reducir la intensidad de la MO, acelerar la cicatrización de las heridas y exhibir propiedades antiinflamatorias (53). La modulación de la angiogénesis y la expresión de TGF- β 1 sugiere posibles mecanismos subyacentes a estos efectos terapéuticos.

La terapia basada en formulaciones autoadhesivas con curcuminoides y extracto de *Bidens pilosa* L. emerge como una alternativa prometedora. La accesibilidad, bajo costo y facilidad de obtención de estas formulaciones las posicionan como opciones tópicas atractivas para la prevención y tratamiento de la mucositis (53, 89).

La evidencia acumulada respalda sobre la eficacia de la curcumina, tanto en cápsulas como en formulaciones tópicas, en el tratamiento de la MO en pacientes oncológicos. Sin embargo, se destaca la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor los mecanismos subyacentes y optimizar la aplicación clínica de estas terapias.

Tabla IX. Representan los ensayos clínicos en los cuales se investiga el efecto de uso de cápsulas de Curcumina nanomicelle en personas con NMCC que presenta MO, inducida por de RT y/o QT

Referencia/año	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(82)	CaCC	RT	(NCI-CTC)	Grupo 1: 1 cápsula de Curcumina 80 mg por día Grupo 2 de capsula con lactosa	Grupo 1: 16 Grupo 2: 16	Cápsulas orales	42 días	Se observó retraso en la aparición de MO, grado 1, menor gravedad de la MO. La pérdida de peso de los del grupo estudio fue menor que el control al final del estudio. La administración de nanocurcumina no provocó efectos secundarios ni molestias detectables.
(50)	CaCC	RT/QT	La escala de la OMS	Grupo 1 (estudio) Capsula nanomicelle curcumina de 80 mg dos veces al día Grupo 2 (control) cápsulas de placebo y Sin Curcumina	Grupo 1: 25 Grupo 2: 25	Cápsulas orales	7 semanas	Gravedad de la MO y el dolor en el grupo estudio fue menor que en el grupo de control.

CaCC (carcinoma cabeza y cuello), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud), Criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC), MO (mucositis oral)

Tabla X. Se detallan los ensayos clínicos en animales donde se aplicó Cúrcuma longa sobre la Mucosa Oral en Hámster dorado sirio machos, sometidos a tratamiento con 5-Fluorouracilo.

Referencia	Animal	Experimento	Grupos del estudio	N.º de Animales	Intervención	Duración del experimento	Resultados
[53]	Hámster dorado sirio Machos	Administración intraperitoneal de 5-Fluorouracilo	Grupo 1: Sin tratamiento Grupo 2: Placebo Grupo 3: Manzanilla Grupo 4: Con FMAC	Grupo 1: 18 Grupo 2: 18 Grupo 3: 18 Grupo 4: 18	Tópica 2 veces (mañana y tarde) al día, 0.5g	14 días	Grupo 4 (se aplicó FMAC), donde se le aplicó FMAC, presentaron una MO era menos intensa que los grupos control

Formulación mucoadhesiva que contine curcuminoides de Cúrcuma L(FMAC), 5-fluorouracilo (5-Fu)

6.7.-Hangeshashinto

La inclusión del Hangeshashinto (TJ-14), una medicina herbaria tradicional japonesa, conocida como medicina Kampo, compuesta por siete hierbas medicinales, representa una alternativa potencialmente beneficiosa para el manejo de la MO inducida por RT en pacientes NMCC (119). Esta medicina, que ha sido comúnmente recetada para tratar trastornos inflamatorios del tracto digestivo, ha suscitado un interés creciente debido a informes recientes que respaldan su eficacia terapéutica en la MO.

Los estudios experimentales en animales han aportado información significativa sobre el impacto del TJ-14 en la MO. Se ha observado una reducción significativa en la gravedad y el porcentaje de MO en hámsteres expuestos a RT. Además, se evidenció una inhibición notable de la infiltración de neutrófilos y la expresión de COX2 en la mucosa oral. Estos hallazgos respaldan la posibilidad de que el TJ-14 se convierta en una opción terapéutica económica, segura y efectiva en el tratamiento de la MO en pacientes sometidos a terapia antineoplásica convencional, como la RT. Sin embargo, para respaldar de manera más sólida estos resultados y establecer su validez clínica, se requiere la realización de nuevos estudios que profundicen en los mecanismos de acción y la eficacia del TJ-14 en pacientes humanos con MO inducida por QT y RT. Estos futuros estudios permitirán fortalecer la base de evidencia y contribuirán a la consolidación del TJ-14 como una opción terapéutica viable en el tratamiento de la MO en el contexto oncológico.

Tabla XI Se describen los ensayos clínicos en animales en los cuales se empleó Hangeshashinto en la dieta en Hámster dorado sirio hembras que presentan MO que están bajo tratamiento de RT sobre la mucosa oral

Referencia	Animal	Experimento	Grupos del estudio	N.º de Animales	Intervención	Duración del experimento	Resultados
[119]	Hámster dorado sirio hembras	Se administró una dosis única (40 Gy) de radiación a la mucosa bucal, cuerpo estaba protegido de la radiación por una placa de plomo	Grupo 1 mezcla de 2% de TJ-14 en la dieta normal Grupo 2. gránulo idéntico al de la dieta normal.	Grupo 1: 6 Grupo 2: 6	Ingesta de TJ-14 (grupo estudio), no indica cuantas veces al día	28 días	TJ-14 redujo significativamente la gravedad y el porcentaje de la MO de los hámsteres expuestos a RT
Hangeshashinto (TJ-14), Radioterapia (RT)							

6.8.-Melaza de Mora negra

En Turquía, la *melaza de mora negra* es un alimento ampliamente utilizado en la intervención tradicional de la MO por gran parte de la población local (84). Diversos estudios han explorado la eficacia de la melaza de morera negra en la prevención de la MO y xerostomía en pacientes con NMCC sometidos a RT (84, 144).

Estos estudios han arrojado resultados prometedores, demostrando una menor incidencia de MO y valores medios menores en la gravedad de la MO cuando se utiliza melaza de mora negra. Este enfoque se ha revelado eficaz en la prevención de la MO inducida por RT en pacientes con NMCC. Sin embargo, se destaca la necesidad de realizar más investigaciones que respalden y validen estos resultados (84). Futuros estudios contribuirían significativamente a consolidar la evidencia existente y proporcionarían una base más robusta para considerar la melaza de mora negra como una intervención preventiva en el manejo de la MO en pacientes oncológicos sometidos a RT

Tabla XII. Se detallan los ensayos clínicos en personas que han empleado Melaza de Mora Negra sobre la Mucosa Oral en pacientes con NMCC que presentan MO y están recibiendo tratamiento de RT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(84)	CaCC	RT	NIC-CTCAE/ OAG/ UW- QOL	G 1: (Estudio)tomo MMN 1 a 3 minutos y trago 3 veces al día G 2 no recibió placebo	Grupo 1: 38 Grupo 2: 42	Melaza 1 a 3 minutos en boca luego tragaron	90 días (control)	La incidencia y gravedad de MO fue significativamente mayor en G2 que en el G1, además la puntuación de dolor en la mucosa oral fue menor en G1. La mucosa oral se desarrolló más rápido en G1 que en G2. La calidad de vida de G1 comenzó a mejorar a los 3 meses después del Tratamiento.

CaCC (carcinoma cabeza y cuello), RT (radioterapia), Melaza mora negra (MMN), Terminaron experimento (TE), G1(grupo 1), G2 (grupo 2), MO(mucositis oral), NCI-CTCAE v4.0(Criterios de terminología común para eventos adversos del Cancer Institute, versión 4.0), OAG (guía de evaluación oral) ,(UW-QOL Cuestionario de evaluación de la calidad de vida de la Universidad de Washington)

6.9.-SAMITAL

El compuesto fue diseñado para abordar los retos del tratamiento de la MO, combina tres extractos de fármacos botánicos estandarizados: Arándano, frutos de *Macleaya cordata* y *Echinacea angustifolia*. Este se presenta en forma de una suspensión similar a un gel, permitiendo una exposición prolongada de la mucosa oral a sus ingredientes activos. La formulación sigue las directrices de la FDA de EE. UU. para productos farmacéuticos botánicos (junio de 2004) (4, 30).

Respecto al papel de SAMITAL en la reducción de la incidencia de MO grave inducida por quimio/radioterapia, los resultados no indican una efectividad significativa en la reducción general de la incidencia de MO grave. Sin embargo, en pacientes tratados con SAMITAL que reciben QT, se observó una mejora estadísticamente significativa en la incidencia de MO grave, acompañada de una mejora general en la calidad de vida. El producto fue bien tolerado sin efectos secundarios significativos, y no se registraron modificaciones en el gusto durante la administración (30).

Se resaltan sus beneficios, se subraya la necesidad de confirmar estos hallazgos mediante un estudio de fase III.

Los investigadores concluyen que se necesitan más estudios para ajustar las dosis y formulaciones sugeridas y enfocarse en la población objetivo.

Tabla XIII. Se presentan los ensayos clínicos en los que se evaluó el efecto de SAMITAL sobre la MO de individuos con NMCC que recibieron tratamiento de RT/QT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(30)	CaCC	RT/QT	OMS/ OMAS	Grupo 1: SAMITAL 20ml/4 veces al día Grupo 2 Placebo/20ml/4 veces al día	Grupo 1 :61 /terminaron (59) Grupo 2 :59/ terminaron (57)	Enjuagues	11 semanas desde el comienzo de la RT y 3 meses después de terminada la RT)	No se demostró una superioridad significativa de SAMITAL al ser comparado con el placebo para reducir la incidencia de mucositis grave. Pero es bien tolerado y seguro. Aparentemente mejoro la calidad de vida de los usuarios de SAMITAL

CaCC (carcinoma cabeza y cuello), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud), Escala de evaluación de la mucositis oral (OMAS)

6.10.-Infusion de plantas (Faringel)

En diversos estudios, se han destacado las propiedades de la manzanilla, el aloe vera, la caléndula y el propóleo en la prevención de la MO aguda durante la QT o RT en pacientes con NMCC. Con estos antecedentes, los investigadores han explorado la creación de una infusión de estas cuatro plantas (Faringel), con el fin de evaluar su eficacia en la prevención de la MO en pacientes sometidos a RT y/o QT. Sin embargo, la infusión de estos cuatro agentes naturales, no demostro ser efectiva en la prevención de la MO de manera significativa (63).

Tabla XIV. Se describen los ensayos clínicos en personas que utilizaron la infusión de plantas (Faringel) sobre la MO en pacientes con NMCC que están recibiendo tratamiento de Radioterapia RT y/o QT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(63)	CaCC	QT/RT	CTCAE	<p>Grupo 1: (estudio) faringel 7ml /4 veces al día</p> <p>Grupo 2 (control) placebo con miel / 7ml, 4 veces al día</p>	<p>Grupo 1:53</p> <p>Grupo 2 :51</p>	Solución acuosa oral	5 semanas	No se pudo detectar prevención de la MO grado 3 al mezclar estos 4 agentes naturales, en paciente con neoplasias malignas de cabeza y cuello al ser tratados con QT/RT. No se encontro diferencia significativa entre el grupo 1 (estudio) y el control grupo 2 con un P(0.65)
CaCC (carcinoma cabeza y cuello), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), CTCAE (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos).								

6.11.-Zataria multiflora Boiss (ZMB)

También conocida como Avishan-e-Shirazi o tomillo Shirazi, tiene una larga historia de uso medicinal en áreas aborígenes. Tradicionalmente, se ha utilizado como carminativo, estimulante y diaforético, diurético, antiséptico, anestésico, antiespasmódico, antidiarreico y analgésico (120). Aunque *ZMB* contiene compuestos como timol, carvacrol, zatrinal, ácido oleanólico, ácido betúlico, ácido rosmarínico y monoterpenoides como sesquiterpenoides, los efectos biológicos están asociados principalmente a sus compuestos fenólicos, especialmente el timol y el carvacrol (120, 121). Estudios han examinado in vitro el efecto preventivo de *ZMB*, sobre los efectos genotóxicos inducidos por la radiación ionizante en linfocitos humanos normales, lo que generó una incidencia reducida significativa del daño del ADN de los linfocitos tratados (92). Mientras que otros estudios han demostrado las propiedades quimioprotectoras/radioprotectoras, al evaluar la eficacia del enjuague bucal con *ZMB* en la reducción de la incidencia de MO en pacientes con NMCC que reciben QT/RT y RT (120).

Se ha observado que la intensidad e incidencia de la MO de grado 3-4 fue menor en pacientes que utilizaron *ZM*, al igual que la puntuación del dolor bucal disminuyó significativamente (120).

Tabla XV. Se describen los ensayos clínicos en personas que utilizaron extracto de enjuague de *Zataria multiflora* sobre la MO de pacientes con NMCC que están recibiendo tratamiento de QT y/o RT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos de estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Efectividad
(120)	CaCC	RT, QT/RT	OMS/OMAS	<p>Grupo 1: (estudio) 5 ml de extracto de ZM. 3 veces al día</p> <p>Grupo 2 (control) recibió 5 ml de enjuague bucal como placebo sin ZM. 3 veces al día</p>	<p>Grupo 1: 25</p> <p>Grupo 2: 27</p>	Enjuague	7 semanas después de finalizar el tratamiento	La intensidad, e incidencia de MO grado 3-4 fue menor en el grupo estudio que el control, al igual que la intensidad del dolor

CaCC (carcinoma cabeza y cuello), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud), Escala de Evaluación de Mucositis Oral (OMAS), *Zataria multiflora* (ZM)

6.12.-Llantén mayor (Plantago mayor L)

Es una planta utilizada en la antigua medicina tradicional, ha demostrado ser un eficaz agente cicatrizante de heridas. Su uso se remonta a textos de medicina tradicional persa, como el "Canon de Medicina" de Avicena (980–1037 d.C.). Se han identificado diversas actividades biológicas en el *Llantén mayor*, que incluyen propiedades analgésicas, antiinflamatorias, cicatrizantes de heridas, antiulcerogénicas, antioxidantes, antimicrobianas e inmunomoduladoras (60, 124, 125).

En estudios recientes, se ha demostrado la eficacia del enjuague de *Llantén mayor* en el tratamiento de la MO inducida por RT, así como en el alivio de los síntomas dolorosos asociados a esta afección (124).

En una revisión sistemática llevada a cabo en 2023 por **Wen S et al.**, se examinaron diferentes productos y compuestos utilizados en el tratamiento de la MO inducida RT y QT. Se concluyó que productos naturales, como el extracto de *Llantén mayor*, el extracto de *Miel de tomillo* y el complejo de vitamina B combinado con GeneTime, resultaron efectivos para reducir la gravedad de la MO (1). En contraste, se observó que los colutorios de clorhexidina parecían ser menos eficaces en el tratamiento de la MO generada por los antineoplásicos ya mencionados, que los productos naturales. Sin embargo, se sugirió que las concentraciones de los colutorios de clorhexidina podrían influir en su eficacia en el tratamiento de la MO (1).

Tabla XVI. Se detallan los ensayos clínicos en personas que utilizaron jarabe de Llantén Mayor sobre la MO de pacientes con NMCC que están recibiendo tratamiento de RT.

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(124)	CaCC	RT	OMS/EVA	Grupo 1: jarabe de LIM Grupo 2: placebo	Grupo 1:23 Grupo 2 :23	jarabe	7 semanas	Gravedad de la mucositis según la escala de la OMS y la gravedad del dolor de los pacientes evaluado

CaCC (carcinoma cabeza y cuello), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud). Grupo 1 (G1) Grupo 2 (G2), Llantén Mayor (LIM), EVA (escala analógica visual).

6.13.-Poliherbal y Zinc

La MO originada por la radiación, se plantea que la fisiopatología subyacente implica un proceso inflamatorio y la generación de especies reactivas de oxígeno como resultado de la exposición a radiación ionizante (70). Se han propuesto diversos compuestos con el fin de prevenir y tratar la MO inducida por radiación en pacientes con NMCC. No obstante, hasta la fecha, no se han establecido a nivel mundial estrategias profilácticas o de tratamiento debidamente corroboradas para la MO (70).

El zinc, con su capacidad para reducir el daño oxidativo causado por especies reactivas de oxígeno, desempeña un papel crucial en la síntesis de colágeno, la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, y actúa como cofactor en procesos celulares como la síntesis de ADN, proteínas, ARN polimerasa y transcriptasa inversa, promoviendo la cicatrización de heridas y estimulando el crecimiento, el sistema inmunológico y reproductivo.

La miel, el aloe vera y la manzanilla son agentes con propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y cicatrizantes. La miel destaca por su diversidad nutricional y capacidad reductora de radicales libres. El aloe vera exhibe efectos analgésicos, inmunorreguladores y antitumorales, mientras que la manzanilla ofrece propiedades antibacterianas, antiinflamatorias, anticancerígenas y sedantes. Estos ingredientes naturales se han utilizado a lo largo de la historia por sus beneficios terapéuticos en la cicatrización de heridas y la promoción de la salud cutánea.

En el contexto de la prevención y tratamiento de la MO, se destaca la importancia de utilizar compuestos efectivos con perfiles de seguridad adecuados. Actualmente, los enjuagues bucales terapéuticos comerciales con alto contenido de alcohol pueden causar molestias y toxicidad. Este ensayo clínico evalúa los efectos de los enjuagues bucales de polihierbas y zinc en comparación con los enjuagues de clorhexidina y placebo para la prevención de la MO inducida por radiación.

La literatura reporta estudios de estos compuestos en búsqueda de la prevención de la MO generada por la RT en pacientes con NMCC, estos informan que la gravedad de la MO según las escalas de la OMS y OMAS, así como el dolor según la EVA, fue significativamente menor en el grupo de Poliherbal en comparación con el grupo de placebo. Además, los pacientes del grupo Poliherbal no experimentaron ni siquiera MO de grado 3 durante todo el estudio. La puntuación general de OMAS fue menor en el grupo del enjuague de polihierbal en comparación con los otros grupos. Por lo que los investigadores concluyen que son posibles candidatos preventivos para la MO inducida por RT en pacientes con HNC, las limitaciones del estudio deben ser considerados y se debe tener cuidado al interpretar los resultados.

Tabla XVII. Se detallan los ensayos clínicos en personas que utilizaron Zinc y polihierbal sobre la MO de pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT y utilizando la escala de medición de MO de la OMS .

Referencia	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
[70]	CaCC	RT	La escala de la OMS	G1 Mezcla sulfato de zinc con agentes humectantes G2 Polihierbal G3: CHX G4: Placebo	Grupo 1:17 Grupo 2 :17 Grupo 3:17 Grupo 4:16	Enjuague	7 semanas	Grupo 1 y 2 redujo significativamente las puntuaciones de MO y además de la intensidad del dolor
CaCC (carcinoma cabeza y cuello), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud). Grupo 1 (G1) Grupo 2 (G2), grupo 3 (G3), grupo 4 (G4), CHX (clorhexidina)								

6.14.-Caléndula officinalis

La *Caléndula officinalis*, comúnmente conocida como *caléndula*, destaca por sus propiedades antiinflamatorias, siendo ampliamente utilizada en distintos países. Su extracto ha demostrado poseer propiedades farmacológicas diversas, incluyendo acciones antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas, antifúngicas y antivirales. Se ha evidenciado su eficacia en la prevención de la dermatitis aguda en pacientes oncológicos sometidos a irradiación postoperatoria, así como sus efectos citotóxicos en líneas celulares tumorales in vitro y sus actividades anticancerígenas in vivo (123).

La literatura informa la capacidad antioxidante del extracto de *Caléndula officinalis* y su posible mecanismo de acción en la MO inducida por RT en pacientes NMCC (122).

El informe indica que el enjuague bucal de *Caléndula officinalis* reduce significativamente la intensidad de la MO, especialmente en las semanas 2, 3 y 6, además de ser bien tolerada por todos los pacientes estudiados, sin efectos secundarios significativos, como náuseas y vómitos. También se registraron valores de contenido total de antioxidantes, polifenoles, flavonoides y concentración de quercetina del extracto al 2%, los cuales fueron de $2353,4 \pm 56,5 \mu\text{M}$, $313,40 \pm 6,52 \text{ mg/g}$, $76,66 \pm 23,24 \text{ mg/g}$ y $19,41 \pm 4,34 \text{ mg/l}$, respectivamente (122).

El alto contenido de flavonoides y fitoquímicos fenólicos en la *Caléndula officinalis*, así como su actividad antioxidante, pueden respaldar su alta capacidad para eliminar radicales y su efecto protector en la MO inducida por RT (122).

Se concluye que la *Caléndula officinalis* es efectiva para disminuir la intensidad de la MO, aunque no puede prevenir completamente su aparición. Se recomiendan investigaciones adicionales para determinar la dosis óptima y la frecuencia de administración que puedan conducir a resultados aún más eficaces en la MO inducida por RT.

Tabla XVIII Ensayos clínicos en seres humanos, que utilizaron *Caléndula officinalis* sobre la MO de pacientes con NMCC que reciben tratamiento de RT y/o QT se utilizó escala OMAS para medir el grado de MO.

Referencia /año	Tipo de Cáncer	Modalidad de tratamiento	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
(122)	CaCC	QT/RT	OMAS	G1: recibió 5ml de caléndula 2 veces al día por 7 semanas G 2 placebo en igual dosis que grupo 1	Grupo 1: 20 Grupo 2 :18	Enjuagues	7 semanas	La intensidad de la MO y las puntuaciones de OMAS fueron significativamente más bajas en el grupo 1 en comparación con el G2 en las semanas 2, 3 y 6 del estudio.
UI: CaCC (carcinoma cabeza y cuello), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), Escala de Evaluación de Mucositis Oral (OMAS). Grupo 1 (G1) Grupo 2 (G2)								

Tabla XIX. Resumen de todos los ensayos clinicos en humanos con NMCC que recibieron RT y/o QT que utilizaro fitoterapia en el control de la MO

	Estudio	Tipo de cáncer	Modalidad de Tto	Herramienta de clasificación de lesiones	Grupos del estudio	N.º de pacientes	Administración	Duración de la intervención	Resultados
1	[97]	CaCC	RT	(NCI-CTC)	Grupo 1 (estudio) MTCH (ingesta: mezcla con agua caliente, 200 ml al día, mañana y noche, 100 ml cada vez. Grupo 2 (control) No -MTCH (spray rhEGF en la mucosa oral del área irradiada tres veces al día.)	Grupo 1:35 Grupo 2 :35	Ingesta líquida/local	Hasta el final de la RT durante 7 semanas	Se observo menor grado de MOIR y menor grado de dolor en los pacientes que recibieron MTCH, en comparación que los que no recibieron MTCH con un ($P < 0,01$). Además se observó que xerostomía disminuyó notablemente en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control ($P < 0,01$).
2	[75]	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1. Gel de manzanilla 3% durante la RT Grupo 2. Digluconato de clorhexidina Grupo 3. Gel de manzanilla después de la RT.	Grupo 1: 7 Grupo 2: 7 Grupo 3: 8	Tópico	1 semana después de terminada la RT	Redujo efectivamente su gravedad. No evitó la aparición de MO.
3	(71)	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1 (estudio) con 5 ml de la solución de Aloe vera Grupo 2 (control) solución de bencidamina, no comer ni beber durante los siguientes 30 minutos, 3 veces al día desde el primer día de RT hasta el final del Tto.	Grupo 1 :13 Grupo 2 :13	Enjuague	1 semana después de terminada la RT (7 semanas)	No encontraron diferencias significativas en cuanto a la disminución o al retraso en la aparición de la MO en los pacientes estudiados
4	(111)	CaCC	RT	RTOC	Grupo 1 (estudio) 20 ml de miel Grupo 2 (control)de gel de lidocaína	Grupo 1:20 Grupo 2 :20	enjuagues	6 semanas	El grupo 1 tuvo una asociación con una MO menos grave que grupo 2. En el grupo 1, sólo 1 de cada 20 pacientes desarrolló una mucositis intolerable. En el grupo 2, 15 de 20 pacientes desarrollaron mucositis intolerable. El riesgo de desarrollar MO en G1 fue 0.05 a diferencia de G2 que fue 0.75. Es decir 7 de cada 10 pacientes que se le administra miel se beneficiaría. La miel tiene un fuerte efecto protector para disminuir la gravedad de la MO inducida por radiación.
5	(110)	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: 12 ml de Miel natural Grupo 2: 15 ml de clorhidrato de bencidamina al 0,15 % Grupo 3: 20 ml de Sol. salina al 0,9 %	Grupo 1:20 Grupo 2 :20 Grupo 3:20	enjuague	NI	Reducción de la gravedad y aparición tardía de MO en los pacientes grupo estudio en comparación con grupo control 2 y 3.
6	(142)	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: 20 ml de miel pura 15 minutos antes, 15 minutos después y 6 h de la RT Grupo 2: 20 ml de solución salina	Grupo 1:30 Grupo 2 :30	Enjuague		Reducción estadísticamente significativa en la aparición y la gravedad de la RIM en pacientes tratados con miel, sino que también estos pacientes perdieron menos peso en comparación con los pacientes que no recibieron miel. Además, un mayor número de pacientes que recibieron miel no tuvieron interrupciones no deseadas en la administración del tratamiento.
7	(114)	CaCC	RT RT/QT	La escala de la OMS	Grupo 1: 20 ml de miel manuka 4 veces al día Grupo 2: Placebo	Grupo 1:64 Grupo 2 :63	enjuague	6 semanas	No encontraron diferencias significativas en la incidencia de MO en Grado 3($p=0,64$), tampoco en gravedad o duración de la MO entre el grupo estudio y el grupo control($p=0,79$).
8	(107)	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: 1g jalea real 2 veces al día Grupo 2: Clorhidrato de bencidamina y nistatina	Grupo 1:52 Grupo 2 :51	enjuague	NI	Tiempo de medio de cicatrización de MO en grupo estudio, fue menor al del grupo control.
9	(115)	CaCC	RT o QT	La escala de la OMS	Grupo 1: 5ml de miel manuka irradiada Grupo 2: gel placebo	Grupo 1:54 (23) completaron el estudio Grupo 2 :52 (25) completaron el estudio	enjuague	NI	Tasas bajas de RTOG mayores o iguales a mucositis de grado 3; 35 % en el grupo de miel y 43 % en el grupo de placebo.

10	(109)	CaCC	RT	RTOC	Grupo 1 (estudio) 20ml de miel diluida en 100ml de agua purificada. Grupo 2 (control) NI	Grupo 1 :36 Grupo 2: 36	Enjuague	26 semanas	En el periodo de 7 semanas, la prevalencia ↓ más en el Grupo 1 y ↑ en el Grupo 2, pérdida de peso ambos ↓, pero el grupo 2 fue mayor. Calidad de vida fue mejor en el grupo 1 que el grupo 2. La prevalencia de MO grave en Grupo 2 ↑ y tendencia ↓ en el Grupo 1. Se observo reducción significativa de MO grado 3 y 4 en el grupo 1
11	(108)	CaCC	RT/QT	CTCAE/FACIT	Grupo 1 (estudio) 20ml de miel Grupo 2 (control) 20ml solución salina	Grupo 1 :20 Grupo 2: 20	Enjuague	4 semanas después de terminar la RT	El grado de mucositis fue significativamente menor en Grupo1 que el G2, en la cuarta semana posterior a la terapia. Y la calidad de vida fue mejor en Grupo 1.
12	(6)	CaCC	RT	NCI-CTC	Grupo 1 (estudio) 20ml de Sol. oral de propóleo Grupo 2 (control) 20 ml solución placebo (agua estéril)	Grupo 1 :15 Grupo 2: 15	Enjuague	4 semanas	Diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la gravedad de la MO fue ↑ en G2. La frecuencia de grado 3 de MO cuarta semana de radioterapia, se observó una diferencia dominante en la gravedad de la disfagia: el 53,33 % de los pacientes del grupo de placebo y el 6,66 % de los pacientes del grupo de propóleo tenían disfagia de grado 3
13	(82)	CaCC	RT	(NCI-CTC)	Grupo 1: 1 cápsula de Curcumina 80 por día) Grupo 2: 1 de capsula con lactosa	Grupo 1:16 Grupo 2 :16	Cápsulas orales	42 días	Se observo retraso en la aparición de MO, grado 1, menor gravedad de la MO. La pérdida de peso de los del grupo estudio fue menor que el control al final del estudio. La administración de nanocurcumina no provocó efectos secundarios ni molestias detectables.
14	(50)	CaCC	RT/QT	La escala de la OMS	Grupo 1 (estudio) Capsula nanomicelle curcumina de 80 mg dos veces al día Grupo 2 (control) cápsulas de placebo y sin Curcumina.	Grupo 1 :25 Grupo 2: 25	Cápsulas orales	7 semanas	Gravedad de la MO y el dolor en el grupo estudio fue menor que en el grupo de control.
15	(84)	CaCC	RT	CTCAE/OAG)	Grupo 1: (Estudio)tomo MMN 1 a 3 minutos y trago 3 veces al día. Grupo 2 no recibió placebo.	Grupo 1: 38 Grupo 2 :42	Melaza de mora negra 1 a 3 minutos en boca luego tragarón	90 días (control)	La incidencia y gravedad de MO fue significativamente mayor en G2 que en el G1, además la puntuación de dolor en la mucosa oral fue menor en G1. La mucosa oral se desarrolló más rápido en G1 que en G2. La calidad de vida de G1 comenzó a mejorar a los 3 meses después del Tto.
16	(30)	CaCC	RT/QT	OMS/OMAS	Grupo 1: SAMITAL 20ml/4 veces al día. Grupo 2: Placebo/20ml/4 veces al día.	Grupo 1 :59 Grupo 2 :57	Enjuagues	3 meses después de terminada la RT	No mostraron una superioridad significativa de SAMITAL en comparación con el placebo para reducir la incidencia de mucositis grave. Pero es bien tolerado y seguro aparentemente mejoró la calidad de vida de los usuarios de SAMITAL.
17	(63)	CaCC	QT/RT	CTCAE	Grupo 1: (estudio) faringel 7ml /4 veces al día Grupo 2 (control) placebo con miel / 7ml, 4 veces al día.	Grupo 1: 53 Grupo 2 :51	Solución acuosa oral	5 semanas	No se detectó prevención de la MO al mezclar estos 4 agentes naturales, en paciente con NMCC al ser tratados con QT/RT. No se encontro diferencia significativa entre el grupo 1 (estudio) y el control grupo 2 con un P(0.65)
18	(120)	CaCC	QT/RT	OMS/OMAS	Grupo 1: (estudio) 5 ml de extracto de ZM. 3 veces al día Grupo 2 (control) recibió 5 ml de enjuague bucal como placebo sin ZM. 3 veces al día	Grupo 1: 25 Grupo 2: 27	Enjuague	7 semanas después de finalizar el tratamiento	La intensidad, e incidencia de MO grado 3-4 fue menor en el grupo estudio que el control, al igual que la intensidad del dolor
19	(124)	CaCC	RT	OMS/EAV	Grupo 1: jarabe de Llantén Grupo 2: placebo	Grupo 1:22 Grupo 2 :22	Jarabe	7 semanas	Gravedad de la MO fue menor, según la escala de la OMS y la gravedad del dolor de los pacientes del grupo 1
20	[70]	CaCC	RT	La escala de la OMS	Grupo 1: Mezcla sulfato de zinc con agentes humectantes Grupo 2: Poliherbal Grupo 3: CHX Grupo 4: Placebo	Grupo 1:17 Grupo 2 :17 Grupo 3:17 Grupo 4:16	Enjuague	7 semanas	Grupo 1 y 2 redujo significativamente las puntuaciones de MO y además de la intensidad del dolor
21	(122)	CaCC	QT/RT	OMAS	Grupo1: recibió 5ml de caléndula 2 veces al día por 7 semanas Grupo 2 placebo en igual dosis que grupo 1	Grupo 1:20 Grupo 2 :18	Enjuagues	7 semanas	La intensidad de la MO y las puntuaciones de OMAS fueron significativamente más bajas en el grupo 1 en comparación con el G2 en las semanas 2, 3 y 6 del estudio. Tres pacientes no presentaron MO en todo el estudio.

UI: desinformado; ↓: reducción; ↑: aumento; CaCC (carcinoma cabeza y cuello), QT (quimioterapia), RT (radioterapia), OMS (Organización Mundial de la Salud), Poliherbal(manzanilla . A. Vera, mentha, miel) RTOG (Gravedad mucositis oral según Therapy Oncology Group y OMS), NI(No informada), NC (No está clara) Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), . Cuestionario calidad debida FACT-H&N (FACIT) grupo de oncología y radioterapia (criterios RTOC) ,Faringel" compuestos por (propoleo, A.vera, calendula y manzanilla), G1 (grupo 1), G2 (grupo 2), G3 (grupo 3), G4 (grupo 4), LIM(Llantén mayor), MOIRT(mucositis oral inducida por RT), NCI-CTC (escala MO de criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer), EVA (escala de dolor bucal) , Spray rhEGF (spray factores de crecimiento epidermal humano), TE(terminaron el estudio), MMN(melaza mora negra), ZM (Zataria multiflora), Tto(tratamiento), CHX (clorhexidina),

Tabla XX. Resumen de ensayos experimentales en animales, que utilizaron fitoterapia en el control de la MO, homologando QT y/o RT

Referencia	Animal	experimento	Grupo del estudio	N.º animales	intervención	Duración del experimento	resultados
(89)	Hámster dorado sirio hembra	Administración intraperitoneal de 5-Fu	Grupo 1: Sin tratamiento Grupo 2: Manzanilla Grupo 3: Corticoides	G1 (12) G2 (12) G3 (12)	Pomada con 100 g de extracto de manzanilla	16 días	↓ incidencia de mucositis oral ↓ severidad ↓ hiperemia vascular ↓ infiltración inflamatoria
(99)	Hámster dorado sirio hembra	Administración intraperitoneal de 5-Fu	Grupo 1: Manejo de agua destilada Grupo 2: Extracto de manzanilla. Grupo 3: betametazona-celestone	G1(35) G2(35) G3(35)	Sonda de administración intragástrica del extracto alcohólico de 100 mg de manzanilla	16 días	↓ toxicidad causada por el medicamento ↓ tamaño de la lesión el uso prolongado provocó toxicidad en la mucosa de la lengua
(119)	Hámster dorado sirio hembras	Se administró una dosis única (40 Gy) de radiación a la mucosa bucal, cuerpo estaba protegido de la radiación por una placa de plomo.	Grupo 1: mezcla de 2% de TJ-14 en la dieta normal Grupo 2: gránulo idéntico al de la dieta normal.	G1 (6) G2 (6)	Ingesta de TJ-14 (grupo estudio), no indica cuantas veces al día	28 días	TJ-14 redujo significativamente la gravedad y el porcentaje de la MO de los hámsteres expuestos a RT
[53]	Hámster dorado sirio Machos	Administración intraperitoneal de 5-Fluorouracilo	Grupo 1: Sin tratamiento Grupo 2: Placebo Grupo 3: Manzanilla Grupo 4: Con FMAC	G1: 18 G2: 18 G3: 18 G4: 18	Tópica 2 veces FMAC (mañana y tarde) al día, 0.5g	14 días	Grupo 4 (se aplicó FMAC), donde se le aplicó FMAC, presentaron una MO era menos intensa que los grupos control

Hangeshashinto (TJ-14), Radioterapia (RT), UI: Formulación mucoadhesiva que contiene curuminoídes de Cúrrumina L (FMAC), 5-Fluorouracilo (5-Fu), UI: desinformado; ↓ (reducción); ↑: (aumento), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL), G1 (grupo 1), G2 (grupo 2), G3 (grupo 3), G4 (grupo 4), Tratamiento (Tto).

7.-Discusiones

En el ámbito de los tratamientos agresivos de para combatir NMCC, se reconoce su eficacia en detener el crecimiento tumoral y mejorar las posibilidades de sobrevida, aunque no están exentos de posibles complicaciones adicionales (1, 15).

La MO es una condición común relacionada con la RT y la QT, y su manejo presenta retos, para el quipo oncológico, por lo que se deben plantear diversas estrategias para lograr que esta no interrumpa el tratamiento antineoplásico utilizado. Ante este escenario, se destaca la imperiosa necesidad de implementar nuevos y efectivos tratamientos integrales multidisciplinarios, con el objetivo fundamental de minimizar tanto la incidencia como la severidad de complicaciones asociadas, como la MO (15, 16).

La revisión exhaustiva de estudios sobre fitoterapia en la prevención y/o tratamiento de la MO en pacientes NMCC que reciben a RT y/o QT, revela una diversidad de compuestos con resultados variados. Este análisis se centra en la descripción de la fitoterapia y su aplicación en la MO.

Efectividad de la Fitoterapia:

La fitoterapia emerge como una herramienta valiosa, con varios compuestos mostrando resultados positivos, observando, reducción estadísticamente significativa en la aparición y la gravedad de la MO inducida por RT, disminuyendo, los tiempos de medio de cicatrización de MO y porcentaje de prevalencia de MO, de los pacientes estudiados. Entre estos se encuentran, la Cúrcuma, Melaza de mora negra, Zataria Multiflora, Llantén, poliherbal, caléndula, la miel y sus derivados. Estos hallazgos respaldan la efectividad de estos compuestos como posibles opciones para la prevención y tratamiento de la MO en pacientes con PNMCC sometidos a RT y/o QT (50,82, 84, 120).

Variabilidad de Resultados:

Veinte de los veinticinco estudios revisados reportaron la efectividad en el tratamiento de la MO, evidenciando una reducción en su severidad, mantención de la MO en grados 1 y 2, prevención de su aparición, aceleración en los tiempos de cicatrización y mejora en la calidad de vida de los pacientes evaluados. No obstante, se observa una variabilidad en los resultados. Por ejemplo, en el caso del compuesto SAMITAL, aunque no logró prevenir la MO grave (grados 3 y 4), sí redujo la xerostomía, la tos y la disfagia, lo que se tradujo en una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes. En cuanto a Faringel, a pesar de la combinación de cuatro agentes naturales como el propóleo, la manzanilla, el Aloe vera y la caléndula, no pudo prevenir la mucositis oral de grado 3. En un único estudio que empleó manzanilla en humanos, no se evidenció la prevención de la MO ni se evitó su aparición, aunque en investigaciones en animales se observó una disminución en la incidencia y severidad de la MO, así como una reducción en la hiperemia, la infiltración vascular inflamatoria y la toxicidad causada por el medicamento, además de una reducción en el tamaño de la lesión. Sin embargo, el uso prolongado de este tratamiento provocó toxicidad en la mucosa de la lengua. En el caso del Aloe vera, al ser comparada con la Bencidamina no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la prevención de la

MO inducida por RT, pero los autores recomiendan el uso de ambas en el tratamiento de esta. Esta variabilidad destaca la complejidad de la MO y la necesidad de comprender mejor cómo diferentes compuestos interactúan con las condiciones específicas de los pacientes.

Esto subraya la necesidad de equilibrar los beneficios terapéuticos con la seguridad del paciente y promover una vigilancia continua durante y después del tratamientos.

En resumen, la discusión de los resultados del texto citado destaca la necesidad de seguir investigando y desarrollando intervenciones terapéuticas efectivas y seguras para el manejo de la MO. También resalta la importancia de adoptar un enfoque integral que considere tanto la eficacia clínica como la seguridad a largo plazo de los tratamientos, junto con la individualización de los tratamientos para evitar efectos no deseados y mejorar los resultados del tratamiento de la MO, para evitar suspensión del tratamiento antineoplásico.

Importancia de la Personalización:

La variabilidad en los resultados subraya la importancia de un enfoque personalizado en el manejo de la MO. La respuesta a la fitoterapia puede depender de diversos factores, como la condición clínica del paciente, la etapa de la enfermedad y la forma de administración del tratamiento fitoterapéuticos. La personalización de las estrategias terapéuticas basadas en la fitoterapia podría mejorar la eficacia y reducir la variabilidad observada en los resultados.

B. Presentaciones utilizados:

La diversidad en las presentaciones utilizados en la fitoterapia para tratar la MO en pacientes con NMCC es un aspecto crucial. Enjuagues bucales, cápsulas, soluciones orales y aplicaciones tópicas son algunas de las opciones empleadas. Esta variedad proporciona alternativas para clínicos y pacientes, teniendo en cuenta la frecuente manifestación de disfagia en pacientes oncológicos. De todas formas, las formas utilizadas pueden influir en la eficacia del tratamiento ya que algunos casos no alcanzan la concentración adecuada para generar el efecto farmacológico deseado producto de la escasa absorción o alto grado de metabolización del fitofármaco utilizado. En relación a la tolerancia, es ideal que estos sean bien tolerados por los pacientes con MO, de esta forma reduce los síntomas asociados y mejora permanencia del paciente ante los tratamientos antineoplásicos convencionales, evitando suspensión del tratamiento, con el riesgo que esto conlleva, en el pronóstico de vida de los pacientes.

La fitoterapia aplicada mediante enjuagues bucales de infusiones ha mostrado ser más frecuentemente utilizada en los distintos estudios reportados, ofreciendo una forma práctica y accesible de administrar los compuestos fitoterapéuticos. Sin embargo, es esencial considerar la concentración y posología de estas infusiones para optimizar los resultados.

C. Utilización y Disponibilidad en Chile:

Aunque se reconoce el potencial de la fitoterapia en la prevención y/o tratamiento de la MO, existe una falta de estudios específicos sobre la utilización y disponibilidad de la fitoterapia y sus derivados en el tratamiento de MO en pacientes NMCC. Esta carencia resalta la necesidad de un enfoque más centrado en la investigación local para comprender mejor cómo la fitoterapia podría integrarse de manera efectiva en la atención oncológica en el país.

A pesar de esta limitación, se reconoce el progreso significativo que ha experimentado Chile en el uso responsable de la fitoterapia en otras áreas de la salud. Se destaca la existencia de una legislación sólida que respalda la calidad y seguridad de los productos fitoterapéuticos en el país. Esta regulación sólida sugiere que, en el futuro, podría ser posible incorporar de manera segura la fitoterapia en el tratamiento de la MO en pacientes oncológicos en Chile.

8.-Conclusiones

La revisión exhaustiva de la utilización de hierbas medicinales y productos naturales en la prevención y tratamiento de la MO en pacientes NMCC resalta aspectos significativos. Se reconoce que la fitoterapia emerge como una herramienta valiosa en la prevención y/o tratamiento de la MO en pacientes oncológicos de cabeza y cuello. Algunos estudios sugieren que la fitoterapia puede retardar la aparición de la MO, mientras que otros logran disminuir su intensidad. Esto mejora la experiencia del paciente durante el tratamiento antineoplásico y contribuye a un mejor bienestar general. Asimismo, se reducen los costos asociados a una mayor permanencia intrahospitalaria, al uso de insumos para la alimentación o para aliviar el dolor que, en ocasiones, genera la interrupción del tratamiento antineoplásico convencional. Estas observaciones respaldan la necesidad continua de explorar terapias fitoterapéuticas para abordar los desafíos asociados con la MO en el contexto oncológico.

Se destaca la importancia de establecer consensos en la aplicación de productos naturales y enfoques diversos, reconociendo la variabilidad en la efectividad observada en diferentes subgrupos de pacientes. La colaboración entre profesionales de la medicina convencional y la medicina herbaria se considera esencial para proporcionar una atención integral.

A pesar de los avances prometedores, se observa cierta variabilidad en los resultados, especialmente con algunas plantas como la manzanilla y el aloe vera. Esto subraya la necesidad de investigaciones más específicas y detalladas. La integración cuidadosa de la fitoterapia en un enfoque multidisciplinario, combinada con la medicina convencional, se presenta como una estrategia sólida para abordar la MO en pacientes oncológicos.

Es crucial destacar que, antes de considerar cualquier enfoque de fitoterapia, se recomienda que los pacientes consulten con profesionales de la salud para garantizar una atención integral y segura. La coexistencia de la medicina convencional y la medicina tradicional puede ofrecer opciones de tratamiento más amplias para los pacientes. La colaboración entre profesionales de la salud y herbolarios podría ser un área de interés para futuras investigaciones y discusiones en el contexto de la MO en Chile.

9.-Sugerencias

Se sugiere llevar a cabo una revisión exhaustiva sobre el uso de hierbas medicinales y productos naturales en la prevención y tratamiento de la MO en pacientes NMCC que reciben RT y/o QT.

Es esencial establecer consensos en cuanto a la aplicación de productos naturales y diferentes enfoques, reconociendo la variabilidad en la efectividad observada en distintos subgrupos de pacientes.

Aunque las investigaciones han mostrado avances prometedores en la efectividad de la fitoterapia en la prevención y tratamiento de la MO en pacientes oncológicos de cabeza y cuello, se destaca la necesidad de llevar a cabo investigaciones más específicas y detalladas en este ámbito. La integración cuidadosa de la fitoterapia en un enfoque multidisciplinario, combinada con la medicina convencional, se presenta como una estrategia sólida para abordar la MO en pacientes oncológicos tratados con RT y/o QT.

La OMS promueve el uso responsable de la fitoterapia en diversas áreas de la salud. El promover un uso apropiado y responsable de los medicamentos es fundamental para garantizar una atención de salud de calidad. Esto implica utilizar los medicamentos únicamente cuando sea necesario y comprender completamente su razón de uso, así como la manera correcta de administrarlos en términos de dosis, intervalos y duración del tratamiento. En Chile la existencia de una legislación sólida respalda la calidad y seguridad de los productos fitoterapéuticos, lo que sugiere que en el futuro se podría incorporar de manera segura la fitoterapia en el tratamiento de la MO en el ámbito oncológico.

10.- Resumen

La fitoterapia aplicada a pacientes con neoplasias malignas en la región de la cabeza y el cuello ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la MO en pacientes que reciben a RT y/o QT. Dado que la MO es el efecto adverso más común y debilitante, se manifiesta a través de síntomas como dolor, ulceración, disfagia, xerostomía, alteraciones en la alimentación, la nutrición y dificultades en el habla. Esto resulta en una disminución significativa en la calidad de vida, lo que puede llevar a retrasos y prolongación en el tratamiento antineoplásico. En ocasiones, es necesario interrumpir el tratamiento hasta que la MO se reduzca o desaparezca, aumentando así las posibilidades de recurrencia de neoplasias malignas y el riesgo de mortalidad de los pacientes, además de los costos asociados al tratamiento del dolor y la alimentación que debe implementar el equipo hospitalario.

Investigaciones han demostrado que varios productos naturales y hierbas medicinales pueden desempeñar un papel significativo en el alivio de la MO en pacientes con neoplasias malignas de cabeza y cuello que reciben tratamientos oncológicos convencionales. Estos enfoques proporcionan una alternativa potencialmente segura y efectiva para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la gravedad de la MO. Sin embargo, se requiere una investigación adicional para establecer pautas claras y personalizadas para su uso en diversas situaciones clínicas actuando como tratamiento de la MO o como complemento a las terapias ya implementadas.

11.- Referencias Bibliográficas

- 1.-Wen S, et al. Update on the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced buccal mucositis: a systematic review. *Acta Odontol Latinoam*. 2023 Apr 29;36(1):3-14. doi: 10.54589/aol.36/1/3. PMID: 37314054; PMCID: PMC10283397.
- 2.-Porto de Toledo I, et al. Deglutition disorders as a consequence of head and neck cancer therapies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(6):1565-1576.
- 3.-Büntzel J, Hübner J, Büntzel J. Komplementär medizinische Behandlungsansätze bei oraler Mukositis und Xerostomie. *Onkol*. 2019;25:269–274.
- 4.- Giacomelli, I., et al. Oral Lapacho-Based Medication: An Easy, Safe, and Feasible Support to Prevent and/or Reduce Oral Mucositis During Radiotherapy for Head and Neck Cancer. Department of Radiation Oncology, University of Florence, Florence, Italy. October (2015).
- 5.-Birt DF, Widrechner MP, et al. Equinácea en la infección. *Soy J Clin Nutr*. 2008;87(2):488S–492S.
- 6.-Dastan F, et al. Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; A randomized, double blind clinical trial. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Nov-Dec;25(6):969-973. doi: 10.1016/j.rpor.2020.09.012. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33100913; PMCID: PMC7573287.
7. Cárcamo. M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Universidad de los Andes. Magíster en Salud Pública, Magíster en Bioestadística, Magíster en Administración y Gestión en Salud. Santiago, Chile. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(4) 388-396].
- 8.- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 71(1):7–33.
- 9.- Wang K, et al. The Role of Radiation Therapy in the Management of Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies, *Otolaryngologic Clinics of North America*, Volume 50, Issue 2, 2017, Pages 419-432,
- 10.-Mayur D Mody, James W Rocco, Sue S Yom, Robert I Haddad, Nabil F Saba. Head and neck cancer, *The Lancet*, Volume 398, Issue 10318, 2021, Pages 2289-2299.
- 11.- Licitra, L and Olmi P: Tumori della Testa e Collo. Milan: Italy, Springer, (2011).
- 12.-Preyanate D, Wilairat P, Kirati K, Thanatchai K, Jirapat K, Sorave R, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(2):103-110.
- 13.-Navarro WP, Leiva CC, Donoso-Hofer FM. Mucositis oral: Actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Int J Odontostomat*. 2021;15(1):263-270.
- 14.-Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(5):450-455.
- 15.-Sonis ST, Sonis ST. The epidemiology and risk assessment of mucositis. *Oral Mucositis*. 2012.

- 16.-Jeldres M, et al. Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Rev. Urug. Medicina*. 2021 Mar;6(1):4-13.
- 17.-Alqahtani S, Khan S. Management of oral mucositis in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(8):2034-2042.
- 18.-Najafi S, Koujan SE, Manifar S, Kharazifard MJ, Kidi S, Hajheidary S, et al. Preventive Effect of Glycyrrhiza Glabra Extract on Oral Mucositis in Patients Under Head and Neck Radiotherapy: A Randomized Clinical Trial. *J Dent (Tehran)*. 2017;14(5):267-273.
- 19.-Serrano CV, Hernandez AE, Porras WY, Rada KCR. Current Phytotherapy in the Treatment of Oral Mucositis Associated With Oncological Treatments. *Diversitas. Perspectivas en Psicología*. 2016;12(2):221-231.
- 20.-Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. Guías de práctica clínica de MASCC/ISOO para el manejo de la mucositis secundaria a la terapia del cáncer. *Cáncer*. 2014;120(10):1453–1461.
- 21.-Lalla RV, Solé S, Becerra S, Carvajal C, Bettoli P, Letelier H, Santini A, Vargas L, Cifuentes A, Larsen F, et al. Efficacy and safety of Dentoxol® in the prevention of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (ESDOM): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Support Care Cancer*. 2020 Dec;28(12):5871-5879.
- 22.-Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burleson JA, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019 Apr 25.
- 23.-Hong J, Park HK, Park S, Lee A, Lee YH, Shin DY, et al. Strong association between herpes simplex virus-1 and chemotherapy-induced oral mucositis in patients with hematologic malignancies. *Korean J Intern Med*. 2020 Sep;35(5):1188-1198.
- 24.-Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee A, Ferlito A. Tratamiento de las secuelas tardías después de la radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello. *Tratamiento del cáncer Rev*. 2017;59:79–92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003.
- 25.-Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010 Oct;16(7):597-600. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01681.x. PMID: 20846150.
- 26.-Nguyen H, Sangha S, Pan M, Shin DH, Park H, Mohammed AI, Cirillo N. Oxidative Stress and Chemoradiation-Induced Oral Mucositis: A Scoping Review of In Vitro, In Vivo and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 27;23(9):4863. doi: 10.3390/ijms23094863.
- 27.-Figueiredo A, Lins L, Cattony A, Falcao A. Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 2013;59(5):467–474.
- 28.-Al-Azri A, Gibson RJ, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) in the pathogenesis of irinotecan-induced oral mucositis. *Journal of Oral Pathology&Medicine*. 2015;44(6):459–467.
- 29.-Kuo CC, Wang RH, Wang HH, Li CH. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2018;26(11):4001-4009.

- 30.- Fasanaro E, et al. Role of SAMITAL in the Prevention and Treatment of Chemo-Radiotherapy-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Carcinoma: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (ROSAM). *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 15;14(24):6192. doi: 10.3390/cancers14246192. PMID: 36551677; PMCID: PMC9776559.
- 31.-Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the Complications Associated with Treatment of Oropharyngeal Cancer: A Guide to the Dental Practitioner. *Quintessence Int*. 2013 Mar;44(3):267–79.
- 32.-Li HH, Livneh H, Chen WJ, Lu MC, Chiou WY, Hung SK, et al. Chinese Herbal Medicine to Reduce Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients: Evidence from Population-Based Health Claims. *Integr Cancer Ther*. 2021; 20:15347354211048296.
- 33.-Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. new frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol*. 2017; 8:354.
- 34.-Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
- 35.- Cheng, KK. Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients' and their parents' perspectives and experiences. *Support Care Cancer*.;17(7):829–37. Julio de (2009).
- 36.-Ministerio de Salud. Guía Clínica. Prevención de Mucositis Oral en personas con cáncer. Santiago: Minsal; 2014.
- 37.-Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jan 22;55(2):25.
- 38.-Zambrano JG, López Labady J, Cedeño Bello F. Revisión Bibliográfica. “Mucositis bucal inducida por quimioterapia parte I”: Conceptos actuales sobre su patogénesis. *Acta de odontología venezolana*. 2018;56(1).
- 39.-Mora Montoya D, Gómez García FJ, Yassin Noreña L, López Jornet P, Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Av. Odontoestomatol*. 2016;32(6):291-300.
- 40.-Sonis ST. La patobiología de la mucositis. *Nat Rev Cáncer* 4(4):277–284, (2004).
- 41.-Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Sep 14;21(1):232. doi: 10.1186/s12906-021-03400-4. PMID: 34521398; PMCID: PMC8442420.
- 42.-Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008 Jan;52(1):61-77, viii.
- 43.-Minhas S, Sajjad A, Chaudhry RM, Zahid H, Shahid A, Kashif M. Assessment and prevalence of concomitant chemo-radiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):675-684,
- 44.-Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12(3):229-241.

- 45.-Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009;45(12):1015-1020.
- 46.-Sonis S, Elting L, Keefe D, Nguyen H, Grunberg S, Randolph-Jackson P, et al. Frequency and unexpected consequences of regimen-related diarrhea in patients treated with radiation or chemoradiotherapy regimens for head and neck or lung cancer. *Support Care Cancer.* 2015;23(2):433-439.
- 47.- Wang ZH, Zhang SZ, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, et al. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study. *Laryngoscope.* 2012 Feb;122(2):291-8. doi: 10.1002/lary.22434.
- 48.-Villa A, Sonis ST. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(5):541-548.
- 49.-Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5: v139-51.
- 50.-Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther.* 2021 Sep 14;21(1):232. doi: 10.1186/s12906-021-03400-4. PMID: 34521398; PMCID: PMC8442420.
- 51.-Prashad A, Fernandes DJ, Vidyasagar M, Maiya AG, Vahiraja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - A triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):349-54.
- 52.-Wang G, Jia L. Herbal medicine for relieving radiation-induced oral mucositis: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine.* 2019;98(47): e18337.
- 53.-Schmidt TR, et al. Mucoadhesive formulation containing *Curcuma longa* L. reduces oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. *Phytother Res.* 2019 Apr;33(4):881-890. doi: 10.1002/ptr.6279. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30672024.
- 54.-Gallegos Zurita M. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. *An. Fac. med.* 2016.
- 55.-Buentzel J, Bauer C, Buentzel J. How to bridge the gap? European medical plants used for treating oral mucositis: on the search for evidence. 2020.
- 56.-Leonti M, Verpoorte R. Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *J Ethnopharmacol.* 2017;199:161–167. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.052>.
- 57.-S.A Susaeta Ediciones. Atlas ilustrado de plantas medicinales y curativas. *Medicina tradicional y remedios herbarios.* 2011.
- 58.-Hao DC, Xiao PG. Genomics and Evolution in Traditional Medicinal Plants: Road to a Healthier Life. *Evol Bioinform Online.* 2015 Oct 4;11:197-212.
- 59.-Galvez I, et al. Plantas medicinales, principios básicos de fitoterapia. MINSAL. 2014.

- 60.-Ministerio de Salud (MINSAL). “MHT. Medicamentos herbarios tradicionales, 103 especies vegetales. 2010.
- 61.-Ministerio de Salud (MINSAL), Subsecretaría de Salud Pública División de Políticas Públicas Saludables y Promoción. Huertos medicinales o alimenticio – medicinales: Orientaciones Técnicas sobre “Cultivo, Cosecha, Secado, Envasado, Dispensación y Uso de Medicamentos Herbarios Tradicionales”. 2021.
- 62.-Tamayo C. Fitoterapia basada en la evidencia. *Revista de Fitoterapia*. 2006;6(S1):55-60.125.-Avello, L. M. & Cisternas, F. I. Origins and situation of phytotherapy in Chile. *Rev. Med. Chil.*, 138(10):1288-93, 2010.
- 63.-Marucci L, et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2017 Sep;39(9):1761-1769. doi: 10.1002/hed.24832. Epub 2017 May 31. PMID: 28560780.
- 64.-Ritschel MJ, Hübner J, et al. Phytotherapy known and applied by head-neck cancer patients and medical students to treat oral discomfort in Germany: An observational study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022.
- 65.-Morales SM, González PEA, Morales MJP. Phytotherapy, herbal medicines, and self-medication. In: *Medicinal Plants and Natural Medicine*. Chateaufort R, Benavides M, editors. Ocho Libros, Santiago, Chile. 2014.
- 66.-Gomes VTS, Nonato Silva, Gomes R, Gomes MS, Joaquim WM, Lago EC, Nicolau RA. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. *Scientific World Journal*. 2018 Jun 12:4392184.
- 67.-Katti H, et al. Actividad antiinflamatoria de *Matricaria recutita* L. contra modelos inflamatorios agudos y crónicos. *Science, Technology and Arts Research Journal*. 2014;3(1):08.
- 68.-Queiroz MBR, et al. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel con *Matricaria recutita* L. utilizando un potenciador de permeación. *Rev Bras Farm*. 2014;95(2):676–694.
- 69.-Dos Reis PE, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT, Leite AF, Manzi Nde M. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2016 Oct;24(10):4393-8. doi: 10.1007/s00520-016-3279-y. Epub 2016 May 17. PMID: 27189615.
- 70.-Sahebnaasagh M, Aksi V, Eslami F, Lashkardoost H, Kasaian J, Golmohammadzadeh S, Parkam B, Negarandeh R, Saghafi F, Sahebnaasagh A. Prevention of radiotherapy-related oral mucositis with zinc and polyherbal mouthwash: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur J Med Res*. 2023 Mar 2;28(1):109.
- 71.-Sahebjamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, et al. Eficacia comparativa de los enjuagues bucales de aloe vera y bencidamina en la mucositis oral inducida por radiación: un ensayo clínico controlado, aleatorizado y triple ciego. *Salud Bucal Prev Dent*. 2015;13(4):309–315.
- 72.-Fuentes F, Faòndez F, Roa I. Phytotherapies in oral mucosal lesions: reparative properties and clinical application. A systematic literature reviews. *Int J Odontostomat*. 2016;10(3):539-545.
- 73.-Naik D, Mujumdar A, Vaidya H. Anti-inflammatory activity of propolis from Maharashtra, India. *J. Apicultural Res*. 2013;52(2):35-43.

- 74.-MINSAL. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Obtenido de Decreto 25 exento: aprueba norma técnica no 133 “listado de medicamentos herbarios tradicionales”, relacionada con el decreto no 3, de 2010, mediante el cual se aprobó el reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos de uso humano. (18 de enero de 2012).
- 75.-TS Holmes, DR De Medeiros Nóbrega, et al. Evaluación de la efectividad de *Matricaria recutita* Linn. en la prevención y control de la mucositis oral radioinducida. *Revista Odonto Ciência*. 2014;117(2):e215.
- 76.-Al-Refai AS, Omar OA, Khalil AK. Effect of Chamomile Extract on the Tongue of Chemotherapy Treated Albino Rats (Histopathological and Immunohistochemical Study). *J Clin Cell Immunol*. 2014;5:251.
- 77.- Linares. N. *Plantas medicinales, Taller la farmacia de la naturaleza centro de empresas de Loeches upa Madrid*.2013.
- 78.-Schwimmer E. Traditional medicine and phytotherapy for oral health. A systematic review. *Rev Estomatol Herediana*. 2019;29(2):125-132.
- 79.-Magill AJ, et al. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease (Ninth Edition)*. W.B. Saunders; 2013.
- 80.-Phan TT, Hughes MA, Cherry GW, Le TT, Pham HM, Phan TT, et al. An aqueous extract of the leaves of *Chromolaena odorata* (formerly *Eupatorium odoratum*) (Eupolin) Inhibits Hydrated collagen lattice contraction by normal human dermal fibroblasts. *J Altern Complement Med*. 1996; 2:335-43.
- 81.-Irobi ON. Activities of *Chromolaena odorata* (compositae) leave extract against *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus faecalis*. *J Ethnopharmacology*. 1992; 37:813.
- 82.-Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari MR, Homaei Shandiz F, Dalirsani Z, et al. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Spec. Care Dent*. 39(2):166–172, 2019.
- 83.- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>
- 84.-Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med*. 2017 Dec;23(12):971-979. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28677999. doi: 10.1089/acm.2016.0425.
- 85.-Tian B, Hua YJ, Ma XQ, Wang GL. Relationship between antibacterial activity of aloe and its anthraquinone compounds. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2003;28:1034–7.
- 86.-Mattos G, Camargo A, Sousa C, Zeni A. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. *Ciênc. saúde coletiva*. 2018.
- 87.-Medina E. (2008). Historia médica y sanitaria de las plantas medicinales chilenas. *Anales de Historia de la Medicina*, 18, 123-150.

- 88.- Yoshino, F., Yoshida, A., Nakajima, A., Wada-Takahashi, S., Takahashi, SS., Lee, MC. Alteration of the redox state with reactive oxygen species for 5-Fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *PLoS One*, 20;8. (2013).
- 89.-Curra M, Martins M, Lauxen IS, et al. Efecto de la manzanilla tónica en los niveles inmunohistoquímicos de IL-1 β y TNF- α en la mucositis oral inducida por 5-fluorouracilo en hámsteres. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013;71(2):293–299.
- 90.-Núñez RD, Balboa PN, Alvear ZM, et al. Evaluación de la actividad anti-inflamatoria de propóleos chileno sobre cortes histológicos de orejas de ratón. *Int. J. Morphol.* 2018;36(1):189-193
- 91.-MINSAL. *Uso Racional de Medicamentos: Una tarea de todos*. Chile. 2010.
- 92.- Hosseinimehr SJ, Mahmoudzadeh A, Ahmadi A, Ashrafi SA, Shafaghati N, Hedayati N. The radioprotective effect of *Zataria multiflora* against genotoxicity induced by gamma irradiation in human blood lymphocytes. *Cancer Biother Radiopharm* (2011); 26(3):325–329. <https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0896>.
- 93.-Kumarasamyraja D, Jeganathan NS, Manavalan R. A Review on Medicinal Plants with Potential Wound Healing Activity. *Int J Pharma Sciences*. 2012;2(4):105-111.
- 94.-Barrera MR, Kindeln B. Use of Natural and Traditional Medicine in Patients Treated for Orthodontics with Oral Mucosal Lesions. *Rev Habanera Cienc Méd*. 2014;13(3).
- 95.-Jeldres M, et al. Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Rev. Urug. Medicina*. 2021 Mar;6(1):4-13.
- 96.-Meyer-Hamme G, Beckmann K, Radtke J, Efferth T, Greten HJ, Rostock M, Schröder S. A Survey of Chinese Medicinal Herbal Treatment for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Volume Article ID 284959, 16 pages, 2013.
- 97.-Wang C, Wang P, Ouyang H, et al. Eficacia de la medicina tradicional china en el tratamiento y la profilaxis de la mucositis oral inducida por radiación en pacientes que reciben radioterapia: un ensayo controlado aleatorio. *Terapias integrales contra el cáncer*. 2018;17(2):444-450.
- 98.-Duarte CM, Quirino MR, Patrocínio MC, Anbinder AL. Effects of *Chamomilla recutita* (L.) on oral wound healing in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Sep 1;16(6):e716-21. PMID: 21196867.
- 99.-Pavesi VCS, Lopez TCC, Martins MAT, et al. Acción curativa de la manzanilla tónica en la mucositis oral inducida por 5-fluorouracilo en hámster. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(5):639–646.
- 100.-Mansouri P, Haghghi M, Beheshtipour N, Ramzi M. El efecto de la solución de aloe vera en la estomatitis inducida por quimioterapia en clientes con linfoma y leucemia: un ensayo clínico controlado aleatorizado. *Int J Partería de Enfermería Comunitaria*. 2016.
- 101.-Alam F, et al. Honey: a potential therapeutic agent for managing diabetic wound. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014.
- 102.-Belcher J. A review of medical-grade honey in wound care. *Br J Nurs*. 2012 Sep 9;21(15):S4, S6, S8-9.

- 103.-Rivas R, et al. Efectos de la miel en la cicatrización de las heridas. Universidad de Valladolid, Facultad de Enfermería. 2014.
- 104.-Vandamme L, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Monstrey S. Honey in modern wound care: a systematic review. *Burns*. 2013.
- 105.-Raessi MA, Raessi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, et al. "Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Aug 8;14:293.
- 106.-Luengo. MA. Saponósidos, fitoterapia. *FFARM*. Vol 20, número 6, páginas 124-129 (junio 2001)
- 107.-Erdem O, Güngörmüs Z. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. *Holist. Nurs. Pract*. 2014;28(4):242-6.
- 108.-Howlader D, Singh V, Mohammad S, Gupta S, Pal U, Pal M. Efecto de la aplicación tópica de miel pura en la mucositis inducida por quimio-radiación y sus beneficios clínicos para mejorar la calidad de vida en pacientes con carcinoma oral de células escamosas. *J Cirugía Oral Maxilofacial*. 2019;18(1):73–79.
- 109.-Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, et al. El efecto del uso de miel de tomillo para minimizar la mucositis oral inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello: un ensayo controlado aleatorio. *Eur J Oncol Enfermeras*. 2018;34:89–97.
- 110.-Jayachandran S, Balaji N. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. *Indian J Palliat Care*. 2012 Sep;18(3):190-5. doi: 10.4103/0973-1075.105689. PMID: 23439942; PMCID: PMC3573473.
- 111.-Khanal M, Baliga NU, Uppal. Effect of topical honey on the limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 39, Issue 12, 2010.
- 112.-Hussein SZ, Mohd Yusoff K, Makpol S, Mohd Yusof YA. Gelam Honey Inhibits the Production of Proinflammatory Mediators NO, PGE (2), TNF- α , and IL-6 in Carrageenan-Induced Acute Paw Edema in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:109636. doi: 10.1155/2012/109636. Epub 2012 Jul 1. PMID: 22919407; PMCID: PMC3418690.
- 113.-Núñez RD, Balboa PN, Alvear ZM, Ceron A, Abarzua SK, Vasconcellos CA. Evaluación de la actividad anti-inflamatoria de propóleos chileno sobre cortes histológicos de orejas de ratón. *Int. J. Morphol*. 2018;36(1):189-193.
- 114.-Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2012;50(3):221-6.
- 115.-Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014 Mar;22(3):751-61.
- 116.-Parsons E, Begley A, Herst P. El enjuague bucal con miel de manuka no afecta la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Nueva Zelanda. *J Radioter. Práctica*. 2012;11:249–256.

- 117.-An W, Li S, Qin L. Role of honey in preventing radiation-induced oral mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2021 Apr 21;12(8):3352-3365. doi: 10.1039/d0fo02808h. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33900311.
- 118.-Santos Filho et al. Randomized clinical trial of a mucoadhesive formulation containing curcuminoids (Zingiberaceae) and *Bidens pilosa* Linn (Asteraceae) extract (FITOPROT) for prevention and treatment of oral mucositis - phase I study. *Chem Biol Interact.* 2018 Aug 1; 291:228-236. doi: 10.1016/j.cbi.2018.06.010. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29906455.
- 119.-Kamide D, Yamashita T, Araki K, et al. Hangeshashinto (TJ-14) previene la mucositis inducida por radiación al suprimir la expresión de la ciclooxygenasa-2 y la quimiotaxis de las células inflamatorias. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:1329-1336. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1672-8>.
- 120.-Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, et al. The effectiveness of *Zataria* extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(6):2263-2272. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2324-7>.
- 121.-Ali MS, Saleem M, Ali Z, Ahmad VU. Chemistry of *Zataria multiflora* (Lamiaceae). *Phytochemistry.* 2000;55(8):933-936. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00249-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00249-1).
- 122.-Babae, N., et al.: Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru* 21, 18, (2013)
- 123.-Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Ensayo aleatorizado de fase III de *Calendula officinalis* en comparación con trolamina para la prevención de la dermatitis aguda durante la irradiación para el cáncer de mama. *J Clin Oncol.* 2004;22:1447-1453. doi: 10.1200/JCO.2004.07.063.
- 124.-Soltani GM, Hemati S, Sarvizadeh M, Kamalinejad M, Tafazoli V, Latifi SA. Efficacy of the *Plantago major* L. syrup on radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2020 Jun; 51:102397. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102397. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32507421.
- 125.-Cardoso FCI, Breder JC, Apolinário PP, Oliveira HC, Saidel MGB, Dini AP, Oliveira-Kumakura AR, Lima MHM. El efecto de *Plantago major* en la cicatrización de heridas en estudios preclínicos: una revisión sistemática. *Manejo de heridas Prev.* 2021;67(1):27–34. doi: 10.25270/wmp.2021.1.2734..
- 126.- Veliz-Rojas, L. M.-P. (2015). Autoconsumo de hierbas medicinales en usuarios con enfermedades cardio-vasculares en una comuna de Chile. *Index de Enfermería*, 24(3), 123-128. doi: <https://dx.doi.org/10.4321/S1132-12962015000200002>
- 127.-Miranda, A., Muñoz. Y. Monografías de plantas medicinales. proyecto vcm id 1789: “fitoterapia y autocuidado: educando la comunidad. Universidad San Sebastián. 2021.
- 128.- Lede, Barreiro A., Seoane, García., V, Rodríguez Fernández J. Lesiones preneoplásicas, tumores benignos y malignos de la cavidad oral. IV. Cavidad oral, faringe, esófago capítulo 84, 2016.
- 129.- J. van der Veen , S. Nuyts ¿Puede la radioterapia de intensidad modulada reducir la toxicidad en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello? *Cánceres (Basilea)* , 9 (2017) , p. E135.

- 130.-Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz y Ahmed Elmagarmid. [Rayyan: una aplicación web y móvil para revisiones sistemáticas](#). Revisiónes sistemáticas (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- 131.- C Simon, P Nicolai, A Paderno, A Dietz. Mejores prácticas en el tratamiento quirúrgico de tumores malignos de cabeza y cuello. *Frente Oncol*, 10, 2020, p. 140.
- 132.- CR Geddes, SF Morris, PC Neligan. Colgajos de perforantes: evolución, clasificación y aplicaciones. *Ann Plast Surg*, 50, 2003, págs. 90-99.
- 133.-M Ishimaru, S Ono, S Suzuki, H Matsui, K Fushimi, H Yasunaga. Factores de riesgo de fracaso del colgajo libre en 2846 pacientes con cáncer de cabeza y cuello: un estudio de base de datos nacional en Japón *J Oral Maxillofac Surg*, 74 (2016), págs. 1265-1270.
- 134.- JP Campana, AD Meyers. El manejo quirúrgico del cáncer oral. *Otolaryngol Clin North Am*, 39, 2006, págs. 331-34.
- 135.- CE Steuer, M El-Deiry, JR Parks, KA Higgins, NF Saba. Una actualización sobre el cáncer de laringe *CA Cancer J Clin*, 67 (2017), págs. 31-50.
- 136.- KS Ettinger, L Ganry, RP Fernandes. Cáncer de cavidad bucal *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 31, 2019, págs. 13-29.
- 137.- Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):329-36. doi: 10.1002/cncr.21622.
- 138 - Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(22):2091-8. doi: 10.1056/NEJMoa031317.
- 139.- Burlando, B. & Cornara, L. Honey in dermatology and skin care: a review. *J. Cosmet. Dermatol.*, 12(4):306-13, 2013.
- 140.- Raynaud, A.; Ghezali, L.; Gloaguen, V.; Liagre, B.; Quero, F. & Petit, J. M. Honey-induced macrophage stimulation: AP-1 and NF- κ B activation and cytokine production are unrelated to LPS content of honey. *Int. Immunopharmacol.*, 17(3):874-9, 2013.
- 141.-Schencke, C, et al. El rol de la miel en los procesos morfofisiológicos de reparación de heridas. *Int. J. Morphol.*, 34(1):385-395, 2016.
- 142.- Alvi, Z. A., Mahmood, A., Rasul, S., Ali, U., Arif, S., Ishtiaq, S., & Maqsood, T. Role of honey in prevention of radiation induced mucositis in head and neck CANCER. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 63(3), 379–83, 2013.
- 143.-Jicman Stan D, Sârbu MI, Fotea S, Nechifor A, Bălan G, Anghel M, Vasile CI, Niculeț E, Sârbu N, Rebegea LF, Tatu AL. Oral Mucositis Induced by Chemoradiotherapy in Head and Neck Cancer-A Short Review about the Therapeutic Management and the Benefits of Bee Honey. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 31;58(6):751. doi: 10.3390/medicina58060751. PMID: 35744014; PMCID: PMC9227299.
- 144.- AA Adoga, OA Silas, TL Nimkur. Biopsia abierta de ganglio linfático cervical para cánceres de cabeza y cuello: ¿algún beneficio?. *Cabeza Cuello Oncol*, 1 (2009), pág. 9.

145.- DK Zanoni , SG Patel , JP Shah. Cambios en la estadificación del cáncer de cabeza y cuello de la octava edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC): justificación e implicaciones. *Representante Curr Oncol* , 21 (2019) , pág. 52.

146. Cxubukc u N, Cxınar S. Kemoterapi alan kanserli hastalarda oral mukozitler o ğnlenebilir mi? (It is possible to manage oral mucositis in chemotherapy patients?). *Marmara U ğni- versitesi Sag lık Bilimleri Enstitu ğsu Ğ Dergisi* 2012;2:155– 163.

147.-Wen S, Brito L, Santander J, Conteras G. Update on the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced buccal mucositis: a systematic review. *Acta Odontol Latinoam*. 2023 Apr 29;36(1):3-14. doi: 10.54589/aol.36/1/3. PMID: 37314054; PMCID: PMC10283397.

ANEXO 1

Resumen

Algunas plantas utilizadas en medicina tradicional en el tratamiento de heridas y úlceras.

Según la OMS, en países poco industrializados, donde el costo de los productos a base de hierbas suele ser más asequible, se utilizan ampliamente para el tratamiento de heridas, siendo posiblemente igual o más eficaz que las alternativas modernas. La evidencia respalda la utilidad de varios tratamientos a base de plantas en diversas afecciones cutáneas, incluidas las heridas (79).

En la medicina tradicional, se destacan algunas plantas por sus propiedades útiles en el tratamiento de heridas o úlceras. Entre estas especies, ampliamente reconocidas y estudiadas, se encuentran la manzanilla, el aloe vera, curcuma, la miel y sus derivados etc. El extracto de *Manzanilla* exhibe potencial actividad antiinflamatoria frente a modelos inflamatorios agudos como crónicos. Las propiedades antiinflamatorias se postulan como una alternativa para el tratamiento de procesos inflamatorios que afectan al organismo. Estudios específicos sobre la actividad antiinflamatoria de *Manzanilla*, utilizando modelos como la inflamación inducida por carragenina y ácido araquidónico, así como la artritis inducida por el adyuvante completo de Freund en ratas, han demostrado que el uso del extracto de *Manzanilla* resulta en una disminución significativa del desarrollo de la artritis y conlleva a una reducción de la velocidad de sedimentación globular. Además, se observó una disminución en la liberación de histamina en la sangre y en la permeabilidad vascular en las articulaciones (67, 68).

La *Manzanilla*, debido a su acción antioxidante, antimicrobiana y antiinflamatoria, es una de las plantas medicinales más importantes utilizadas en el tratamiento de diversas dolencias, que incluyen trastornos del sueño, ansiedad, afecciones intestinales, infecciones/inflamaciones de la piel (incluido el eczema), cicatrización de heridas, cólicos infantiles, dolores dentales, dermatitis del pañal, etc. Contiene más de 200 componentes, como terpenoides, flavonoides, cumarinas, ácidos grasos, alcaloides, polisacáridos y derivados de glucósidos. Esta planta se ha utilizado en el tratamiento de la MO para brindar alivio, disminuyendo los síntomas dolorosos (57,65, 89, 98).

En el caso del *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller), esta es una planta ampliamente reconocida por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, inmunorreguladores, antimicrobianos, antiproliferativos, antitumorales y su capacidad para promover la cicatrización. Se ha formulado una hipótesis en torno al efecto antiinflamatorio del *Aloe vera*, la cual sugiere que este efecto se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa, la reducción de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de la molécula adhesiva leucocitaria. La cicatrización de heridas con *Aloe vera* se atribuye a la atenuación de la vasoconstricción y la agregación plaquetaria en el sitio de la herida, lo que conlleva al aumento de los factores de crecimiento y la síntesis de colágeno. Esto a su vez mejora la oxigenación de la herida y neutraliza los radicales libres (70, 71, 85,100).

La *cúrcuma*, una planta cultivada principalmente en el sur y sureste de Asia tropical, es conocida desde 1280 como un remedio, colorante y especia. Contiene proteínas, carbohidratos, fibra y aproximadamente un 3 a 5 % de curcuminoides, de los cuales un 50 a 70 % es curcumina. Además, contiene hasta un 5 % de aceites esenciales y resinas (82). La curcumina, una sustancia fenólica con una fórmula química de $C_{21}H_{20}O_6$ y un color amarillo anaranjado brillante, es el componente más activo de los curcuminoides y se ha demostrado que su estructura es diferuloilmetano (41, 82). La *cúrcuma* se utiliza comúnmente en la MHT y ha recibido una gran atención en las últimas décadas debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y su capacidad para acelerar la cicatrización de heridas. La curcumina se ha utilizado para el tratamiento de enfermedades de la piel, como eccema, sarna y acné, y se ha estudiado principalmente por sus efectos antiproliferativos y proapoptóticos contra tumores (82, 118).

Históricamente, la miel se ha empleado por sus propiedades medicinales, siendo utilizada para sanar heridas, quemaduras, infecciones tópicas y orales debido a sus propiedades antibacterianas y analgésicas, así como su capacidad para promover la epitelización (101, 102). El uso de la miel en la medicina se remonta a la antigüedad, y se encuentra detallado en papiros egipcios que datan del 1870 a.C. En sus expediciones, los egipcios solían conservar la carne en barriles llenos de miel, además de utilizarla para tratar cataratas, llagas, cortes, quemaduras, problemas de la piel y fines cosméticos. Incluso en la tumba del faraón Tutankamón, se encontraron varias vasijas de miel en perfecto estado (103). La miel natural contiene una variedad de componentes, como glucosa y fructosa, ácidos orgánicos, oligosacáridos, flavonoides, ácido ascórbico, carotenoides, compuestos fenólicos, alfa-tocoferol, aminoácidos, proteínas, entre otros (101). La eficacia de la miel en la mucosa oral afectada por tratamientos antineoplásicos podría atribuirse a su naturaleza higroscópica, viscosidad y pH ácido, que dificultan el crecimiento bacteriano en la mucosa (104). Asimismo, la miel contribuye a la reepitelización del tejido dañado cuando se usa para vendar heridas, mejorando la cicatrización en general (103, 105, 106). Un derivado de la producción de miel es el propóleo, una sustancia resinosa fabricada por las abejas a partir de las yemas de las plantas cercanas a la colmena. Las abejas mezclan estas sustancias con su saliva para crear el propóleo (90). El propóleo contiene flavonoides, ácidos orgánicos, fenoles, diversas enzimas, vitaminas y minerales, incluyendo trazas de minerales. La industria farmacéutica ha empleado el propóleo en el control de síntomas asociados con infecciones de las vías aéreas superiores, generalmente en forma de spray oral y la curación de heridas o úlceras en la piel (113).

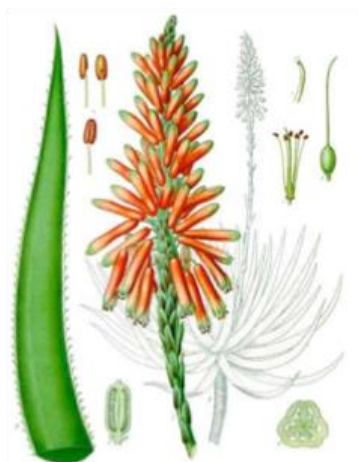
1- ALOE VERA

En cuanto al Aloe vera L., conocido comúnmente como áloe o sábila, se presenta como una planta con un tallo ancho, que oscila entre uno y puede llegar hasta los dos metros de altura, con hojas muy carnosas y espinas en los bordes. Su inflorescencia puede alcanzar longitudes de 1 a 1,2 metros y exhibe un color amarillo anaranjado. Desde el punto de vista farmacognóstico, el compuesto activo, conocido como "**Acíbar**", se obtiene mediante el corte de las hojas. Se trata de un compuesto sólido de tonalidad café parduzco, de sabor amargo. Comúnmente, en la industria cosmética, se utiliza el gel de la planta, parte mucilaginoso, tanto de forma oral por sus propiedades cicatrizantes en el

tratamiento de úlceras y trastornos digestivos, como de forma tópica para abordar heridas, quemaduras y otras afecciones cutáneas.

En lo que respecta a la farmacodinamia, el *acibar* se emplea como laxante y en el tratamiento de fisuras anales y hemorroides. Es relevante subrayar que no se recomienda su uso durante el embarazo, la lactancia o en casos de dolor abdominal. Además, se ha evidenciado su actividad antiviral en el herpes.

En términos de presentación comercial, como se mencionó anteriormente, esta planta se utiliza y comercializa en la industria cosmética y farmacéutica a través de varios productos cosméticos y fitomedicamentos, que incluyen cápsulas con propiedades laxantes, antiúlceras y cicatrizantes. El gel de Aloe vera estabilizado se presenta como un suplemento alimenticio con beneficios para la mucosa intestinal y la piel (59, 60, 61, 63, 70, 71).



Dibujo de Rama con hoja y flores .



Rama con hoja y flores(natural)

Partes utilizables: **Hoja** (zumo de las hojas que fluye en forma espontánea al realizar una incisión en ellas).

En relación a las propiedades cicatrizantes del Aloe vera, se detallan a continuación:

Usos tradicionales en la hoja:

Gel de las hojas: Este líquido viscoso y transparente, obtenido del corte longitudinal completo de la hoja fresca, se emplea por vía oral en pacientes con úlceras digestivas e incluso en investigaciones ha sido utilizada en el tratamiento de MO sola o en conjunto a otras plantas. Se sugiere consumir el gel de un trozo de hoja de aproximadamente 10 cm, ya sea puro o mezclado con agua o jugo, 2 a 3 veces al día. Además, se utiliza de manera tópica, aplicándolo directamente sobre la piel en heridas menores, quemaduras u otras laceraciones (63,70, 71).

Jugo espeso de las hojas: En casos de estreñimiento, se utiliza este jugo, y se recomienda tomar 1 cucharada de jugo fresco diariamente durante 1 a 2 semanas.

Ambos usos tienen propiedades cicatrizantes y laxantes. No obstante, es crucial tener en cuenta ciertas precauciones. No se aconseja el uso oral durante el embarazo, la lactancia y en niños menores de 10 años, especialmente cuando se experimentan dolores abdominales, náuseas y vómitos, ya que el efecto laxante podría exacerbar estos síntomas. Dentro de los efectos adversos reportados es dermatitis de contacto, también es relevante señalar que no se debe administrar a pacientes con enfermedades intestinales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y síndrome de colon irritable y en pacientes que consume medicamentos hipoglicemiantes como la glibenclamida, aumenta el riesgo de hipoglicemia. Estos productos tienen un carácter de auxiliares sintomáticos y no deben reemplazar las indicaciones del médico en el tratamiento de una enfermedad (60, 70, 71, 127).

Otros antecedentes: Sus efectos cicatrizantes están avalados por estudios clínicos.

2.-CANELO

Canelo (Nombres indígenas: Voigue, Boighe)

Descripción: El canelo es un árbol con un tronco cilíndrico y una corteza gruesa y suave de color gris-ceniza. Sus ramas son cortas, y puede alcanzar hasta 20 metros de altura. Sus hojas son aromáticas y lisas, con un haz de color verde claro. Las flores se disponen en inflorescencias o de manera individual. El fruto, de color violeta oscuro, de aproximadamente 1 cm de diámetro y contiene de 6 a 8 semillas negras.

Presentación Comercial: Algunos compuestos presentes en el canelo se utilizan en perfumería. La corteza del canelo ha sido apreciada por mucho tiempo por sus propiedades tónicas y antiescorbúticas.

Conservación: Esta especie se encuentra en peligro de extinción en su límite norte, específicamente en el Parque Nacional Fray Jorge, Región de Coquimbo. Se encuentra con mayor frecuencia desde Valparaíso hasta Magallanes, especialmente en los bosques húmedos del sur de Chile. La dominancia del canelo se considera un indicador de intervención humana.



Dibujó de Rama con hoja.



Rama con hoja .

Partes utilizables :Hojas-corteza.

Propiedades (Analgésicas, Cicatrizantes)

Usos Tradicionales:

a) Uso Externo: Se utiliza para tratar diversas afecciones de la piel, como heridas, úlceras, alergias o afecciones por virus o parásitos como verrugas y sarna respectivamente. También es empleado para aliviar dolores reumáticos y musculares resultantes de torceduras. La misma infusión se puede utilizar en lavados, baños o cataplasmas. Para estos usos, también se puede preparar una decocción de la corteza, hirviendo 1 cucharada por 5 minutos.

b) Uso Interno: Se utiliza para aliviar la tos y la coriza, tratar lombrices intestinales, desórdenes estomacales, disentería (trastorno infeccioso con diarrea sanguinolenta), dolores reumáticos y como antiescorbútico para prevenir los daños en la mucosa por falta de vitamina C. La infusión se prepara con 1 cucharada de hojas y corteza desmenuzadas por cada litro de agua hirviendo, y se recomienda beber 1 taza 2 veces al día.

Efectos: Presenta propiedades cicatrizantes, analgésicas, antiespasmódicas y antibacterianas.

Precauciones: En dosis excesivas, puede ocasionar diarreas, náuseas o vómitos. Se debe tener precaución al utilizar estos productos, ya que actúan como auxiliares sintomáticos y no reemplazan las indicaciones médicas en el tratamiento de una enfermedad.

Otros Antecedentes: Existen evidencias científicas que respaldan sus usos como analgésico, antiescorbútico y limpiador de heridas (60, 61, 127).

3.- CALÉNDULA/ CHINITA /CALENDULA OFFICINALIS L.

Nombres vernáculos: chinita, caléndula, maravilla (España), mercadela (México).

Descripción: La caléndula, una hierba de 30-50 cm de altura, con hojas que alcanzan de 5 a 10 cm de longitud. De pétalos tonalidad amarillo-anaranjada. El fruto, es pequeño, seco y ligeramente espinoso, complementa la apariencia distintiva de la planta.

Farmacodinamia: La caléndula es reconocida por sus múltiples propiedades, siendo ampliamente utilizada por sus efectos antiinflamatorios, cicatrizantes vulnerarios, bactericidas, antiespasmódicos, emenagogos, colagogos, sedativos. En la medicina tradicional, las flores frescas o secas se infunden y consumen oralmente para tratar diversas afecciones digestivas como dolor de estómago, gastritis, colitis, úlceras gástricas, incluso en malestares hepáticos. Además, se utilizan en pomadas, para el tratamiento de escaras, erupciones cutáneas, dermatitis de pañal, úlceras varicosas, infecciones vaginales por hongos, eczemas, entre otras.

Presentación Comercial: En el mercado, se encuentran diversos productos de caléndula, como tinturas antimicóticas, pomadas para tratar heridas y erosiones infectadas.



Flor de *Caléndula officinalis* L silvestre



***Caléndula officinalis* L en estado silvestre**

Partes utilizadas: **Flores.**

Componentes químicos: Están presentes en esta planta abarcan triterpenos con propiedades antiinflamatorias, así como flavonoides, saponinas, esteroides, carotenos y aceites esenciales.

Propiedades: Cicatrizante, anti-inflamatoria, antiespasmódica, antibacteriana, emenagoga, digestiva, antiséptica, fungicida, emoliente, colerética, callicida.

Indicaciones:

a) Uso externo: Se emplea en el tratamiento de diversas afecciones cutáneas o mucosas como, heridas infectadas, úlceras, eczemas y dermatitis de pañal según investigaciones reportadas en el tratamiento de MO en pacientes con NMCC. También se utiliza para aliviar hemorroides y tratar infecciones vaginales por hongos. La infusión se aplica en lavados y compresas, y se pueden utilizar tinturas y pomadas.

b) Uso interno: Contribuye al alivio de problemas digestivos, como dolores de estómago, gastritis, colitis, úlceras y padecimientos hepáticos. La infusión se prepara con 1 cucharada de flores que pueden ser frescas o secas, en 1 litro de agua recién hervida, y se recomienda beber 1 taza 3 veces al día.

Posología: Infusión de 2 gramos de droga pulverizada en 150 a 200 mL de agua, aplicado en compresas en la zona afectada. 3 mL de tintura por 300 a 400 de agua.

Efectos: Antiespasmódico, Antibacteriano, Emenagogo, Digestivo, Cicatrizante, Antiinflamatorio.

Precauciones: No se aconseja su empleo oral durante el embarazo, lactancia o en niños menores de 10 años sin supervisión médica. Estos productos actúan como auxiliares sintomáticos y no sustituyen las indicaciones del médico en el tratamiento de una enfermedad. Al consultar al médico, es importante informar sobre el uso de esta hierba

medicinal. Se recomienda evitar la preparación en utensilios de aluminio(59, 60, 61, 122, 127).

Otros antecedentes: sus efectos antibacteriano, cicatrizante y anti-inflamatorio de uso externo tiene alguna evidencia científica, existe pocos estudios en MO.

4.-CÚRCUMA:

Nombre Común: Cúrcuma, Palillo, Azafrán Cimarrón.

Nombre Científico: Cúrcuma longa.

Descripción: Esta planta, originaria de Indonesia, China, e India, pertenece a la familia del jengibre. La parte utilizada es el rizoma, que contiene curcuminoides, responsables del color característico.

Partes Utilizables: Tallos secos.

Componentes Químicos: Aceite esencial, curcumina.

Propiedades de la Planta: Antioxidante, anti-inflamatoria, anticoagulante, antimicrobiana, carminativa, cicatrizante, diurética, expectorante, hepatoprotectora, lipolipidemiante (59, 60, 127).

Usos Tradicionales:

- Analgésico para golpes, hematomas, lesiones, heridas y úlceras.
- Tratamiento de artritis reumatoide y inflamaciones articulares.
- Apoyo en arterosclerosis y daños hepáticos.
- Beneficios potenciales en colelitiasis, úlcera gástrica, colon irritable y enfermedad de Crohn.
- Se ha asociado con reducción del riesgo de cáncer de colon y boca.
- Regulación de los niveles de azúcar en la sangre.



Cúrcuma



Dibujo de hojas y flor de Cúrcuma

Modalidad de Uso:

Interno: Se utiliza en comprimidos, investigaciones la han utilizado en el tratamiento de MO, teniendo excelentes resultados (50, 82).

Externo: En Cataplasma, útil para la psoriasis, heridas, úlceras. Estudios en animales demuestran efectividad en la MO (53).

Precauciones: No se recomienda durante el embarazo, la lactancia o en personas bajo tratamiento con anticoagulantes. Además, se aconseja evitar la preparación en utensilios de aluminio.

5.-HIERBA DE SAN JUAN / HIPÉRICO:

Nombres Vernáculos: Hierba de San Juan, pericón, hierba amarilla.

Descripción: Arbusto verde, raíces leñosas, hojas cilíndricas, flores amarillo dorado.

Farmacodinamia: Propiedades antidepresivas, antivirales, fotosensibilizantes, antibacterianas cicatrizantes.

Indicaciones:

- **Lavado de heridas y úlceras**
- Depresión, ansiedad, nerviosismo
- Malestares premenstruales y menopausia
- Afecciones estomacales

Contraindicaciones: No en embarazo, lactancia, menores de 12 años. Puede causar reacciones de hipersensibilidad o alergia.

Presentación Comercial: Hierba de agrado, extracto titulado y diversas especialidades farmacéuticas.



Dibujo de Hypericum perforatum L
(silvestre)



Hypericum perforatum L

Propiedades:

Externo: Afecciones de la piel, heridas, úlceras, infecciones virales.

Interno: Depresión, ansiedad, nerviosismo; malestares premenstruales y menopausia.

Modalidad de Uso: Infusión.

Efectos: Cicatrizante, antiviral tópico, antidepresivo moderado.

Precauciones: Evitar exposición prolongada al sol durante tratamiento oral. Puede causar reacciones alérgicas. Consultar al médico antes de usar en combinación con ciertos medicamentos. Estos productos tienen el carácter de auxiliares sintomáticos y no reemplazan lo indicado por el médico en el tratamiento de una enfermedad (59, 60, 127).

6.-LAUREL

Nombre Común: Laurel, Laurel de Cocina, Laurel de Comer, Laurel del Palo.

Nombre Científico: Laurus nobilis.

Descripción: Este árbol ornamental presenta un follaje persistente, denso y de un verde intenso, lo que le otorga un atractivo particular, especialmente por su uso culinario. Originario de la región Mediterránea hasta Asia Menor, se adapta bien a distintos tipos de suelo, requiriendo buen drenaje y una ligera acidez. Prefiere la semisombra y alta humedad ambiental, aunque es propenso a ataques de conchuela asociados a la fumagina.

Partes Utilizables: Hojas y frutos.



Rama con flores y hoja.



Rama con hoja

Componentes Químicos: Contiene aceites esenciales como cineol y eugenol, ácidos orgánicos, ácidos grasos insaturados (oleico y linoleico), ácido fólico, vitamina A, complejo vitamínico B (niacina, piridoxina, ácido pantoténico y riboflavina), vitamina C, cobre, potasio, calcio, manganeso, hierro, selenio, magnesio y zinc.

Propiedades de la Planta: Tónico estomacal, aperitiva (estimula el apetito), colagoga y carminativa, antiséptica, anti-inflamatoria, sudorífica, expectorante y diurética.

Usos Tradicionales: Se utiliza para tratar problemas digestivos, inapetencia, flatulencia, así como trastornos del sistema nervioso. También se aplica en casos de golpes y heridas, bronquitis y resfríos con tos.

Modalidad de Uso:

Uso Interno: Se prepara una infusión con un litro de agua recién hervida y 1 cucharada de hojas. Se deja reposar 10 minutos, se cuela y se toma 1 taza 3 veces al día.

Uso Externo: Se utiliza en baños de asiento para tratar hongos vaginales. Las hojas también se emplean en baños para combatir la debilidad general en niños. El aceite se usa en fricciones contra el reumatismo, neuralgias y sarna. Los frutos triturados con miel se aplican en úlceras antiguas de difícil curación.

Precauciones: Dosis altas, como infusiones demasiado concentradas de hojas, pueden provocar náuseas, vómitos e irritación de la mucosa gástrica. Se recomienda evitar el uso de utensilios de aluminio en su preparación.

7.-LIMPIAPLATA/Cola de Caballo (Equisetum arvense)

Nombre Común: Cola de caballo, Equiseto, Limpiaplata, Candalilo.

Nombre Científico: Equisetum arvense.

Descripción: Esta planta presenta dos tipos de tallos. Uno surge en primavera, con apariencia similar a un espárrago pero de color café, y el otro aparece en verano, compuesto por tallos finos y ramificados de color verde que se asemejan a una cola con plumas

Partes Utilizadas: Se emplean los tallos y las hojas.



Rama con hoja y flores .



Rama con hoja y flores .

Componentes Químicos: Contiene abundantes sales minerales, especialmente silícicas, esteroides, ácido cafeico y flavonoides.

Propiedades: Astringente, diurética, antihemorrágica, purificadora de la sangre y regeneradora de las células muertas. También posee propiedades cicatrizantes.

Indicaciones: Uso interno:

- Enfermedades que requieren activar las funciones renales.
- Retención de líquidos en los tejidos.
- Gota, reumatismos, ciáticas, artrosis, artritis, lumbagos.
- Afecciones estomacales.
- Menstruaciones excesivas.
- Vómitos de sangre.
- **Uso externo** en compresas sobre abscesos, úlceras varicosas y purulentas, eczemas, orzuelos.

Modalidad de Uso: Se puede utilizar en infusión, (beber 1 taza 3 veces al día) especialmente recomendada para heridas sangrantes. Para prepararla, se maceran 2-3 cucharaditas en agua y se hierva durante diez minutos con un vaso de agua, se recomienda no tomar muy concentrada. También se puede preparar un té con la hierba en una taza de agua hirviendo, dejándolo reposar durante 15 minutos. El líquido colado puede beberse dos o tres veces al día (59, 60,127).

Contraindicaciones: No se recomienda durante el embarazo.

8.-LLANTEN/ LLANTEN MAYOR

Nombre Científico: *Plantago major*

Descripción planta silvestre anual de crecimiento espontaneo, hojas abundantes, alargadas de color verde suave, vástagos delgados terminados en espigas de flores raíces pequeñas y fibrosas

Partes Utilizadas: hojas

Componentes Químicos: fibra mucilaginoso, taninos, alcaloides (plantagonina, indicacnina) flavonoides.

Partes utilizadas : Hojas.



Rama con hoja y flores .

Propiedades: Expectorante, depurativa, astringente, cicatrizante y antihemorrágica.

Indicaciones: Se utiliza en bronquitis, asma bronquial, disenterías, diarrea, aftas, gingivitis, conjuntivitis, vaginitis, otitis, todo tipo de heridas, úlceras de la piel, erupciones, úlcera gastrointestinales.

Modalidad de Uso : infusiones, decocción, gargarismos, jugos de hojas frescas.

Posología: En uso interno, 1,4 gramos de planta seca en 150 mL de agua recién hervida, 3 a 4 veces al día. En uso externo, macerado frío como enjuague, gargarismo o cataplasma (59, 60, 122, 123,127).

Comentario: Planta medicinal de histórico uso en el cuidado de heridas, sobre todo el manejo de úlceras varicosas complejas.

9.-MANZANILLA (*Matricaria chamomilla*)

Nombre Común: Manzanilla, manzanilla romana, manzanilla officinal, Chiñkekachu (Mapudungú).

Nombre Científico: Matricaria chamomilla.

Breve Descripción: La manzanilla, una hierba que alcanza alturas de 20 a 60 cm y posee un agradable aroma, presenta hojas alternas altamente divididas en segmentos lineales. Sus flores se distribuyen en capítulos con dos tipos: las marginales femeninas, de lígula blanca, y las del centro, tubulosas de color amarillo. Existen varios tipos de manzanilla, todos con propiedades medicinales.

En el ámbito comercial, además de ofrecerse las inflorescencias secas y troceadas de la planta, se encuentran diversos productos derivados, como un aceite lubricante elaborado

con extracto de flores de manzanilla y una crema protectora dérmica. La manzanilla también se utiliza como ingrediente en pastas dentales sin fluoruro y en enjuagues bucales. Además, se ha investigado su efectividad en el tratamiento de la MO en pacientes con NMCC que reciben RT y/o QT, con resultados positivos.

Partes Utilizadas : Hojas

Componentes Químicos: El componente principal de la planta es su aceite esencial, obtenido mediante destilación al vapor de las flores. Este aceite está compuesto por hidrocarburos, éteres y alcoholes, siendo el *camazuleno* el más destacado debido a sus propiedades antihistamínicas. Además, contiene heterósidos, flavonoides y cumarínicos, junto con pequeñas concentraciones de mucílagos, taninos, ácidos orgánicos y salicílicos, así como la presencia de vitamina C. (59, 60, 66, 69, 75, 76, 89, 99, 127).



Rama y flor forma silvestre



Rama con flores y hoja

Propiedades:

Antibacteriana y antiséptica.

- Desinfectante, útil en inflamaciones de vías urinarias.
- Antiespasmódica y antiinflamatoria, especialmente en medicina infantil.
- Vulneraria, favoreciendo la cicatrización.
- Carminativa y diurética suave.
- Estimulante del metabolismo de la piel.
- Febrífuga y sedante (para tratar el insomnio).

Indicaciones:

- Alivio de trastornos digestivos de origen nervioso.
- Tratamiento de cólicos, especialmente en niños, trastornos intestinales y diarreas.
- Alivio de irritaciones alérgicas de la piel y picaduras de insectos.
- Reducción de inflamaciones de las vías urinarias.
- Alivio de irritaciones de garganta y laringitis.
- Disminución de irritaciones oculares (colirio).
- Uso para procesos inflamatorios de la cavidad oral.

Modalidad de Uso:

- Aceite para aliviar dolores reumáticos, golpes y torceduras.
- Baños calientes para aliviar hemorroides.
- Compresas, gargarismos y lavados para desinfectar y cicatrizar heridas.
- Infusión.
- Inhalaciones y vahos.

Posología : Infusión se prepara con 1 cucharadita de té del vegetal para una taza de agua hervida.

10.-MATICO (Buddleja globosa Hope)

Nombre Común: Matico/Pañil

Nombre Científico: Buddleja globosa Hope.

Breve Descripción: El arbusto, de follaje verde, alcanza una altura que oscila entre 1,5 y 3 m, caracterizado por tallos leñosos de tonalidad amarillenta. Sus hojas, dispuestas en forma opuesta, tienen dimensiones que van de 3 a 15 cm de largo y de 1 a 5 cm de ancho, presentando una forma ovalada-lanceolada. La textura de las hojas es rugosa y de color blanquecino. Las flores exhiben tonalidades anaranjadas, amarillas y rojas, agrupándose en cabezuelas globosas con un diámetro que varía entre 1 y 2 cm. El arbusto produce frutos en cápsulas de 3 a 4 mm de diámetro, conteniendo numerosas semillas poliédricas, cada una con una longitud menor a 1 mm.

Partes Utilizadas: Hojas.

Componentes Químicos: Contiene un aceite esencial del 7%, compuesto por ésteres fenólicos, un hidrocarburo, éter matílico, cineol y terpenos. También contiene ácido artánico, maticina (sustancia amarga), taninos, saponinas y flavonoides.



Rama con flores y hoja.



Rama con flores y hoja.

Propiedades: Analgésico, antimicótico, cicatrizante, antiinflamatorio.

Indicaciones: Para disminución del dolor, combate infecciones por hongos.

Modalidades de Uso:

a) Uso interno: En casos de úlceras digestivas, dolor de estómago, o problemas hepáticos y biliares, se recomienda la preparación de una infusión utilizando 1 cucharada de hojas por cada litro de agua recién hervida. La posología sugerida es consumir 1 taza de esta infusión hasta en tres ocasiones diarias.

b) Uso externo: En casos de traumatismos y lesiones en la piel o mucosa, este compuesto es frecuentemente empleado por profesionales médicos y dentistas como parte de los cuidados posteriores a procedimientos quirúrgicos. La infusión resultante se utiliza tanto para el lavado de heridas como en la elaboración de compresas destinadas a contusiones y hematomas (moretones).

Contraindicación: Estos productos son auxiliares sintomáticos y no reemplazan las indicaciones del médico en el tratamiento de una enfermedad. Al consultar al médico, informe sobre el uso de esta hierba medicinal. Evite su preparación en utensilios de aluminio (59, 60, 127).

11.-ROMERO (Rosmarinus officinalis)

Nombre Común: Romero, romero de Castilla, rosmarino

Nombre Científico: Rosmarinus officinalis

Breve Descripción: Originario del Mediterráneo europeo, este arbusto ramoso destaca por su frondoso follaje siempreverde, de tonalidad verde oscuro, alcanzando alturas de 2 a 3 metros. Los tallos más antiguos presentan corteza grisácea y leñosa. Las hojas, opuestas, sésiles y lineales, miden entre 2 y 3 cm de longitud. Las flores, en tonalidades azuladas o liláceas, se agrupan en pequeñas espigas. La planta es sumamente aromática, concentrando sus principios aromáticos en el cáliz de las flores.

Partes Utilizadas: Tallos, hojas y flores.

Componentes Químicos: La esencia del romero contiene, entre otros elementos, alcanfor, proporcionándole propiedades tónicas. Su principal principio activo es el aceite esencial, compuesto por éteres, alcoholes (borneol y cineol) y terpenos (alfapineno y canfeno).



Rama con flores.



Dibujo de planta y flor

Propiedades: Antibacteriano (hojas), antiséptico, cicatrizante, rubefaciente, vulnerario, antiespasmódico, carminativo y anticolerético, hepatoprotector, antiinflamatorio.

Indicaciones: Se utiliza para realizar masajes, proporcionando alivio a dolores musculares y reumáticos. También tiene beneficios como estimulante para el cuero cabelludo, favoreciendo el crecimiento del cabello. Además, se emplea para aliviar cólicos abdominales, tratar heridas en la piel, abordar padecimientos hepáticos y aliviar trastornos menstruales (59, 60).

Modalidad de Uso:

- Baños, lavados y fricciones (para sanar heridas)
- Cocimiento (gargarismos, lavados y compresas)
- Fumigación
- Infusión
- Pomada
- Alcohol de romero (fricciones contra enfermedades reumáticas y problemas circulatorios periféricos)

Contraindicaciones: No se recomienda durante el embarazo ni en personas con colitis y afecciones prostáticas.

Otros: El humo, al quemar sus hojas y ramas, despeja los bronquios y calma los dolores de cabeza.

12-RUDA

Nombre Común: Ruda.

Nombre Científico: *Ruta chalepensis*, *Ruta graveolens*

Descripción: Es un arbusto altamente ramificado que alcanza alturas de entre 70 cm y 1 metro. Sus hojas, semi perennes y de tono verde glauco, poseen un sabor ligeramente picante y emiten un aroma muy intenso. Las flores, de vibrante color amarillo, forman ramilletes. La floración tiene lugar en primavera y verano, y la recolección se realiza con las flores a medio abrir, momento en el que la planta contiene la mayor concentración de principios activos.

Partes Utilizables: Tallos, Hojas.

Componentes Químicos: El componente principal es un glucósido denominado rutina, presente principalmente en las hojas. También se extrae una esencia incolora o ligeramente amarilla, con un olor intenso y desagradable. La planta es rica en vitamina C, utilizada para fortalecer los capilares (59, 60).



Rama con flores y hoja.



Dibujo de planta y sus flores

Propiedades de la Planta:

- Antiespasmódica
- Antiinflamatoria
- Hemostática
- Emenagoga
- Vermífuga

Usos Tradicionales:

Uso Interno:

1. Cólicos abdominales y parásitos intestinales
2. Trastornos menstruales
3. Hemorragias

Uso Externo:

- Malestares reumáticos (en compresa)
- Tratamiento de sarna, eczemas, conjuntivitis o eliminación de piojos (lavados)
- **Lesiones de la piel.**

Modalidad de Uso:

Se prepara una infusión con 1 cucharada del vegetal por 1 litro de agua recién hervida. Tapar, dejar reposar 10 minutos, colar y consumir 1 taza 3 veces al día. Para compresas y lavados, se utiliza la misma infusión (60, 127).

Precauciones: Es una planta tóxica que, en infusiones concentradas o en grandes cantidades, puede causar úlceras estomacales o intestinales, vómitos, diarrea, cefalea, temblores, hipotensión y colapso cardiocirculatorio.

Contraindicaciones: Está contraindicada durante el embarazo. En estado fresco, puede provocar fotodermatitis de contacto.

13.-QUILO / MOLLACO / VOQUI

Denominaciones locales: se le conoce como quilo, mollaca, voqui o voqui negro.

Breve descripción: Se trata de un arbusto de superficie lisa, con tallos de tonalidad rojiza, que alcanzan alturas de 1 a 2 metros. Sus hojas carnosas, presentando láminas de formas variables, atenuadas en la base, con un nervio central muy marcado y longitudes que oscilan entre 1 y 4 cm. Sus flores se disponen en glomérulos o racimos en las axilas. El fruto que produce es una nuez de 5 mm de longitud.

Propiedades farmacodinámicas: A través de un estudio experimental centrado en la actividad biológica de las raíces y partes aéreas de esta planta, se ha identificado su capacidad citotóxica y analgésica. Otra especie perteneciente al género *Muehlenbeckia*, la *M. tamnifolia*, es reconocida en la medicina tradicional peruana por sus propiedades cicatrizantes en el tratamiento de heridas. En el contexto chileno, el quilo es considerado como una planta con propiedades depurativas; sus hojas y raíces se utilizan regularmente como diurético en afecciones reumáticas y hepáticas. Además, en aplicaciones tópicas, se emplean como astringentes para tratar heridas, úlceras y diversas afecciones dermatológicas.



Hojas y flores



Hojas y flores

Partes utilizadas Planta Completa:

Propiedades y Usos Tradicionales

Usos Tradicionales:

- a) **Uso Externo:** En aplicaciones externas, se utiliza en el tratamiento de heridas y úlceras. La infusión que se consume internamente puede ser utilizada para lavar la zona afectada de la piel.
- b) **Uso Interno:** Se utiliza como diurético y en el tratamiento de afecciones hepáticas, como la ictericia, y reumáticas. Para su consumo, se prepara una infusión con 1 cucharada de la planta por cada litro de agua recién hervida. Se recomienda beber una taza de esta infusión tres veces al día.

Precauciones:

Se aconseja administrar con precaución a mujeres embarazadas. Además, se destaca que puede potenciar el efecto de medicamentos antihipertensivos.

Es importante señalar que estos productos tienen un carácter de auxiliares sintomáticos y no deben reemplazar las indicaciones específicas proporcionadas por un médico para el tratamiento de una enfermedad. Al consultar con un profesional de la salud, es crucial informar sobre el uso de esta hierba medicinal. Asimismo, se recomienda evitar la preparación de la infusión en utensilios de aluminio (60).

Otros Antecedentes:

El respaldo para su uso se basa únicamente en la tradición, siendo fundamental considerar esta información al incorporarla en prácticas de salud y bienestar.

14 SANGUINARIA

Nombre común: Sanguinaria, hierba nudosa, cien nudos, centidonia.

Nombre científico: *Polygonum aviculare*, *Polygonum sanguinaria* (Remy)

Breve Descripción: La planta, de naturaleza rastrera, alcanza una modesta altura de apenas 50 cm. Se caracteriza por su ramificación abundante y hojas ovales, lanceoladas, pequeñas. Las diminutas flores, en tonalidades rojizas o verdosas, surgen en las axilas de las hojas, y su hábitat se extiende por terraplenes, cunetas, muros, bordes de campos y caminos.

Partes Utilizadas: **Toda la planta**

Componentes Químicos: La planta contiene flavonoides, quercetósido, avicularina, ácido silícico, ácido fenol-carboxílicos, mucílagos y taninos.



Rama con flores y hoja



Flor

Propiedades:

Astringente

- Antidiarreica
- Hemostática
- Diurética
- Desintoxicante
- Depurativa
- Vermífuga
- Expectorante
- Antitusiva

Indicaciones: Destacando por sus virtudes astringentes, aborda las diarreas y diversas hemorragias, incluyendo heridas sangrantes, pérdida nasal, menstruación abundante, várices y hemorroides. Actúa como diurético, facilitando la eliminación de toxinas y previniendo la formación de piedras en el riñón. Utilizada en el tratamiento de la gota, la hipertensión arterial y el sobrepeso por retención de fluidos. Contribuye a la eliminación de parásitos intestinales y suaviza las vías respiratorias, siendo útil en casos de catarrros, gripe y bronquitis. Además, ayuda a reducir la tos(60, 127).

Contraindicación: Se recomienda evitar su preparación en utensilios de aluminio.

Modalidad de Uso: Puede ser empleada en forma de infusión, cocción, tintura o tisana.

Combinaciones con Otras Plantas: Resulta efectiva cuando se combina con maíz, olivo, espino blanco y bardana.

15.-TUNA

Nombre Común: Tuna, Nopal.

Nombre Científico: *Opuntia ficus-indica*.

Descripción: La planta es originaria de Ecuador y pertenece a la familia de los cactus. Se presenta en forma de arbustos y árboles grandes, caracterizados por sus flores amarillas vistosas y estructuras carnosas llamadas cladodios. Tanto estos como los frutos están cubiertos de espinas.

Partes Utilizadas: Toda la planta: raíz, pulpa, flores frescas y, frutos.

Componentes Químicos: La planta es reconocida por su abundancia en aminoácidos y su alta densidad nutricional, albergando una variedad de elementos esenciales como fibra, minerales (magnesio, hierro, calcio, selenio, cobre, zinc, sodio), y vitaminas A, B2, B6, C y K. Además, aporta una significativa cantidad de agua, proteínas, grasas, carbohidratos y beta caroteno, incluyendo proteínas clave como tiamina, niacina y riboflavina. Las pencas, por su parte, destacan por su elevado contenido acuoso, así como por la presencia de sales minerales como el calcio, fósforo e hierro, y diversas vitaminas, especialmente la vitamina C.



Rama con flores y hoja.



Dibujo de planta y sus flores

Propiedades de la planta: Esta planta exhibe propiedades diuréticas, favorece la digestión, posee efectos antidiabéticos, actúa como cicatrizante de heridas, muestra propiedades antiinflamatorias y se utiliza en aplicaciones cosmetológicas.

Indicaciones: Esta planta se utiliza para tratar diversas afecciones, como enfermedades estomacales, resfriados, colesterol alto y es considerada un excelente alimento para personas que padecen diabetes Mellitus. También se utiliza en el tratamiento de heridas, estreñimiento, gota, cáncer de próstata, úlceras y para aliviar el dolor de muelas. En sus

pencas o tallos, contiene un gel que actúa como lubricante intestinal y regenerador de la mucosa intestinal debido a su abundante contenido en fibras de colágeno (59, 60).

Modalidad de Uso:

Uso interno: El agua resultante de la decocción de los cladidos de esta planta, demuestra un efecto diurético, debido a su elevado contenido de sales minerales y su alcalinidad, siendo útil en situaciones de cistitis y uretritis.

Uso externo: En aplicaciones externas, las pencas de la tuna pueden contribuir al tratamiento del reumatismo y actuar como desinfectante en heridas recientes.

16.- ZARZAMORA, Morera (Morus, nigra L)

Descripción: También conocida como zarza, murra o mora, morara, se presenta como un arbusto, cuyas ramas espinosas, pueden alcanzar hasta 3 metros de altura. Perteneciente a la familia de las rosáceas, destaca por sus frutos comestibles. Sus hojas poseen un borde dentado, con color verde oscuro en el haz y blanco tomentoso en el envés. Las flores, que surgen en racimos, son blancas o rosadas, y los frutos comestibles adquieren un tono negro al madurar. Originaria de Europa, Norte de África y Sur de Asia, se ha introducido en América y Oceanía, mostrando un crecimiento rápido y una tendencia invasiva, lo que la convierte en una planta de maleza.

Partes Utilizadas: Las hojas y las raíces.

Componentes Químicos: Rica en sales minerales, vitaminas A, B y C, hierro, así como flavonoides (taninos), la zarzamora contiene pequeñas cantidades de aceite esencial, compuestos terpénicos y lípidos.



Rama con flores y hoja.



Dibujo de planta y sus flores

Propiedades: Astringente, odontálgica, diurética, antidiarreica, antidiabética, hemostática, laxante, bactericida, leve efecto desinflamatorio.

Indicaciones: Se utiliza para detener pequeñas pérdidas de sangre en heridas menores, úlceras cutáneas, estomatitis, gingivitis, faringitis y úlceras bucales. Además, se emplea en el tratamiento de gripes, resfriados y tos, así como en afecciones del sistema digestivo, hemorroides, diarrea, indigestión, diabetes, reumatismo, retención de líquidos, cistitis, vaginitis, neuralgias y espasmos menstruales. Sus frutos, ricos en vitaminas, actúan como antiescorbúticos, astringentes y diuréticos.

Modalidad de Uso:

Uso Externo: Se indica un cocimiento, que implica hervir 15 a 20 gramos de la planta por litro de agua. Después de dejar entibiar, se utiliza para gargarismos, compresas, úlceras y llagas.

Uso Cosmético: Para conservar y ennegrecer el cabello, se aconseja hervir 200 gramos de hojas y tallos de la zarza durante 1 hora. Una vez enfriado, se aplica empapando el cabello, logrando un tono azulado. Este procedimiento puede llevarse a cabo diariamente (59, 60).

Precauciones: No se recomienda para personas con estómago sensible, ya que puede causar náuseas e incluso vómitos. Además, se aconseja evitar la preparación en utensilios de aluminio.