

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL, EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIO Y/O RADIOTERAPIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

*Goyeneche J, Rodríguez J.

**Alarcón M.

***Caycedo M.

Área: Ciencias Básicas

Modalidad: Oral

Categoría: Postgrado

RESUMEN

Objetivo: Determinar el manejo odontológico preventivo y tratamiento de la Mucositis Oral, en pacientes sometidos a Quimioterapia y/o Radioterapia. **Métodos:** Revisión sistemática sobre la prevención y tratamiento de la mucositis oral, con búsqueda de literatura en dos bases de datos Pubmed y Ebscohost, seleccionando 22 estudios; fueron evaluados por dos revisores, basados en la plantilla de lectura crítica SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) donde se excluyeron 15 estudios y se incluyeron 6 ensayos clínicos controlados y 1 revisión sistemática.

Resultados: Se recomienda manejo adecuado de higiene oral, cepillos de cerdas suaves, enjuagues sin alcohol, crioterapia, Laser de baja intensidad (InGaALP), con longitud de onda de 660 nm, Factor granulocítico estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF/G-CSF), Amifostina, Miel, Fosfato de calcio, Misceláneos Homeopáticos, Enjuague de fosfato de calcio (Caphosol®). El tratamiento para la (MO), se recomienda adecuada higiene oral con cepillo de cerdas suaves y enjuagues sin alcohol, Crioterapia, láser infrarrojo de 830 nm con 70 mW de potencia, con dosis de 5 J/cm², y láser de 780nm (GaAlAs) con 25 mW de potencia con dosis 6.3 J/cm², PerioAid® y Clorhidrato de Bencidamina. **Conclusiones:** La (MO) es una complicación frecuente asociada a la administración de quimio y/o radioterapia en cáncer de cabeza y cuello,

con implicaciones importantes como disminución de la calidad de vida de los pacientes, por lo tanto es importante mantener un manejo preventivo adecuado y tratamiento para disminuir dicha sintomatología.

Palabras Clave: Treatment oral mucositis, Oral mucositis in Chemotherapy and Radiotherapy

ABSTRACT

Objective: To determine the preventive dental management and treatment of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy and / or radiotherapy. **Methods:** Systematic review on the prevention and treatment of oral mucositis with literature search in two databases Pubmed and Ebscohost, selecting 22 studies, were assessed by two reviewers, based on the template for critical reading SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) where 13 studies were excluded and included 6 controlled clinical trials and 1 systematic review. **Results:** Is recommend proper management of oral hygiene, soft bristle brushes, mouthwash without alcohol, cryotherapy, laser of low intensity (InGaALP) with wavelength of 660 nm, granulocyte colony-stimulating factor for macrophages (GM-CSF/G-CSF), Amifostine, Honey, calcium Phosphate, Homeopathic Miscellaneous, calcium phosphate rinse (Caphosol ®). Treatment of (MO), it is proper oral hygiene with soft bristle brush and rinse without alcohol, cryotherapy, 830 nm infrared laser with 70 mW of power, with a dose of 5 J/cm², and laser 780nm (GaAlAs) with 25 mW of power with 6.3 J/cm² dose, PerioAid ® and benzydamine hydrochloride. **Conclusions:** The (MO) is a common complication associated with the administration of chemotherapy and / or radiotherapy in head and neck cancer, with important implications as decreased quality of life of patients, therefore it is important to maintain an adequate and preventive management treatment to reduce such symptoms.

***Residentes IV semestre Periodoncia UNICOC. Colegio Odontológico.**

****Asesor Científico. Especialista en Cirugía, Patología e Implantología Oral. M.S. Educación.**

******Asesor Metodológico. Odontólogo General -Especialista en Epidemiología**

ANTECEDENTES

El cáncer de cabeza y cuello es la sexta causa de cáncer humano más frecuente. El 3% de todos los cánceres se localizan en la cavidad oral. Cada año se diagnostican en el mundo más de 575.000 casos nuevos de cáncer oral. En cuanto a la edad, el 90 % de cánceres orales se diagnostican en mayores de 40 años, y más del 50 % en individuos de más de 65 años^{1, 2, 3, 4}.

El tratamiento del cáncer se basa en la administración de quimio y radioterapia asociada a cirugía, en función del tipo y estadiaje del tumor. La mayor parte de fármacos antineoplásicos actúan de manera indiscriminada sobre las células de la capa basal del epitelio, alterando su capacidad de renovación. Esto conlleva a la aparición de una serie de efectos secundarios tanto locales como sistémicos entre los que destacan: la mielosupresión, la mucositis, las náuseas, vómitos y la alopecia. Así mismo, la administración de determinados citostáticos implica una mayor incidencia y gravedad de estas complicaciones. El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se realiza con radioterapia que produce efectos tóxicos en los tejidos normales, con alteraciones sistémicas y lesiones en cavidad oral como la mucositis, candidiasis y pérdida del gusto.^{5, 6, 7, 8}

La afectación de la cavidad bucal en forma de mucositis, es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento oncológico, afectando en ocasiones la calidad de vida del paciente.^{9, 10, 11, 12}

La mucositis oral (MO), se presenta en el 80% de los pacientes tratados con quimio y radioterapia, es considerada una inflamación aguda causada por

necrosis de la capa basal de la mucosa oral. La incidencia es mayor en pacientes que reciben radioterapia en altas dosis en la región de cabeza y cuello. En regímenes terapéuticos de acondicionamiento para trasplante de médula ósea alcanza una incidencia entre 65-85%. Se observa mayor severidad de la mucositis, en pacientes que reciben radioterapia como parte del tratamiento para neoplasias de cavidad oral, orofaringe, nasofaringe y glándulas salivares.^{13, 14, 15, 16, 17}. La (MO), se presenta como lesiones ulcerosas y eritematosas, estas lesiones alteran la adecuada nutrición y presentan compromiso con la higiene oral con riesgo de producir infecciones locales y sistémicas.^{18, 19, 20, 21}. Usualmente, las lesiones orales desaparecen sin cicatrices, pero pueden quedar otras secuelas orales de la terapia citotóxica como hiperplasia epitelial, displasia, degeneración glandular y del tejido conectivo.^{22, 23, 24, 25}. La (MO) post-radioterapia afecta principalmente a la mucosa oral no queratinizada (piso de boca, paladar blando, fondo de vestíbulo, carrillos y labio).^{26, 27, 28}. La sintomatología de la mucositis oral se manifiesta con un severo malestar que presentan los pacientes para hablar, comer, y tragar. Ésta sintomatología se suma a mielosupresión, con riesgo de bacteremia y de proliferación de microorganismos orales, con manifestaciones febriles que requieren en algunos casos de hospitalización y la ingesta de antibióticos.^{28, 29, 30, 31}.

Los signos tempranos de la (MO), incluyen eritema, el cual se manifiesta después de una dosis radioactiva acumulativa de 10 GY en la zona de cabeza y cuello. Los pacientes también se quejan a menudo de la sensación de quemadura e

intolerancia a los alimentos con especias. Después de 8 o 10 días de la quimioterapia, se acumulan las dosis de radiación a 30 Gy (dosis absorbida de radiaciones ionizantes), y se producen úlceras que aumentan el malestar del paciente. En éste momento, se requiere la administración de medicamentos opiáceos y se altera la alimentación del paciente.^{30,31}

En el caso de mucositis ocasionada por quimioterapia, las lesiones se ven sobre todo en las mucosas móviles de la boca y cara ventral de la lengua y no se afecta el paladar duro y la encía. Ésta dura aproximadamente 1 semana y cura espontáneamente después de 21 días.²⁹ A su vez, la mucositis inducida por radiación, permanece por lo menos dos semanas siguientes a la terminación de la radioterapia para completar la dosis de 60-70 (Gy). En ésta, se afectan las áreas expuestas a la misma, incluyendo el paladar duro y la encía.^{28.}

Los pacientes que reciben la radioterapia por cánceres de la boca y de las áreas contiguas, tienen mucositis ulcerosa severa que persiste por 5-7 semanas. La mucositis crónica después de la radioterapia, ocurre raramente.^{15.} En algunos casos los pacientes que sufren de mucositis pueden necesitar la hospitalización o aún modificaciones en su terapia del cáncer.^{32, 33, 34, 35.}

La patogénesis de la mucositis oral se presenta en cinco etapas: la primera es el inicio de la lesión con la generación de radicales libres del oxígeno que causan daño celular. La segunda es la regularización de la inflamación a través de la generación de señales de mensajería. Además, se produce la muerte celular

directa, los radicales libres activan a los segundos mensajeros que transmiten señales de los receptores en la superficie celular al interior de la célula. Esto permite la liberación de citoquinas proinflamatorias, que producen lesión al tejido y muerte de las células. En la tercera fase, hay señalización y amplificación de las citoquinas proinflamatorias tales como el (TNF- α), producido principalmente por los macrófagos, que causa lesión a las células de la mucosa, y también se activan las vías moleculares que amplifican la lesión de la mucosa. En la cuarta fase, hay ulceración e inflamación con infiltrado celular significativo asociado con las ulceraciones de la mucosa oral, basadas en parte a la liberación de subproductos metabólicos de la colonización de la microflora oral. Hay producción de citoquinas proinflamatorias debido a la infección secundaria. Y en la última fase, es el proceso de cicatrización donde hay proliferación de células epiteliales y la diferenciación celular y del tejido restaurando la integridad del epitelio.^{12,34,}

El grado y evolución de la (MO), depende del sitio y de factores tales como: edad, sexo, enfermedad sistémica subyacente y raza así como los factores específicos del tejido (ej. tipos epiteliales, ambiente microbiano local y función).³⁶

El curso clínico de la (MO) se puede complicar a veces por la infección local, particularmente en pacientes inmunosuprimidos. Hay infecciones que se pueden sobreponer a la mucositis como: el virus del herpes recurrente (HSV) y las infecciones fungicidas tales como candidiasis, que pueden complicar el diagnóstico y el tratamiento.¹⁰

Hay una gran variedad de escalas que se han utilizado para registrar la extensión y la severidad de la (MO). La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene una escala simple, que se utiliza en la práctica clínica. Ésta escala combina medidas subjetivas y objetivas de (MO) así: grado 0 no hay mucositis; grado 1 eritema y dolor; grado 2 hay úlceras pero se pueden comer alimentos sólidos; grado 3 hay úlceras se requiere dieta líquida; grado 4 úlceras que imposibilitan la alimentación.^{18, 28, 36, 37} El diagnóstico de la (MO) se realiza por los hallazgos clínicos y por el conocimiento de las secuelas que ocasionan la terapia de quimio y radioterapia en la mucosa oral y el aspecto clínico y localización de las lesiones en cavidad oral.³⁸ La prevención y el tratamiento de la (MO) ha sido principalmente empírico y se han abordado un número de estrategias para prevenirla y tratarla, por parte de los oncólogos para lograr minimizar los efectos adversos del tratamiento sobre la mucosa oral.^{39,40} Por lo tanto, se hace necesario conocer ¿Cuál es el manejo odontológico preventivo y tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer sometidos a Quimio y/o Radioterapia?. Debido a lo anteriormente descrito, amerita que se conozca la evidencia científica para determinar el manejo odontológico preventivo y tratamiento de la (MO), en pacientes con cáncer sometidos a tratamiento con quimio y radioterapia. La prevención y el tratamiento de la (MO), se hace primordial en éste tipo de pacientes, para minimizar los efectos del tratamiento y asegurar una adecuada nutrición, lo que redundará en la mejoría de la condición sistémica y la calidad de vida de los mismos.

Métodos:

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Ebscohost, Pubmed, a partir del año 2005 al 2011; relacionados con el manejo odontológico preventivo y de tratamiento de la (MO) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y/o radioterapia. Se usaron las siguientes palabras claves: Treatment oral mucositis, oral mucositis in Chemotherapy and Radiotherapy, las cuales fueron utilizadas en los dos buscadores.

Para la selección de los estudios se consideraron las siguientes características:

Tipo de estudios: ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas en los cuales se utilizaran métodos para la prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por quimio y/o radioterapia en pacientes con cáncer.

Tipo de participantes: estudios que incluyan pacientes con cáncer de cualquier género y edad sometidos a quimio y radioterapia o combinación de las dos, que presente (MO).

Tipo de intervención: estudios que incluyan métodos de prevención y tratamiento para la (MO) en pacientes sometidos a la quimio y radio terapia.

Tipos de medida de resultado:

- Resultados primarios con disminución del grado de (MO) pos-tratamiento determinado.
- Resultados de disminución del grado de (MO), cuando ha recibido tratamiento preventivo antes de la quimio y/o radioterapia.

- Comparación entre diferentes tratamientos.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron artículos en los cuales se trataban otro tipo de mucositis, artículos en los cuales incluían temáticas como la parte psicológica de la mucositis oral y artículos con tipos de estudio no aplicables a esta investigación.

Selección de los estudios:

Una vez identificados los estudios, se procedió a determinar los duplicados en las bases de datos consultadas, se inició con la selección de acuerdo al título, el resumen y en los artículos que cumplieran con los criterios determinados anteriormente se realizó la lectura completa.

La calidad metodológica de los estudios se determinó por medio de la plantilla de lectura crítica SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Los estudios excluidos se recopilaron en una matriz en la cual se consigno el motivo de su exclusión.

Extracción de datos: de cada uno de los artículos seleccionados se extrajo la siguiente información:

- Tipo de estudio y año.
- Características generales de los pacientes (Edad, género, tipo cáncer).
- Tratamiento para el cáncer al cual es sometido el paciente.
- Diagnóstico y evaluación clínica inicial de (MO) y sintomatología.
- Tiempo de tratamiento de quimio y radioterapia.
- Tipo de quimio y radioterapia aplicada a los pacientes.

- Tipo de medicamento utilizado para la prevención y tratamiento de la (MO).
- Tiempo de duración del tratamiento de la (MO).
- Tiempo de aplicación de la prevención.
- Uso de placebos.
- Valoración post-tratamiento de la (MO).
- Diferencia en el grado de mucositis en el grupo control y el grupo experimental al finalizar el tratamiento.
- Eficacia del tratamiento, alivio de los síntomas. Revisar si todos los temas si fueron tratados.

Fig. N°1. Flujograma que muestra la estrategia de búsqueda con sus pasos con la palabra clave: Treatment oral mucositis.

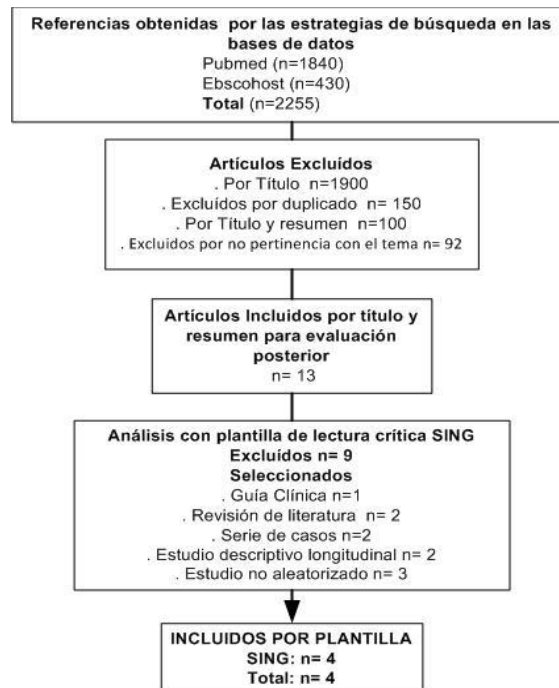
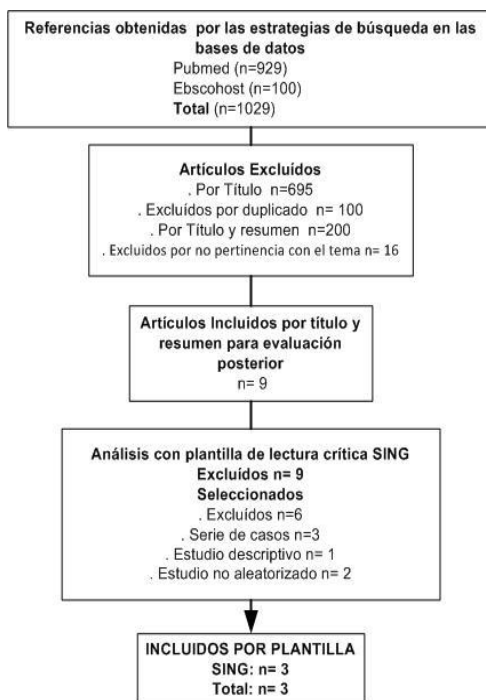


Fig. N°2. Flujograma de la estrategia búsqueda con sus pasos con la palabra clave: Oral mucositis in Chemotherapy and Radiotherapy.



Resultados

Descripción de los Estudios seleccionados:

Se incluyeron en la revisión siete artículos, seis (6) eran ensayos clínicos controlados aleatorizados y una revisión sistemática. Los artículos se encontraron en texto completo y tenían un rango de fecha del 2005 al 2011. En la tabla 1 y 2 se muestran sus características.

Tabla 1. Características de los ECA incluido

Autor	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Grado de Recomendación
Khoury V. et al 2009	Ensayo clínico aleatorizado	1+	A
Bruno J. et al 2009	Ensayo clínico aleatorizado	1++	A
Lanzós L. et al 2010	Ensayo clínico aleatorizado	1+	A
Kuhn A. et al 2008	Ensayo clínico controlado aleatorizado	1+	A
Kuhn A. et al 2005	Ensayo clínico aleatorizado	1+	A
Roopashri G. et al 2011	Ensayo clínico controlado aleatorizado	1+	A

*ECA: Ensayos clínicos aleatorizados.

Tabla N°2. Revisión Sistemática Incluida

Autor	N. estudios incluidos	Nivel de evidencia	Grado de Recomendación
Stokman M et al 2006	45 ECCA	1++	A

Tabla N°3. Características generales de los pacientes en ECA

Autor	Edad/ Género/ n pacientes	Tipo de Cáncer/tto	Diagnóstico inicial y final de la (MO) Sintomatología
Khoury et al 2009	22 pacientes Edad promedio 28 años 17 hombres y 5 mujeres.	Leucemia /**QT y *RT	****WHO, ***** OMAS
Bruno J et al 2009	36 pacientes Edad promedio 52 años 9 mujeres y 27 hombres	Cáncer de cabeza y/o cuello / RT	WHO
Lanzós L et al 2010	36 pacientes (18 -75 años) 32 hombres y 4 mujeres	Cáncer de cabeza y/o cuello / RT	Escala Radiation Therapy Oncology Group / European Organization Research and Treatment of Cancer
Kuhn A et al 2008	23 pacientes (54 ± 17 años) 18 hombres y 5 mujeres	Cáncer de cavidad oral, faringe, orofaringe o hipofaringe / RT	WHO *VAS
Kuhn A et al 2005	50 pacientes Género y edad (N/R)	Pacientes con Tratamiento de RT y ***QRT	WHO VAS
Roopashri G et al 2011	100 pacientes (30 – 70 años) Género NR	Cáncer de cabeza y/o cuello con RT	WHO Lindquist-Hickey

*RT: Radioterapia; **QT: Quimioterapia; ***QRT: Quimio-radioterapia; ****WHO: Organización mundial de la salud; *****OMAS: Escala de Evaluación de Toxicidad de la mucositis oral; * VAS: Escala analógica Visual. NR no reporta.

Tabla N°4. Tiempo de aplicación de Quimioterapia Y Radioterapia, Intervención en mucositis oral

AUTOR	Tiempo de Tratamiento en QT /RT	Tipo de QT/RT Suministrada	Tipo de Intervención/Medicamento		
			Control	Experimental	Placebo
Khoury et al 2009	3 semanas	*QT: Ciclofosfamida 50mg/kg Bisulfan 1mg/kg con ciclofosfamida 60mg/kg Bisulfan de 1mg/kg con Fludarabina 30mg/m2 Citarabina 2000mg/m2 Mitoxantrone 10mg/m2 Melfalan 70mg/m2. **RT: 990 cGy	Enjuague: Bencidamina 0.15g, Nistatina 1.13g, Neutocaina 2g, Agua destilada 10ml	Láser (InGaAIP) 660nm Láser (GaAlAs) 780nm	NR
Bruno J et al 2009	4 semanas	RT: Mínimo de radiación 45 Gy. QT: 3 o 4 ciclos de cisplatín 100mg/m2.	Saliva artificial Oral Balance ®	Betanecol 25mg	NR
Lanzós L et al 2010	4 semanas	RT 50-80Gy	*NR	Enjuague PerioAid ® compuesto por CHX 0,12% y 0,05%CPC.	Enjuague idéntico al producto de prueba, pero sin los componentes
Kuhn A et al 2008	6 semanas	RT: 80 Gy, con fracción de 2 Gy/día por 5 días.	NR	Laser GaAlAs de 830 nm, 100 mW de potencia, la dosis de 4J/cm2.	Activación pieza de alta sin laser.
Kuhn A et al 2005	8 semanas	NR	Laser GaAlAs 830 nm (infrarrojo), 70 mW de potencia, la dosis de 5 J/cm2.	Laser InGaAIP 685 nm (rojo), la potencia de 35 MW, la dosis de 5 J/cm2	Se uso la pieza de alta sin laser.
Roopashri G et al 2011	6 semanas	RT: Dosis total 6600 cGy dosis diaria de 220 cGy por 6 semanas	NR	Grupo 1: clorhidrato de bencidamina, Grupo 2: Clorhexidina Grupo 3: Yodopovidona	Agua destilada

*NR: No reporta; **RT: Radioterapia; *QT: Quimioterapia; GaALAS: Arsénico, Aluminio, Galio; InGaAIP: Índio, Galio, Fósforo de aluminio; Gy: Unidad de dosis de radiación absorbida equivalente a 100 rads; mW: mili vatios.

Tabla N°5 Características generales encontradas en la Revisión Sistemática

Autor	No. estudios (45 ensayos clínicos aleatorizados)	Tipo de tratamiento en cáncer	Intervención/ Prevención Mo
Stokman M et al 2006	7	*RT y *QT	Clorhexidina
	3	RT y QT	Iseganan
	5	RT	PTA (polimixina E, tobramicina y anfotericina B).
	10	QT y RT	Factor granulocítico estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF/G-CSF).
	2	QT	Refrigeración por vía oral

	7	RT y QT	Sucralfato
	9	RT y QT	Administración sistémica de amifostina en mucositis grado 3 y 4
	2	RT	Glutamina
	Otros Agentes	QT	Homeopáticos
		RT	Miel
		RT	Fosfato de calcio enjuague bucal (Caphosol®)
		RT	Aloe vera
		RT/QT	Manzanilla

*RT: Radioterapia; *QT: Quimioterapia.

Los resultados se muestran de acuerdo a los objetivos específicos planteados sobre la prevención y tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer tratados con quimio y/o radioterapia. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la revisión sistemática de acuerdo a la prevención.

Tabla 6. Prevención de la Mucositis Oral

Autor	Tipo de Cáncer Tratamiento recibido	Intervención	Resultados
Khoury et al 2009 ECA	Leucemia QT Y RT	Grupo 1: Láser (InGaAlP) 660nm y (GaAlAs) con 780 nm Grupo 2: Enjuague: Bencidamina 0.15g, Nistatina 1.13g, Neutocaina 2g, 10 ml de agua destilada.	El grupo 1 presentó una menor frecuencia de MO estadísticamente significativa p= 0.02
Stokman M et al 2006 REVISIÓN SISTEMÁTICA	Pacientes con cáncer de cabeza y cuello RT y/o QT	Ocho intervenciones: 1. Aplicación local de clorhexidina (RT-QT)	No mostró ningún efecto en la prevención de la mo en quimio y radioterapia OR= 0.7
		2. Iseganan (RT Y QT)	No se reportó una diferencia significativa en la prevención de este en la MO con OR= 0.75
		3. PTA (Polimixina E, Tobramicina y Anfotericina B. (RT)	No se presentó un aporte significativo para la prevención de la MO en pacientes con OR= 0.61
		4. Factor granulocítico estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF/ G-CSF)(QT Y RT)	Reducen la presencia y severidad de MO subministrado por vía sistémica OR= 0.53
		<i>Métodos locales no farmacológicos:</i> 5. Refrigeración por vía oral	La aplicación local de hielo reduce la aparición de MO en pacientes sometidos a QT con un OR= 0.3
		6. Sucralfato (RT Y QT)	No presenta disminución ni prevención de la MO con OR= 0.82
		7. Amifostina Sistémica (RT Y QT)	Efecto significativo en la prevención de MO grado III Y IV con OR= 0.37
		8. Glutamina (RT)	No se reporta reducción de la MO OR= 1.25
		OTROS AGENTES: Misceláneos Homeopáticos	Redujo significativamente la severidad y duración de la MO.
		Miel	Redujo significativamente la MO grado III Y IV.
		Fosfato de calcio	Redujo significativamente la MO

*QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados; MO: Mucositis oral.

Khouri et al. 2009. demostraron que al aplicar por 3 semanas láser de baja intensidad de dos tipos de diodos indio, galio y fósforo de aluminio (InGaAlP), con longitud de onda de 660 nm y el arseniuro de galio (GaAlAs) con 780nm, la mucositis presenta una menor frecuencia, comparada con los pacientes a los que les aplicó el enjuague, lo cual fue estadísticamente significativa con $p=0.02$. La media observada de mucositis en el grupo I fue de 1.75 ± 0.45 , mientras que el grupo II presentó una media de 2.45 ± 0.93 ; la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p<0.01$) de acuerdo con la escala de la (OMS). Utilizando la escala de (OMAS), la frecuencia media de la (MO) en los grupos I y II, fue de $7,0 \pm 3,2$ y $14,0 \pm 8,3$ respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas con ($p= 0,01$) entre los grupos.

Los resultados de este estudio, complementan a la evidencia científica, que el láser terapéutico puede ser una opción efectiva para la prevención y tratamiento de la (MO) en pacientes sometidos a transplante de células madre hematopoyéticas (TCPH), con la ausencia de efectos adversos y malestar.

Stokman et al 2006, en los resultados del meta-análisis, recomiendan para la prevención, el uso de cepillo dental suave, muy buena higiene oral y enjuagues agua estéril. Además, agentes antimicrobianos y antisépticos tópicos: Clorhexidina, Isonagan y PTA (polimixina, tobramicina y anfotericina B). Igualmente, revisan efecto de la clorhexidina en la prevención de la (MO) en

quimio y radioterapia OR= 0.7. Los autores concluyen éste resultado, de acuerdo a siete estudios analizados, donde no reportaron el tipo de radio y quimioterapia y el tiempo de aplicación de la misma y tampoco la duración de la intervención del tratamiento en (MO). Para el Isenagan, no se reportó una diferencia significativa en la prevención de éste en la (MO), con OR= 0.75. Éstos resultados fueron basados por los autores en dos estudios analizados (Giles et al 2003, 2004).

En los cinco estudios analizados por los autores no presentaron un aporte significativo de PTA (polimixina, tobramicina y anfotericina B) para la prevención de la mucositis oral en pacientes con Radioterapia con un OR=0.61.

Los Factores de crecimiento hematopoyéticos, (GM-CSF) (Factor estimulante de colonias granulocíticas de macrófagos) y (G-CSF) (Factores estimulante de colonias granulocíticas), quienes promueven la acumulación y activación de neutrófilos en la mucosa, pueden inducir directamente la proliferación de células endoteliales, queratinocitos y tienen efectos protectores para la mucosa.

Éstos factores de crecimiento previenen la mucositis por vía sistémica y reducen la presencia y severidad de la mucositis oral con un OR=0.53. Además, la aplicación local de hielo reduce la aparición de la mucositis oral en pacientes sometidos a (QT) quimioterapia, con un OR=0.3. El hecho de chupar cubos de hielo ayuda a que se produzca vaso constricción y disminuye el flujo sanguíneo.

En relación con los agentes de revestimiento oral: se encontró que el sucralfato no presenta disminución ni prevención de la MO con un OR=0.82.

La Amifostina, que es depurador de radicales libres, mostró un efecto significativo en la prevención de mucositis oral grado III y IV en pacientes con QT y RT con OR= 0.37. La Glutamina, que se relaciona en el meta-análisis en cinco estudios, muestra diferentes resultados, donde los autores concluyeron que ésta no reporta una reducción de la (MO) en pacientes con RT con OR=1.25.

Hay varios tratamientos reportados por los autores considerados como Misceláneos así: Homeopáticos con 12 sustancias minerales y 12 botánicas: se han usado ampliamente como antiinflamatorios, analgésicos, anti-edematosos y anti-exudativos. (Oberbaum et al 2001). En éste estudio aleatorizado y controlado con placebo, como un enjuague bucal, se redujo significativamente la severidad y duración de (MO) inducida por quimioterapia. Los autores del meta-análisis no reportan los resultados del OR.

La aplicación tópica de miel fue investigada en un estudio aleatorizado doble ciego, en pacientes con radioterapia (Biswal et al. 2003). En éste estudio, hubo una reducción significativa de la mucositis grados 3 y 4. Los autores del meta-análisis no reportan el OR encontrado en el estudio evaluado.

La aplicación del Fosfato de Calcio, en un estudio doble ciego, aleatorizado, demostró la eficacia de éste como enjuague bucal (Caphosol ®) con fluoruro y fue evaluado para la prevención de la mucositis en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Mostró un efecto significativo en la disminución de la duración y la gravedad de la mucositis. El meta-análisis no reporta el OR. (Papas et al. 2003).

El Aloe Vera tópico, se aplicó en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, para la prevención de la mucositis inducida por radiación, y no mostró ningún beneficio (Su et al. 2004). La Manzanilla usada como un enjuague bucal, se aplicó en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, para la prevención de mucositis y no mostró ningún beneficio (Fidler et al.1996).

Por otra parte, se analizaron los resultados de acuerdo al tratamiento aplicado en los pacientes con mucositis oral inducida por quimio y/o radioterapia. (Tabla 7).

Tabla 7. Tratamiento de la Mucositis Oral

Autor	Tipo de Cáncer Tratamiento recibido	Intervención	Resultados
Kuhn A, et al 2005	NR QT y quimio radioterapia	Grupo A: Láser **GaAlAs 830nm Grupo B: Láser InGaAlP 685 nm Grupo C: Placebo pieza de alta sin láser	Láser infrarrojo de 830nm y 685nm mostró menor duración de la mucositis, menor grado de severidad y menor dolor **P = 0,0037
Kuhn A, et al. 2008	Cavidad oral, faringe, orofaringe o hipofaringe Tratados con *RT por 6 semanas	Grupo Experimental: Láser GaALAs 830 nm Grupo Placebo: Pieza de mano sin usar el laser.	Diferencias significativas en el Láser en la presencia y dolor de la MO. la media de dolor (p <0,006) y el grado de MO (p <0,002)
Bruno J, et al. 2009	Cáncer de cabeza y cuello Tratados con RT y QT Por 3 semanas	Grupo 1: Betanecol oral tres veces al día Grupo 2 Control: Saliva artificial Oral Balance®	No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto a la aparición y severidad de la MO (p= 0.34 a 0.58),.
Lanzós L, et al. 2010	Cáncer de cabeza y cuello Tratados con RT	Grupo Experimental: Enjuague con PerioAid® tratamiento compuesto por CHX 0,12% y 0,05% CPC como ingrediente activo. Grupo Placebo: Usaron un enjuague sin los componentes.	Cambios en cuanto a la mucositis oral entre 4 semanas fueron estadísticamente significativas con PerioAid® p = 0,02.
Roopashri G, et al. 2011	Cabeza y cuello Tratados con RT por 6 semanas	Grupo 1: Clorhidrato de bencidamina Grupo 2: Clorhexidina Grupo 3: Povidona yodada. Grupo placebo: agua destilada.	El enjuague de Clorhidrato de bencidamina (0,15%) reduce la intensidad y duración de la MO durante la RT. (Pearson chi cuadrado= -0.121)

*RT: Radioterapia; **QT: Quimioterapia;*** P: Nivel de significancia estadística; ****GaALAs: Arsênico, Aluminio, Gálio;
*****InGaAlP: Índio, Gálio, Fósforo de aluminio

Kunh et al 2005. En este estudio, se incluyeron 50 pacientes quienes fueron divididos en tres grupos, se les proporciono información sobre higiene oral y se les medicó enjuague bucal con clorhexidina al 0.12% dos veces al día y una crema dental neutra con cepillo de cerdas blandas. Les proporcionaron información a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar (MO) durante el tratamiento antineoplásico. La (MO), fue evaluada clínicamente utilizando la escala (OMS) y se evaluó el dolor por medio de la escala visual analógica (VAS). En éste estudio se demostró que, aquellos pacientes del grupo A a los cuales se les aplicó láser infrarrojo de 830 nm), 70 mW de potencia con dosis de 5 J/cm² mostraron mejores resultados como la menor duración de la mucositis, menor grado de severidad y menor dolor que en el Grupo B (láser rojo de 685 nm) la potencia de 35 MW, la dosis de 5 J/cm² y el Grupo C (placebo). Fueron realizadas 3 aplicaciones por semana durante 15 días hasta que las lesiones desaparecieron. La duración de la mucositis fue significativamente diferente entre los Grupos A y C, siendo menor en el grupo A ($p = 0,0037$), así como el grado de la lesión después de 7 días ($p = 0,008$) y 15 días ($p = 0,0006$), así como las puntuaciones de dolor después de 7 días ($p = 0,0072$) y 15 días ($p = 0,0009$). Los pacientes del Grupo B, mostraron resultados que fueron intermedios entre los de los grupos A y C, pero no difirió significativamente del grupo A, en términos de duración y grado de mucositis a los 7 y 15 días.

La terapia laser de baja intensidad con láser (GaAlAs) con longitud de onda de 830 nm (infrarrojo), 70 mW de potencia, y densidad de energía de 5 J/cm², con 3 aplicaciones por semana durante 15 días, puede ser lo indicado para el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia. Debido a que, reduce la duración de la mucositis y proporciona analgesia de las lesiones en comparación con el láser rojo visible (685 nm, potencia de 35 MW, la densidad de energía 5J/cm²) y el placebo.

Khun et al 2008. En este estudio se tomaron 23 pacientes con cáncer de hipofaringe, orofaringe y cavidad oral, los pacientes fueron divididos en dos grupos, El grupo 1 (11 pacientes) tratado con laser GaAlAs, con una longitud de onda continua de 830 nm, 100 mW de potencia, y la dosis de 4J/cm² y el grupo control (12 pacientes) placebo en los cuales solo se activo la pieza de mano sin usar el laser. Se uso la escala (OMS) y (VAS) para la evaluación de la (MO). Las aplicaciones del láser fueron bien toleradas y no se observaron efectos adversos atribuibles a su uso. Las zonas más frecuentemente afectadas por mucositis oral fueron: la mucosa bucal (70%), zona lateral / ventral lengua (58%) y labios (36%). En el grupo de láser, después de 7 días de la intervención (segunda semana de RT), cuatro (4) de once (11) pacientes desarrollaron mucositis oral, mientras que en el grupo placebo solo 2 de 12. El día 15, (tercera semana de RT), 5 de 11 pacientes presentaron (MO) en el grupo de láser y 10 de 12 en el grupo placebo. Después de 6 semanas, la proporción de pacientes con (MO) en el grupo láser fue 4 de 11 y en el placebo 11 de 12.

Los resultados mostraron una diferencia significativa en la presencia y dolor de la (MO) entre los dos grupos. Al final de la radioterapia (6 semanas), la media de dolor ($p < 0,006$) y el grado de (MO) ($p < 0,002$) fueron significativamente menores en el grupo láser comparado con el control, por lo tanto el láser puede ser utilizado en el tratamiento de mucositis oral ocurrida por RT, el cual puede disminuir la gravedad y el dolor.

Bruno et al 2009. En este estudio se tomaron 36 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia (45Gy) y divididos en dos grupos. El betanecol y la saliva artificial se administraron desde el inicio de la radiación hacia la final de la misma, durante 4 semanas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de Betanecol y saliva artificial, con respecto a la aparición y severidad de la mucositis oral ($p = 0.34$ a 0.58), aunque en el grupo tratado con betanecol la aparición de signos de mucositis fue un poco más tarde que en el grupo de aplicación de saliva artificial. En cuanto al grado de (MO) tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos. ($p = 0.50$)

Los resultados pudieron estar afectados debido a que todos los pacientes fueron medicados con sucralfato durante la radioterapia como parte del protocolo de higiene oral. Sin embargo, con base en los resultados de este estudio la aplicación tópica de betanecol no disminuye la aparición y severidad de la mucositis oral inducida por radioterapia.

Lanzós et al 2010. En este estudio se tomaron 36 pacientes asignados aleatoriamente en dos grupos y se les aplicó (50 a 80 Gy). Uno al cual se le aplicó

enjuague PerioAid® y un grupo placebo. El estudio consistió en tres visitas: la primera al inicio de la radioterapia, la segunda 14 días después del inicio de RT y la final a la cuarta semana. La valoración de la (MO), se llevó a cabo mediante la escala Radiation Therapy Oncology Group / European Organization Research and Treatment of Cancer. Ésta escala evalúa la presencia de (MO), en diferentes grados en función de la intensidad de afectación. Dos pacientes con (MO) al inicio del estudio en el grupo placebo, uno mostro grado 1 y el otro grado 4. De 5 pacientes positivos del grupo experimental con PerioAid ® tratamiento compuesto por: CHX 0,12% y 0,05% CPC como ingrediente activo mostraron grado 1 al 3 dos pacientes. Después de 2 semanas nueve pacientes placebo incrementaron el grado de mucositis oral. En el grupo del enjuague Perio-Aid ® ocho pacientes tuvieron e incrementaron el grado de (MO). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. ($p= 0.772$)

Cuando se analizaron los dos grupos PerioAid ® y el grupo placebo, las diferencias en los cambios en cuanto a la (MO), entre 4 semanas fueron estadísticamente significativas $p = 0,02$. Dentro de los límites del pequeño tamaño de la muestra, éste estudio sugiere que el uso de enjuague PerioAid ® CHX 0.12% y 0.05% CPC puede conducir a algunas importantes mejoras en los parámetros clínicos de la (MO) en los pacientes irradiados por el cáncer de cabeza y cuello.

Roopashri G et al 2011. En este estudio se contaba con 100 pacientes divididos en 4 grupos en el primer grupo se suministro Clorhidrato de Bencidamina,

segundo grupo clorhexidina, tercer grupo Yodopovidona y un grupo control con agua destilada por 8 semanas. Observaron que al final de la 3^a semana de radioterapia, hubo más pacientes sin mucositis (32-44%) en los grupos de estudio, en comparación con el grupo control (16%). Sin embargo la presencia de la mucositis se presentó en forma leve en el grupo control, así como en los grupos de estudio: Clorhidrato de Bencidamina (0,15%), clorhexidina (0,2%), Yodo povidona (5%). Se puede concluir que el uso de estos enjuagues no retrasa la progresión de la mucositis, y por lo tanto no controla la cascada de eventos inflamatorios asociados con la radioterapia. El enjuague de Clorhidrato de bencidamina (0,15%) reduce la intensidad y duración de la mucositis oral durante la radioterapia, $p= 0.121$. En los pacientes del grupo de Clorhexidina y Povidona yodada se encontró la mucositis grado 3 en el 20-24% de los pacientes, similar a la del grupo control (32%).

Cuando progresa la radioterapia el dolor aumenta, la intensidad del dolor fue mayor en el grupo control, seguido por el grupo 3 y grupo 2, mientras que ninguno de los pacientes manifestó dolor severo en el grupo 1, $p= 0.078$. Por lo tanto, el clorhidrato de bencidamina es eficaz para retrasar la progresión y el dolor de la mucositis oral.

Discusión

La mucositis oral es un problema significativo en los pacientes sometidos a quimio y/o radioterapia para tumores sólidos. Puede ser muy dolorosa y puede afectar

significativamente a la ingesta nutricional, cuidado oral y la calidad de vida de los pacientes de acuerdo con (Ruíz et al, 2011).

La presente revisión evaluó 7 artículos que abordaron la prevención y el tratamiento de la (MO), inducida por quimio y radioterapia. Ésta patología se presenta en más del 40% de los pacientes sometidos a quimio y/o radioterapia (Sonis, 2010). Diferentes tratamientos preventivos y curativos son presentados en la literatura para la (MO), de acuerdo con (Khouri et al 2009). A pacientes con edades promedio de 28 años, se les aplicó un tratamiento de quimio (Ciclofosfamida 50mg/kg Bisulfan 1mg/kg etc) y radioterapia (990 cGy). Reportaron, que al aplicar por 3 semanas localmente láser de baja intensidad (InGaAIP) de 660 nm, previene significativamente el tiempo de aparición de la (MO), y cuando se aplicó láser de 780nm (GaAIAs) ayudó en la analgesia, con resultados similares obtenidos por (Kuhn A, et al, 2005). Ellos aplicaron láser GaAIAs 830nm y láser InGaAIP 685nm con 3 aplicaciones por 15 días, en pacientes tratados con quimio y radioterapia donde no identificaron la intensidad de radiación y el medicamento utilizado en la quimioterapia, así como tampoco la edad de los pacientes. Kuhn et al, 2008 aplicaron nuevamente láser de 830nm, por 6 semanas en pacientes con edad promedio de 54 ± 17 años, tratados con radioterapia de 80 Gy. Éste autor en sus dos estudios 2005 y 2008, reporta excelentes resultados en cuanto a la disminución del tiempo de aparición, menor duración de la mucositis, menor grado de severidad y menor dolor, usando el láser (GaAIAs), con una longitud de onda continua de 830 nm.

Es importante resaltar que, todos los artículos analizados hacen énfasis en el protocolo de higiene oral que deben seguir todos los pacientes sometidos a radio y/o quimioterapia, debido a que se ha demostrado que disminuye el tiempo de aparición y la gravedad de la (MO). Éste protocolo incluye cepillo de cerdas suaves, uso de hilo dental y enjuagues libres de alcohol. Igualmente, (Stokman et al, 2006), en la revisión sistemática, analizaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, los protocolos de cuidado oral en pacientes sometidos a quimio y radioterapia. Los resultados obtenidos fueron que, la higiene oral presenta un efecto positivo en la atenuación y desarrollo de la (MO) I, concordando con (Roosphari et al, 2011) quienes dan instrucciones de higiene oral previas en su estudio realizado.

El uso de Betanecol, para el control de la (MO), en pacientes tratados con radioterapia por 3 semanas, con un mínimo de radiación de 45cGy y quimioterapia 3 o 4 ciclos de cisplatín 100mg/m², fue reportado por (Bruno et al, 2009). Demostraron que éste no tiene ningún resultado, en cuanto a la disminución de la frecuencia y gravedad de la (MO). Aunque, el estudio no describe el tiempo de aplicación del medicamento y los resultados pudieron ser alterados, debido a que a los grupos se les suministró sucralfato durante la intervención. Así mismo, (Roopashri et al, 2011), evaluaron otros productos considerados como agentes preventivos de la (MO), durante 8 semanas, estos fueron la clorhexidina, la Yodopovidona, el clorhidrato de bencidamina, y encontraron que este último (clorhidrato de bencidamina), es el único que presenta

disminución en la intensidad y duración de la (MO). En la presente revisión sistemática, no se encontraron resultados de este medicamento presentada por otros autores.

Un producto nuevo usado para el tratamiento de la (MO), fue evaluado por (Lanzós et al, 2010), en 3 semanas el cual se llama Perio-Aid®, compuesto por CHX 0,12% y 0,05% Cetilperidino (CPC). Se evaluó en pacientes tratados con radioterapia 50-80Gy, y no hubo diferencias significativas con el grupo placebo en la segunda semana; pero al analizar los resultados en la 4 semana se observó disminución de la frecuencia y gravedad de la (MO) los resultados fueron favorables con PerioAid®. Dentro de los límites del pequeño tamaño de la muestra el estudio sugiere que este enjuague puede conducir a mejoras en aquellos pacientes que desarrollan mucositis oral durante el tratamiento oncohematológico. No se presento en esta revisión otro artículo en el que se evaluara el mismo producto.

Por otra parte, (Stokman et al, 2006), en su revisión sistemática, analizaron los Factores de crecimiento hematopoyéticos, (GM-CSF) (Factor estimulante de colonias granulocíticas de macrófagos) y (G-CSF) (Factores estimulante de colonias granulocíticas), administrado por vía oral y sistémica, el cual reporto buenos resultados por vía sistémica para la prevención y severidad de la (MO). Cabe destacar que, no reportan la intensidad y duración del tratamiento en quimio y radioterapia así como la duración de la intervención. Con respecto a, terapias no farmacológicas, (Stokman et al, 2006), las propiedades de la crioterapia aplicada

localmente antes, durante y después de la QT, disminuyen considerablemente la aparición de la (MO); este tipo de recomendación no se encontró en ningún otro artículo revisado. En cuanto a, la aplicación local de clorhexidina en quimio y radioterapia, no se reporta efecto preventivo, resultado similar al de (Roopashri et al, 2011), quienes reportaron que no se evidencia la disminución y reducción de la (MO), con éste medicamento aplicado por 8 semanas, en pacientes tratados con radioterapia con dosis total 6.600 cGy. Así mismo, (Stokman et al, 2006), en su revisión sistemática, encuentran otros agentes como terapias alternativas con buenos resultados en la prevención y disminución de la (MO), entre estos se destacan: amifostina, fosfato de Ca, miel y misceláneos homeopáticos. En cuanto al Iseganan, PTA (Polimixina E, Tobramicina y anfotericina B), Glutamina, Aloe vera, Manzanilla, los autores reportan que no presenta efectos significativos en la prevención de la mucositis, estos medicamentos no fueron evaluados por otros autores en la presente investigación.

Conclusiones

El manejo preventivo de la mucositis oral consiste en: Manejo adecuado de higiene oral, cepillos de cerdas suaves, enjuagues sin alcohol, crioterapia, Laser de baja intensidad (InGaALP), con longitud de onda de 660 nm, Factor granulocítico estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF/G-CSF), Amifostina, Miel, Fosfato de cálcio, Misceláneos Homeopáticos, Enjuague de fosfato de cálcio (Caphosol ®).

En cuanto al direccionamiento para el tratamiento de la mucositis oral se recomienda: Adecuada higiene oral, Crioterapia, láser infrarrojo de 830 nm con 70 mW de potencia, con dosis de 5 J/cm², y láser de 780nm (GaAlAs) con 25 mW de potencia con dosis 6.3 J/cm², PerioAid® y Clorhidrato de Bencidamina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raber J, Barasch A, Peterson D. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose cancer chemotherapy. Support Cancer Ther. 2004; 4:219–230
2. Kuhn A, Heinzmannb G, Da Silva C, Stobbec J, Knacka M, Basualdoa A, Brandab F, Kuhnd G, Dall'Magroe E. Low-level Infrared Laser Therapy to Prevent Radiotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Placebo controlled Study. J Oral Laser Applications 2008; 8: 219-224
3. Alonso P, Castell M, Basté D, Creus V, Gómez B, Gorgas T, Muro P. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. Farmacia hosp (Madrid) 2001; 25: 319-149
4. Barasch A, Epstein J, Tilashalski K. Palifermin for management of treatment induced oral mucositis in cancer patients Biologics: Targets & Therapy 2009; (3): 111–116.
5. Bruno J, Haiyan C, Carvahalo L, Addan F. Randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. Journal of oral science 2009; 51:4, 565 – 572

6. Gallego C, Mucositis, a side effect of a chemotherapeutical treatment: physiopathology and management. Revista facultad de odontología universidad de Antioquia 2007; 18: (2) 84-92
7. Lara L, Cadena J, Echeverry S. Mucositis and its treatment. Management and recommendations protocols. Revista Estomatología 2007; 15: (1) 29-33
8. Donetti E, Bedoni M, Capone P, Gualerzi A, Tartaglia G, Sforza C. An in vitro model of human oral explants to study early effects of radiation mucositis. Eur J Oral Sci 2009; 117: 169–174
9. Sabater R, Rodríguez M, López J, Chimenos K. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica Av. Odontoestomatol 2006; 22: 335-342.
10. Tejada F, Ruiz M. Oral mucositis: decisions regarding the oral care of patients under radiotherapy and chemotherapy based on evidence. Enfermeria global 2010; 18: 1-22.
11. Caribe F, Chimenos E, López J, Finestres F, Quix B, Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med oral 2003; 8:178-87
12. Echevarría E, Gutierrez G, Sandoval J, Mota A. Mouth cavity toxicity in chemotherapy treated patients. Gamo 2008; 7:108-117
13. Vissink A, Burlage F, Spijkervet F, Jansma J, Coppes R. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Bio Med 2003; 14(3):213-225

14. Lima A, Antequera R, Siqueira M, Snitcosky I, Federico M, Villar R. Efficacy of Low-Level Laser Therapy and Aluminum Hydroxide in Patients with Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Oral Mucositis. *J Braz Dent* 2010; 21(3): 186-192
15. Corti L, Chiarion V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, et al. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. *Photomed Laser Surg* 2006; 24:207-213
16. Molina S, Estupiñan J. Mucositis Oral en el Paciente con terapia antineoplásica. *Medicina UPB* 2010; (2): 135-143
17. Sonis T. Oral mucositis in cancer therapy. *J support oncol* 2004; 3: 2003–2008
18. Rajesh V, Stephen T, Douglas E. Management of Oral Mucositis in Patients with. *Dent Clin North Am* 2008; 52: (1)1–17
19. Lalla R, Peterson D. Oral mucositis. *Dent Clin North Am* 2005; 49: (1)167–184
20. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg* 2007; 15(2):123–129
21. Vélez I, Tamara A. Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy: an update. *Quintessence int* 2004; 35:129-136
22. Sonis T. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*, 2010; 2:21- 36
23. Ricci L, Cruvinel T, Oliveira T, Sakai V, Moreira M. Radiation therapy and Chemotherapy-induced oral mucositis .*Rev bras Otorrinolaringol* 2007; 73(4): 562-68

24. D'Hondt L, Christophe A, Canon M, Luc J. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2(2): 159–168
25. Harris D. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Therapeutics and clinical risk management* 2006; 2 : (3) 251-258
26. Stokman M, Spijkervet, F. Boezen H, Schouten J. Roodenburg J, Vries E. Preventive Intervention Possibilities in Radiotherapy and Chemotherapy-induced Oral Mucositis: Results of Meta-analyses. *J Dent Res* 2006; 85(8):690-700
27. Rocha A. Oral cancer: the role of the dentist in early diagnosis and control. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2009; 21(1): 112-121
28. Scully C, Sonis S. Oral mucositis. *Oral Diseases* 2006; 12:229-241
29. López F, Oñate R, Roldán R, Cabrerizo M. Measurement of secondary mucositis to Oncohematologic treatment by means of different Scale. *Med oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:412-42130
30. Trucci V, Veeck E, Morosolli A. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. *Rev. Odonto ciênc.* 2009; 24(3):309-31
31. Köstler W, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *C.A Cancer. J clin* 2001; 51:290-31532. Elting L, Cooksley C, Chambers M, Cantor S,

Manzullo E, Rubenste E. The burdens of cancer therapy clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 14:1201–1207

33. Clarkson J, Worthington H, Eden O. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Australian dental journal* 2008; 53: 363–365

34. Peterson D, Jones j, Petit R. Randomized, placebo-controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007; 109:322–31.

35. Sabater M, Rodríguez M, Muñoz J, López J, Chimenos E. Tratamiento de la mucositis oral con un protector de la mucosa. *Dentum* 2006; 6:(1) 36-41

36. Deborah S. Oral Mucositis and Xerostomia: Challenging Oral Health Conditions Part I: Oral Mucositis. *J Supportive Oncol* 2004; 2(1): 21-36.

37. Migliorati C, Massumoto C, Karin F, Carrieri T, Haypek P, De paula Eduardo F. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *J oral laser applications* 2001; 1:97-10

38. Ruiz G, Nervi B, Vargas, Maiz A. treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chile* 2011; 139: 373-381

39. Epstein J, D. Epstein J, Epstein M, Oien H, Truelove E. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dentist* 2008; 28(2): 73-77

40. Bensadoun R, Gais G. Radiation- and Chemotherapy-induced Mucositis in Oncology: Results of Multicenter Phase III Studies. J Oral Laser Applications 2002; 2:115-120