

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

INVESTIGADORES:

**GOYENECHÉ FERNÁNDEZ ANA JANETH
RODRÍGUEZ LÓPEZ JEANETH HOLANDA**

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC
COLEGIO ODONTOLÓGICO**

Postgrado- Periodoncia

BOGOTÁ D.C 2011

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

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PERIODONCIA**

**GOYENECHÉ FERNÁNDEZ ANA JANETH
RODRÍGUEZ LÓPEZ JEANETH HOLANDA**

**ASESOR CIENTÍFICO:
DRA. MYRIAM ALARCÓN
Odontóloga y especialista en Cirugía, Implantología y Patología y Oral.
Maestría en Educación.**

**ASESOR METODOLÓGICO
Dra. MARTHA CAYCEDO.
Odontóloga. Especialista en Epidemiología**

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
COLEGIO ODONTOLÓGICO
BOGOTÁ D.C. 2011**

El trabajo de grado **“PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL, EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIO Y/O RADIOTERAPIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**. Elaborado por: Ana Janeth Goyeneche Fernández, Jeaneth Holanda Rodríguez López.

Dra. MYRIAM ALARCÓN B.
Asesora Científica

Dra. MARTHA LUCIA CAYCEDO E
Asesora Metodológica
Colegio Odontológico, Bogotá
UNICOC

Dra. CARMENZA MACIAS
Directora Centro de Investigaciones
Colegio Odontológico
UNICOC

Bogotá, Noviembre de 2011

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Título del artículo: **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL, EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIO Y/O RADIOTERAPIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Autores: Myriam Alarcón Barrera, Ana Janeth Goyeneche Fernández, Jeaneth Holanda Rodríguez López.

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la revista que la Institución Universitaria Colegios de Colombia estipule, los derechos de autor serán transferidos a la universidad.

Así mismo, declaran que no ha sido enviado en forma simultánea para su posible publicación en otra revista.

Los autores acceden, dado el caso, a que este artículo sea incluido en los medios electrónicos que los editores de la Institución Universitaria Colegios de Colombia, consideren convenientes.

Los autores informan que el orden de aparición de sus nombres en el manuscrito aquí referido se acordó entre ellos y es producto de la proporción en que participaron en la elaboración del trabajo.

MYRIAM ALARCON B.

C.C 51.575.878 (Bogotá)

ANA JANETH GOYENECHE F.

C.C 53.042.285 (Bogotá)

JEANETH HOLANDA RODRIGUEZ L.

C.C 51.975.580 (Bogotá)

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA

CESIÓN DE DERECHOS

Yo: **MYRIAM ALARCÓN BARRERA, ANA JANETH GOYENECHE FERNÁNDEZ, JEANETH HOLANDA RODRIGUEZ LÓPEZ.** Manifestamos en este documento nuestra voluntad de ceder a la Institución Universitaria Colegios de Colombia los derechos patrimoniales, consagrados en el artículo 72 de la ley 23 de 1982, de la tesis de grado: **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL, EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIO Y/O RADIOTERAPIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.** Producto de nuestra actividad académica para optar por el título de Especialista en Peridodencia de la Institución Universitaria Colegios de Colombia. La institución tiene los derechos anteriores cedidos en su actividad ordinaria de investigación, docencia y publicación. Con todo, en nuestra condición de autores nos reservamos los derechos morales de la obra antes citada con arreglo al artículo 30 de la ley 23 de 1982. En concordancia, suscribimos este documento en el momento mismo de la ley 23 de entrega del trabajo final a la biblioteca de la Institución Universitaria Colegios de Colombia.

MYRIAM ALARCÓN B.

C.C 51.575.878 (Bogotá)

ANA JANETH GOYENECHE F.

C.C 53.042.285 (Bogotá)

JEANETH HOLANDA RODRIGUEZ L.

C.C 51.975.580 (Bogotá)

Bogotá, Noviembre de 2011

Señores:

Biblioteca

Institución Universitaria Colegios de Colombia

La Ciudad

Autorizamos a la unidad de investigación de la Institución Universitaria Colegios de Colombia a consultar y reproducir con fines de investigación, parcial o totalmente el contenido del trabajo de grado titulado: **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL, EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIO Y/O RADIOTERAPIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.** Presentado a la unidad de investigación como requisito del programa para optar el título de Especialista en Periodoncia; siempre que mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de investigación y a sus autores.

MYRIAM ALARCÓN B.

C.C 51.575.878 (Bogotá)

ANA JANETH GOYENECHE F.

C.C 53.042.285 (Bogotá)

JEANETH HOLANDA RODRIGUEZ L.

C.C 51.975.580 (Bogotá)

DEDICATORIA

A Dios todo poderoso por darnos la vida, A nuestros padres y hermanos por su gran amor, comprensión, y por ser parte día a día de nuestra formación personal y profesional, A nuestros docentes en especial a la Dra Myriam Alarcón y Dra Martha Caycedo por su tiempo, dedicación y apoyo en esta investigación.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICOS

1.1 Planteamiento del problema

1.2 Justificación

1.3 Propósito

1.4 Marco Teórico

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

1.5.2 Objetivos específicos

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 Tipo de Estudio

2.2 Material Objeto de Estudio

2.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

2.3.1 Criterios de Inclusión

2.3.2 Criterios de Exclusión

2.4 PROCEDIMIENTO

2.4.1 Estrategia de Búsqueda de Literatura

2.4.2 Estrategia de Selección de Artículos

3. RESULTADOS

4. DISCUSIÓN

5. CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

INTRODUCCIÓN

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.

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 oral, las náuseas, vómitos y la alopecia. Así mismo, la administración de determinados citostáticos implica una mayor incidencia y gravedad de estas complicaciones.

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; en la presente investigación el objetivo principal es determinar el manejo preventivo y tratamiento de la mucositis oral en pacientes sometidos a quimio y/o radioterapia; la sintomatología de la mucositis oral se manifiesta con un severo malestar que presentan los pacientes para hablar, comer, y tragar; sumado a mielosupresión, con riesgo de bacteremia y de proliferación de microorganismos orales, con manifestaciones febriles.

Dicha problemática aumenta significativamente la probabilidad de retiros e interrupciones no programadas del tratamiento, reducción en las dosis de quimioterapia, uso de sondas para nutrición, incluso la necesidad de nutrición parenteral total, la necesidad de líneas endovenosas, uso de opioides y de hospitalización.

Es de gran importancia identificar la literatura actual con respecto al manejo que se presta a estos pacientes que desarrollan mucositis oral durante el tratamiento oncohematológico; para así poder brindar una atención oportuna y adecuada que ayude a reducir los síntomas y a mejorar las condiciones de vida de los mismos.

1. ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICOS

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de los tumores malignos sólidos y de las leucemias con quimioterapia o radioterapia, o ambas simultáneamente, es cada vez más efectivo aunque expone al paciente a un alto riesgo de complicaciones que podríamos considerar casi inevitables.¹

Las complicaciones orales siguen siendo fuente principal de enfermedad a pesar del uso de una variedad de agentes para prevenirlas. Existen variaciones en los regímenes de atención bucal empleados en los distintos centros de tratamiento del cáncer. El cumplimiento con el uso recomendado de los productos es variable y hay informes contradictorios sobre la efectividad de los agentes profilácticos. Los beneficios cualitativos y cuantitativos, los efectos secundarios y los costos de los tratamientos orales son significativos de pacientes con cáncer.¹ Dichas complicaciones, entre ellas la mucositis oral, suponen un importante problema no sólo por la dificultad que representa su abordaje terapéutico (dolor severo, reducción de la calidad de vida, incremento del riesgo de infecciones locales y sistémicas, etc.) sino también porque puede llegar a comprometer de manera limitativa el tratamiento del cáncer subyacente provocando interrupciones y prolongaciones del mismo.¹

La mucositis oral se conoce como aquella alteración que surge como complicación del tratamiento antineoplásico que puede aparecer durante y tras los tratamientos administrados para el cáncer. Su origen es consecuencia de los efectos citotóxicos de la quimioterapia y/o los efectos locales de la radiación sobre la mucosa oral y que se manifiesta como eritema y ulceraciones.² La mucositis oral representa un factor de riesgo significativo para las infecciones sistémicas, particularmente en el estado neutropénico en el que se encuentra el paciente, ya que un 20 – 50 % de las septicemias en los pacientes inmunodeprimidos se originan en la boca. Además, la presencia de mucositis puede tener como consecuencia la interrupción del tratamiento antineoplásico, una limitación en la dosis, la afectación de la calidad de vida o el fracaso del mismo, así como un incremento en los gastos terapéuticos y de la estancia hospitalaria. Todo lo anteriormente expuesto explica la importancia que se da a la mucositis oral en los tratamientos oncológicos.³

La (MO) post-radioterapia afecta principalmente a la mucosa oral no queratinizada (piso de boca, paladar blando, fondo de vestíbulo, carrillos y labio). 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.^{3, 4}

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.⁵

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.⁵ 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.⁵

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.⁶

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.⁶

Por lo tanto en esta investigación cabe preguntarse lo siguiente: ¿Cuál es el manejo odontológico preventivo y tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer sometidos a Quimio y/o Radioterapia?

1.2 JUSTIFICACIÓN

El tratamiento del cáncer se basa en la administración de quimio 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 la aparición de una serie de efectos secundarios tanto locales como sistémicos entre los que destacarían: la mielosupresión, la mucositis, las náuseas y vómitos y la alopecia. Asimismo, la administración de determinados citostáticos implica una

mayor incidencia y gravedad de estas complicaciones. La afectación de la cavidad bucal en forma de mucositis, es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento oncológico, afectando en ocasiones su calidad de vida.³

Las Complicaciones son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer; un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales. Además en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral y el hueso alveolar.³

Dentro de las características clínicas más importantes de la mucositis oral son el eritema y / o ulceración; estos pueden inducir a varias complicaciones tales como la reducción de la calidad de vida del paciente y que conducen a graves infecciones, que pueden requerir la interrupción del tratamiento antineoplásico.

Dolor en la boca y la garganta causada por la ulceración de la mucosa, son características que ponen en peligro nutricional al paciente debido a una disminución de la ingesta de alimentos, lo que lleva a la pérdida de peso. La progresión de las lesiones orales y su impacto en condiciones generales del paciente puede requerir nutrición parenteral o la interrupción temporal del tratamiento antineoplásico.⁶

1.3 PROPÓSITO

Exponer la evidencia científica sobre medidas efectivas en la prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por Quimio y Radioterapia, siendo esta una complicación que conlleva a una serie de síntomas incapacitantes para el paciente, y es primordial brindar un adecuado manejo.

En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral. Estas lesiones pueden ser manifestaciones primarias de la enfermedad o bien manifestaciones secundarias de los diferentes tratamientos a los que son sometidos estos pacientes. Entre las lesiones producidas por los citostáticos, la radioterapia y los protocolos de tratamiento oncológico (quimioterapia y/o radioterapia), administrados a estos pacientes, la más importante es la mucositis.²

Se pretende con esta revisión sistemática dar un enfoque claro de acuerdo a la literatura sobre la mucositis oral como una de las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia citotóxica y de la radioterapia; la cual se asocia con morbilidad significativa, en donde la mayoría de estos pacientes reportan en la consulta odontológica dolor, odinofagia, disfagia, disgeusia y la subsiguiente deshidratación y malnutrición lo que afecta la calidad de vida; por lo cual requiere que se le preste la atención adecuada y precisa en este tipo de complicación frecuente en tratamientos oncológicos como son la quimioterapia y radioterapia.

1.4 MARCO TEÓRICO

1.4.1 CÁNCER:

Definición

El cáncer se define como grupo de enfermedades caracterizado por el crecimiento incontrolado y grado variable de propagación de células anormales, con forma de masa o tumoración conocido como neoplasia, la forma de las células es designado histológicamente como atipia. Las enfermedades cancerosas son también conocidas como tumores malignos o neoplasias malignas.⁵

La cavidad oral también se ve afectada por el cáncer, definiéndose como un crecimiento de tejido que puede surgir como una lesión primaria originada en cualquier tejido de la cavidad oral. La forma más común de cáncer oral es el carcinoma escamo celular originado en tejidos de revestimiento que recubren la mucosa oral.⁵

1.4.1 EPIDEMIOLOGÍA:

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 diagnostica en el mundo más de 575.000 casos nuevos de cáncer oral.

En cuanto a la edad, el 90 % de cánceres orales se diagnostica en mayores de 40 años y más del 50 % en individuos de más de 65 años. En referente a la histología el 90 % de los carcinomas orales son del tipo carcinoma oral de células escamosas.⁶

Otros tipos corresponden melanoma, linfoma, sarcomas, carcinomas de glándulas salivales menores y metástasis. El cáncer nasofaringe y de faringe inferior presenta una alta incidencia a nivel mundial en las regiones de la china y el sur de Asia, tasa de 10.8% por cada 100 mil habitantes.⁷

En comparación con años anteriores a nivel de Colombia, en 2009 se observó un incremento importante en los cánceres de aparato genital masculino y en los cánceres de glándulas endocrinas así como un descenso importante en los casos nuevos de cáncer de mama. Este descenso podría obedecer a mayores facilidades para el manejo de esta patología en Bogotá y en otras partes del país con menor remisión al INC. A su vez, el incremento en los cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas podría obedecer a una mayor demanda como

consecuencia de implementar en el INC un centro de excelencia de tumores neuroendocrinos.⁷

DISTRIBUCIÓN DE CASOS NUEVOS DE CÁNCER POR SEXO, SEGÚN LOCALIZACIÓN PRIMARIA, A NIVEL DE CAVIDAD ORAL EN COLOMBIA 2009 INC

LOCALIZACIÓN PRIMARIA	HOMBRES	MUJERES	TOTAL Y %	
Labio	3	4	7	0.1%
Base de la Lengua	2	0	2	0.1%
Otras partes lengua	13	14	27	0.5%
Encía	5	1	6	0.1%
Piso de boca	2	1	3	0.1%
Paladar	5	4	9	0.3%
Glándula Parótida	12	14	26	0.5%
Otras glándulas Salivales	3	9	12	0.2%
Otras Partes Boca	8	4	12	0.2%
Orofaringe	9	2	11	0.2%

1.4.3 CLASIFICACIÓN TNM (TUMOR-NODULO-METASTASIS)

El sistema TNM es uno de los sistemas de estadificación más comúnmente usados. Este sistema ha sido aceptado por la International Unión Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC).

El sistema TNM está basado en la extensión del tumor **(T)**, la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos **(N)**, y la presencia de metástasis **(M)**. Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor.⁸

Tumor primario (T)

TX	Tumor Primario no puede ser evaluado
TO	No hay Evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
T1, T2, T3, T4	Tamaño y/o extensión del tumor primario

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos)
N1, N2, N3	Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

Metastasis distante (M)

MX	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)
M1	Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo) ⁴

1.4.4 GENÉTICA DEL CÁNCER

El cáncer es una enfermedad genética producida por la mutación de determinados genes en una célula determinada, que adquiere las características del cáncer. Estos genes son de tres tipos:

- **Oncogenes:** Son genes mutados que proceden de otros llamados *protooncogenes*, encargados de la regulación del crecimiento celular. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante.
- **Genes supresores tumorales:** Son los encargados de detener la división celular y de provocar la apoptosis. Cuando se mutan estos genes la célula se divide sin control.
- **Genes de reparación del ADN:** Cuando el sistema de reparación es defectuoso como resultado de una mutación adquirida o heredada, la tasa de acumulación de mutaciones en el genoma se eleva a medida que se producen divisiones celulares. Según el grado en que estas mutaciones

afecten a oncogenes y genes supresores tumorales, aumentará la probabilidad de padecer neoplasias malignas.^{9, 10}

1.4.5 NATURALEZA CLONAL DEL CÁNCER (TEORÍA MONOCLONAL)

Actualmente se acepta la teoría de Sell y Pierce, que promueve que la mutación, iniciación y la transformación maligna ocurre en la célula progenitora o "stem cell", debido a un bloqueo de su maduración. Las mutaciones en células somáticas no resultarían en cáncer, ya que son células maduras con vida corta y que normalmente van a la apoptosis antes que nuevas mutaciones puedan diferenciarlas.¹¹

La agresividad y poder metastásico del tumor va a depender de la etapa de maduración celular en que se produce la mutación. Los tumores derivados de una célula madre en maduración precoz metastizarán rápidamente y tendrán un fenotipo más heterogéneo. Aquellos derivados de una célula madre en etapa más tardía serán menos metastizantes y de fenotipo más homogéneo.¹²

1.4.6 TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN GENERAL

El tratamiento de pacientes con cáncer de la cavidad oral debe ser planificado por un equipo de médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

1.4.6.1 QUIMIOTERAPIA:

Es el uso de medicamentos para destruir las células cancerosas. Se diferencia de otros tratamientos para el cáncer en cuanto a que es sistémica, es decir, circula por todo el organismo.^{13, 14}

La quimioterapia se clasifica, de acuerdo con sus finalidades en:

- *Curativa*: pretende conseguir el control total del tumor; su papel en el cáncer de la cavidad oral no está tan bien definido como en otras regiones.
- *Coadyuvante*: a continuación de la cirugía curativa, con el objetivo de esterilizar células residuales locales o en circulación, reduciendo la incidencia de metástasis a distancia.
- *Previa*: indicada para obtener la reducción parcial del tumor (complementación terapéutica a la cirugía o radioterapia).
- *Paliativa*: Sin finalidad curativa; su objetivo es mejorar la calidad de supervivencia del paciente.¹⁵

1.4.6.2 RADIOTERAPIA:

La radioterapia utiliza partículas similares a las de los rayos X, pero de mayor energía, capaces de penetrar en el cuerpo. Esta técnica para el tratamiento del cáncer actúa sobre el tumor, destruyendo las células malignas e impidiendo que crezcan y se reproduzcan, pero también destruye los tejidos normales de manera temporal, por lo que la radioterapia tiene efectos secundarios.^{14, 15}

1.4.6.3 DIFERENTES MODALIDADES DE RADIOTERAPIA:

La braquiterapia: Radiación localizada se transmite directamente en el tejido de la zona del tumor con pequeños fragmentos de las fuentes radiactivas. Los radiactivos se colocan con anestesia local o general. Este método es útil para lesiones superficiales. Baja toxicidad se asocia con este tratamiento.¹⁶

Radioinmunoterapia: Esta es una modalidad para el cuidado de los pacientes con cáncer que es capaz de ofrecer, administración por vía sistémica, una radiación muchas veces para tumores específicos mayor que la dosis de radiación más alta permitida para el tejido, la radioinmunoterapia utiliza un radiomarcado TBAT, anticuerpo que reacciona con un antígeno diana en un tumor específico.

Toxicidad Leve a moderada relacionada con este tipo de tratamiento se ha informado, especialmente neutropenia y trombocytopenia, es debido a la radiación de la médula ósea. Implante de iridio radiactivo. Esta técnica es útil para lesiones invasoras de carcinoma oral de células escamosas.¹⁶

1.4.7 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

El tratamiento del cáncer se basa en la administración de quimio 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 la aparición de una serie de efectos secundarios tanto locales como sistémicos entre los que destacarían: la mielosupresión, la mucositis, las náuseas y vómitos y la alopecia. Asimismo, la administración de determinados citostáticos implica una mayor incidencia y gravedad de estas complicaciones. La afectación de la cavidad bucal en forma de mucositis, es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento oncológico, afectando en ocasiones su calidad de vida.¹⁴

1.4.8 MUCOSITIS ORAL:

El término mucositis oral ha sido utilizado desde 1980 para describir la inflamación de la mucosa oral inducida por quimioterapia y radioterapia, que representa una

entidad distinta a aquellas lesiones orales causadas por otras vías patogénicas, que pueden denominarse estomatitis.¹⁷

La mucositis oral es la inflamación que tiene lugar en el epitelio oral, a consecuencia de los tratamientos antineoplásicos tales como la radioterapia, la quimioterapia o el trasplante de médula ósea, siendo muy frecuente en los tratamientos de los procesos oncohematológicos. Las consecuencias de esta inflamación, no sólo afectan a la calidad de vida del paciente, sino que además puede suponer una limitación en la aplicación del tratamiento, así como un aumento de la estancia hospitalaria y de los gastos terapéuticos. Un obstáculo principal a la hora de estudiar la mucositis, ha sido la falta de un sistema adecuado para su valoración mediante el examen oral.¹⁷

Los métodos desarrollados para medir y cuantificar los cambios producidos en el epitelio oral, como consecuencia del tratamiento del cáncer, van desde los más sencillos, tales como escalas generales con cuatro o cinco grados de severidad que permiten relacionar la mucositis con el estado de salud oral, hasta llegar a las escalas específicas de tratamiento, en las que se distingue el tipo de tratamiento antineoplásico que dio lugar a la mucositis, pasando por las escalas de múltiples variables, en las que se valoran distintos aspectos y se estudia su correspondencia con el estado de salud oral y su función, obteniendo una puntuación global de severidad de la mucositis; es importante el establecimiento de una escala común para la valoración de la mucositis, no sólo con fines clínicos sino también para la investigación del grado de toxicidad de los distintos regímenes terapéuticos que dan lugar a mucositis.^{17,18}

La mucositis oral representa una de las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia citotóxica y de la radioterapia; se asocia con morbilidad significativa, dolor, odinofagia, disfagia, disgeusia y la subsiguiente deshidratación y malnutrición, lo que afecta la calidad de vida de los pacientes.¹⁸

Adicionalmente, constituye un factor de riesgo para infecciones sistémicas, prolongación o terminación de tratamientos antineoplásicos, fallos en el tratamiento y, por ende, progresión de la enfermedad de base, así como un incremento en los costos del tratamiento. Los signos y síntomas más tempranos de la mucositis oral incluyen eritema y edema, sensación de quemadura, aumento de la sensibilidad a los alimentos calientes o picantes. Las áreas eritematosas progresan a parches blanquecinos descamativos elevados y posteriormente a úlceras dolorosas. Estas úlceras pueden infectarse secundariamente comprometer la nutrición e hidratación y desencadenar problemas de malnutrición que pueden comprometer la regeneración de la mucosa.¹⁷

Las áreas de la mucosa no queratinizada del paladar blando, las mejillas, los labios, la superficie ventral de la lengua y el piso de la boca, son más vulnerables al daño tóxico directo por la terapia oncológica, si se comparan con las encías, la superficie dorsal de la lengua y el paladar duro. Las lesiones tienden a reaparecer en la misma localización en cada episodio de mucositis. Usualmente, las lesiones

orales desaparecen sin cicatrices, pero pueden quedar otras secuelas orales de la terapia citotóxica como hiperplasia epitelial, displasia y degeneración glandular y del tejido conectivo.¹⁸

1.4.8.1 INCIDENCIA:

La incidencia de inflamación de la mucosa (mucositis) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia puede ser tan alta como un 100%; aquellos que reciben quimioterapia presentan mucositis hasta en un 40-70%, de acuerdo con el esquema asignado.¹⁸

La incidencia es mayor en pacientes que reciben radioterapia en altas dosis en la región de cabeza y cuello, aquellos que reciben terapia combinada de quimioterapia y radioterapia a cabeza y cuello (puede afectarse hasta 100%); 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.¹⁸

1.4.8.2 EPIDEMIOLOGÍA:

La incidencia de las lesiones orales varía en función de la entidad clínica patogénica, el tipo de tratamiento aplicado y el estado bucal previo a la aparición de la enfermedad. Sin embargo, la acumulación de factores hace que el 85% de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico con dosis elevadas de radioterapia y/o quimioterapia mucotóxicos, desarrollen complicaciones en la cavidad oral. Su incidencia es del 40-90%, con mayor proporción en pacientes jóvenes y en mujeres.¹⁹

La mucositis se presenta tanto en pacientes sometidos a quimioterapia como a radioterapia, siendo más frecuente en los tumores hematológicos que en los tumores sólidos. Esto es debido a que la severidad y la duración de la mielosupresión son 2 o 3 veces mayor en pacientes con hemopatías y en aquellos que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO).²

Los pacientes con cáncer consideran la mucositis oral relacionada con el tratamiento la toxicidad más difícil a soportar. La frecuencia de la mucositis oral es un 30% a 40% en los pacientes con cáncer en la población en general (Sonis, 2004).¹⁹

Sin embargo, los pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia (HDC) de acondicionamiento antes de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) tienen una probabilidad del 76% de desarrollar mucositis (Rao Naidu et al 2004). Además, los pacientes que reciben la radiación, especialmente para los cánceres de cabeza y cuello, tienen un 30% al 60% de probabilidad de sufrir esta complicación. El aumento en la incidencia no sólo está relacionada con las drogas

utilizadas, sino también el número de ciclos de quimioterapia y la ocurrencia de mucositis (Rao Naidu et al 2004). Se estima que cada año hay aproximadamente 400000 casos de mucositis oral inducida por el tratamiento del cáncer (Rao Naidu et al 2004).²⁰

La mucositis severa es observada sobre todo cuando se realiza tratamiento simultáneo con quimioterapia y radioterapia. Hasta un 40% de los pacientes tratados con quimioterapia convencional y más de un 70 % de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea presentan complicaciones orales derivadas del tratamiento. Un 18 – 20 % de los pacientes presentan mucositis en el primer ciclo de quimioterapia.

En general, los pacientes de menor edad parecen tener un riesgo aumentado de mucositis inducida por quimioterapia. Esto es debido atribuido a una mayor tasa mitótica del epitelio y a la presencia de un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio del paciente joven.²¹

Aproximadamente el 50 % de todos los cánceres de cabeza y cuello son tratados con radioterapia sola o en combinación con quimioterapia y cirugía. La mucositis oral inducida por la radioterapia de cabeza y cuello, evoluciona dando lugar a la aparición de úlceras o Pseudomembranas en el 80% de los pacientes tratados (14) y el 15 % de los pacientes que reciben altas dosis de radioterapia en la cavidad bucal y en la zona faríngea, deben ser hospitalizados por las complicaciones derivadas del tratamiento.²¹

La reducción de la severidad y la duración de mucositis orales y sus secuelas en pacientes que han sido sometidos a TMO, pueden tener un impacto sustancial en la morbilidad y la mortalidad, así como en el coste de los cuidados necesarios.²¹

1.4.8.3 FISIOPATOLOGÍA

La mucositis se describe como un proceso biológico complejo que ocurre en cuatro fases, cada fase es interdependiente y es consecuencia del efecto de la quimioterapia o de la radioterapia en el epitelio y de la acción de citoquinas, así como del estado del sistema inmune del paciente y su flora bacteriana oral.²¹

Recientemente se han ampliado y revisado las fases de desarrollo biológico de la mucositis, mientras que antes el curso clínico de mucositis parecía seguir la misma secuencia de la supresión y la recuperación de las células blancas de la sangre, trabajos recientes sugieren que una serie compleja de acontecimientos biológicos genera lesiones de las mucosas y la cicatrización. Los acontecimientos que ocurren se describen por fases cinco fases Estas fases son interdependientes y mediadas por la acción de citoquinas, la quimioterapia oral, la flora bacteriana, y el estado óseo.¹⁹

Fase inflamatoria o vascular: el daño tisular en el epitelio y en el tejido conectivo adyacente de la mucosa oral, que se genera después de la administración de quimioterapia o radioterapia, desencadena la liberación de radicales libres y algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral, interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6).

Estos mediadores inflamatorios pueden causar daño directo o a través del aumento de la permeabilidad vascular, lo que permite la acumulación de medicamentos citotóxicos; se evidencia por dolor con o sin eritema en la mucosa.

Fase epitelial: se presenta reducción en la renovación epitelial, con atrofia y ulceración. Ocurre cuatro o cinco días después del tratamiento citotóxico; es mediado por el efecto proapoptótico y/o citotóxico de la radio y quimioterapia en la división de las células del epitelio basal oral. La atrofia y la ulceración se producen más por la producción de citoquinas que por el trauma directo. El grado de daño tisular en esta fase está directamente relacionado con la tasa proliferativa del epitelio oral.

Fase ulcerativa y bacteriológica: es la fase más compleja y sintomática, ocurre típicamente una semana después de la iniciación del tratamiento antineoplásico (seis a 12 días del inicio del tratamiento antineoplásico). La pérdida del epitelio y el exudado fibrinoso, da lugar a la formación de Pseudomembranas y úlceras.²² En esta fase la colonización microbiana de la superficie dañada de la mucosa por organismos gram negativos y hongos, puede exacerbarse por la coincidencia del periodo máximo de neutropenia del paciente. Adicionalmente, la liberación de metabolitos bacterianos y endotoxinas, aumenta la liberación de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, la IL-1 y el óxido nítrico.

Fase de curación: su duración usualmente es de 12 a 16 días. Depende de la tasa de proliferación epitelial, la recuperación hematopoyética, el restablecimiento de la flora microbiana local y la ausencia de factores que puedan interferir con la curación, como infecciones e irritación mecánica.²²

Algunos estudios sugieren que la fisiopatología de la vía oral mucositis es muy compleja e incluye los efectos directos de agentes contra el cáncer en las células del epitelio, además de la acción de citoquinas pro-inflamatorias, tales como necrosis tumoral el factor α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) y la interleuquina (IL6).⁴

Muchos otros factores que interfieren en este proceso, tales como los microorganismos orales, el estado inmunológico del paciente, la superposición de trauma local, y las condiciones de higiene oral. Por otra parte, se sugirió la posibilidad de una enfermedad genética polimorfismo en la respuesta inflamatoria, lo que hace que una persona sea más susceptible a la mucositis que otros.⁴

En primer lugar, los fármacos de la quimioterapia inducen a la muerte de las células basales epiteliales, lo que puede ocurrir por la generación de los radicales libres. Estos radicales libres activan segundos mensajeros que transmiten las señales de los receptores en la superficie celular para el medio ambiente celular interno, lo que la regulación de las citoquinas pro-inflamatorias, daño tisular y la muerte celular. La citoquinas pro-inflamatorias producidas por los macrófagos, tales como el TNF- α , amplifican la lesión de la mucosa, la producción de estas citoquinas pro-inflamatorias también puede ser estimulada por una superponen infección de las áreas ulceradas de la mucosa. Más tarde, la proliferación epitelial y la diferenciación celular se producen, la restauración de la integridad de la mucosa.⁴

La patogénesis de la mucositis oral es influenciada por mecanismos directos e indirectos. Directamente, la mucosa es dañada por la radiación y la quimioterapia porque interfiere con el tiempo de recambio del epitelio oral. Indirectamente, pueden resultar efectos citotóxicos por la liberación de mediadores inflamatorios, pérdida de los constituyentes protectores de la saliva y la neutropenia inducida por la terapia oncológica.^{18,22}

1.4.8.4 ETIOLOGÍA:

La mucositis es una consecuencia de dos mecanismos principales: toxicidad directa por el tratamiento y los resultados del tratamiento por mielosupresión. Su patogenia se reduce la renovación celular en las capas basales del epitelio, como resultado de la quimioterapia y la radioterapia; la sustitución adecuada de las células descamadas se convierte en insuficiente.²³

Es un efecto secundario transitorio de la radioterapia y algunos casos de quimioterapia de cabeza y cuello. La ocurrencia y gravedad están frecuentemente relacionadas con la dosis, fracción de tamaño, portales de radiación, fraccionamiento y el tipo de radiación ionizante.¹⁷

La cinética de las células inicialmente define la sensibilidad relativa de los tejidos normales de la terapia contra el cáncer. Células orofaríngeas, células de la médula ósea intestinal se dividen rápidamente y son más sensibles a la radiación y la quimioterapia en comparación con las células que se dividen en senectud y más lento en otras partes del cuerpo. Tanto la radioterapia y la quimioterapia causar la muerte celular al interferir en su crecimiento y mecanismos de diferenciación. Las células en división son más sensibles a los efectos de la terapia contra el cáncer.²³

Las células de la mucosa oral han tenido renovación alta de células mitóticas, y tasas de maduración del epitelio. La mucosa por lo tanto, es vulnerable a los efectos secundarios de la quimioterapia. Los efectos no específicos de los fármacos citotóxicos utilizados en la terapia reduce la tasa de renovación de las células epiteliales, lo que produce úlceras en las mucosas e inflamación

localizada o difusa. La quimioterapia no sólo altera integridad de la mucosa, sino también los cambios de la flora microbiana en la boca, altera la cantidad y composición de saliva y células epiteliales de la barrera mucosa barrera están en peligro, que es también un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad en el cáncer y los pacientes con mielosupresión.^{23, 24}

El origen de las lesiones de las mucosas inducida por la radioterapia, es radiobiológicos o tóxicos, aunque la infección puede seguir el desarrollo. El daño a la mucosa oral puede conducir a la infección, lo que se mantiene por desequilibrios inmune, en particular, leucopenia. El daño a las glándulas salivales reduce el flujo y la composición de la saliva y el pH, la cual es seguida por los cambios en la microflora oral, una vez más creciente el riesgo de infección. Daños inducidos por la quimioterapia difiere de la radiación en el que el daño se considera como zonas de riesgo permanente a lo largo de la vida del paciente.²³

1.4.8.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La mucositis oral se presenta inicialmente como un eritema de la mucosa oral que luego progresa a menudo a la erosión y la ulceración. Las ulceraciones están cubiertas por una pseudomembrana blanca fibrinosa. Las lesiones se curan típicamente en un plazo aproximado de 2-4 semanas después de la última dosis de quimioterapia o radioterapia. En pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, sometidos a un trasplante de células hematopoyéticas), la resolución por vía oral de la mucositis suele coincidir con la recuperación de granulocitos, sin embargo, esta relación temporal puede o no ser causal.²⁴

Varios factores afectan el curso clínico de mucositis. En mucositis inducida por quimioterapia oral, las lesiones suelen limitarse a las superficies no queratinizadas (es decir, la lengua lateral y ventral, mucosa bucal y el paladar blando). Las úlceras suelen surgir dentro de dos semanas después del inicio de la quimioterapia. Los agentes seleccionados, tales como antimetabolitos, causan una mayor incidencia y severidad de la mucositis oral.^{24, 25}

En la mucositis inducida por radiación por vía oral, las lesiones se limitan a los tejidos en el campo de radiación, los tejidos no queratinizados afectados con mayor frecuencia. La severidad clínica es directamente proporcional a la dosis de radiación administrada. La mayoría de los pacientes que han recibido más de 5.000 cGy la mucosa oral desarrollará ulcerosa grave en la mucosa oral.²⁴

El eritema o ulceraciones de todas las mucosas, reducen la calidad de vida del paciente y llevando a infecciones severas, las cuales requieren de la interrupción del tratamiento antineoplásico.⁴ El dolor de garganta causado por ulceración de la mucosa, dolor abdominal, vomito y diarrea, son características que comprometen la nutrición del paciente lo que lleva a una pérdida de peso.¹⁶

1.4.8.6 SÍNTOMAS:

Los primeros síntomas reportados por los pacientes con mucositis oral son boca ardiente y los cambios de color en la mucosa, que se convierte en descamación blanca debido a la descamación de la queratina que es insuficiente. Entonces, este epitelio se sustituye por atrofia, edema, mucosa eritematosa y friable, permitiendo el desarrollo de áreas ulceradas con la formación de una pseudomembrana, caracteriza por la presencia de un amarillo fibrino-purulento.²⁶ Las lesiones ulceradas son dolorosas y comprometen la nutrición del paciente y la higiene oral, y También se consideran los sitios para el desarrollo de infecciones locales y sistémicas.

En algunos casos, sangrado anormal puede ocurrir debido a la trombocitopenia y neutropenia causada por la supresión de la médula ósea. Además, el daño intestinal o en el hígado puede disminuir los niveles de vitamina K y los factores de coagulación, con el consiguiente aumento en el tiempo de sangrado. El tejido dañado puede inducir la producción de tromboplastina en altos niveles que causan la coagulación intravascular diseminada, de modo que petequias y equimosis son comunes. La mayoría de los sitios frecuentemente afectados son las que se presentan con el trauma diario durante la masticación y otras funciones orales, las regiones con mucosa no queratinizada, como la lengua, el paladar blando y piso de boca, pero otros sitios de la mucosa oral pueden verse afectados.²⁷

Las ulceraciones pueden permitir la entrada de bacterias y otros patógenos, lo que podría dar lugar a infecciones secundarias, como una infección local por *Candida albicans*. Los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia y la mucositis también presentan alto riesgo de sepsis y bacteremia.²⁸

Las infecciones son la las principales causas de mortalidad entre los pacientes con cáncer que están inmunosuprimidos debido a los efectos secundarios de la terapia del cáncer.²⁸

La hospitalización durante los ciclos de quimioterapia significativamente mayor en pacientes con trastornos gastrointestinales y mucositis oral, este factor también está relacionado con un mayor número de las muertes por infección. Los pacientes con mucositis oral puede tiene un dolor severo y pérdida de 5% o más del peso corporal.²⁷

1.4.8.7 ESCALA DE MEDICION DE LA MUCOSITIS ORAL

Mientras que el dolor y las incapacidades funcionales son potencialmente importantes por sus implicaciones clínicas y de investigación, la cuantificación de estas variables puede presentar un reto importante. Un obstáculo principal para la Investigación de la mucositis ha sido la falta de un sistema consensuado para medirla apropiadamente mediante el examen oral. En los últimos 30 años han sido desarrollados distintos modelos para documentar y cuantificar los cambios en los

tejidos epiteliales de la cavidad oral y las alteraciones de su función, durante y después del tratamiento del cáncer. Estos métodos varían desde los sencillos con 3 o 4 grados de toxicidad hasta las “escalas de toxicidad” con descriptores detallados y específicos de los acontecimientos y cambios que se producen, medidos en distintas regiones anatómicas de la cavidad oral.²²

Escala utilizada por la OMS: En 1979, la OMS definió el estado de las lesiones de la mucositis según la severidad de las mismas, estableciendo así grados 0 – 4. A las variables valoradas por Lindquist y Hickey, se une la valoración de la capacidad para comer y hablar que presenta el paciente. Esta escala ha sido utilizada en múltiples estudios. Las dos escalas más usadas son las desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América.^{13, 16, 29}

0-1: Corte mucositis oral ulcerosa
2-4: Corte mucositis oral severa

Escala de Evaluación de la Mucositis Oral según la OMS

Escala	0	1	2	3	4
Escala de Toxicidad oral de la OMS	Ningún síntoma	Dolor y eritema	Eritema, úlceras, capacidad para comer una dieta sólida	Úlceras, eritema extenso, precisa una dieta líquida	Úlceras que imposibilitan la alimentación, precisa alimentación IV o por sonda

Grados de la mucositis oral, según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América:³⁰

Valoración	Grado	Descripción
Funcional y sintomática	0	No mucositis
	1	Capaz de comer sólidos
	2	Requiere dieta líquida
	3	La alimentación no es posible
	4	Síntomas asociados con consecuencias que pueden poner en peligro en la vida
	0	No mucositis

Clínica	1	Eritema de la mucosa
	2	Ulceración en parches o pseudomembranas
	3	Ulceraciones confluentes o pseudomembranas
	4	Necrosis Tisular

En un meta análisis realizado para determinar la incidencia de mucositis oral en pacientes con linfomas, cáncer de mama, pulmón y colorectal, se encontró que, dependiendo del régimen terapéutico utilizado, puede aumentar el riesgo de mucositis severa (grado 3 y 4).³⁰

El estudio concluye que tienen mayor riesgo los pacientes que reciben regímenes TAC (Docetaxel, Adriamicina, Ciclofosfamida) y el riesgo aumenta aún más si no se administra concomitantemente factor estimulante de la colonia de granulocitos. En el contexto de la quimioterapia, la toxicidad en la mucosa depende del agente antineoplásico, el régimen terapéutico, la duración del tratamiento, la dosis, medicación concomitante y tratamientos previos tóxicos para la mucosa.³⁰

Respecto a la radioterapia de cabeza y cuello, el grado y la duración de la mucositis depende de la fuente de radiación, la dosis acumulada, la intensidad de la radiación y el volumen de mucosa irradiada. Las mucositis menos severas se observan en programas con fracciones diarias menores de 200 cGy1. Se han identificado algunos factores relacionados con el huésped que pueden aumentar el riesgo de sufrir mucositis:^{18, 30,31}

- *Edad:* En personas muy jóvenes el riesgo se incrementa por el aumento en la tasa de recambio celular y en ancianos debido al descenso en la tasa de curación.
- *Género:* Tendencia al incremento del riesgo en mujeres.
- *Salud oral e higiene oral:* Una cavidad oral limpia y en buen estado disminuye el riesgo de problemas relacionados con la mucositis.
- *Función secretora salivar:* La xerostomía aumenta el riesgo de mucositis debido a la disminución en la producción de saliva y la capacidad de su efecto buffer, además, aumenta su viscosidad y acidez y se disminuyen los niveles de inmunoglobulina A, lo que favorece el crecimiento de flora patógena y el desarrollo de caries.
- *Factores genéticos:* Algunos individuos exhiben resistencia al desarrollo de mucositis.
- *Índice de masa corporal:* Individuos con pobre estado nutricional presentan mayor incidencia de mucositis y retraso en la curación.
- *Función renal:* Niveles elevados de creatinina pueden aumentar la toxicidad en la mucosa.
- *Tabaquismo:* Afecta la microcirculación y retrasa la curación.

- *Tratamiento antineoplásico previo:* El antecedente de mucositis secundaria a tratamientos antineoplásicos aumenta el riesgo de sufrir nuevos episodios.

Otros factores que inciden en el riesgo individual para desarrollar mucositis incluyen defectos de ciertas enzimas metabólicas y mecanismos de reparación del ADN, deficiencias de ácido fólico y vitamina B12, retraso en la eliminación de agentes antineoplásicos debido a falla renal o hepática, efusiones pleurales o Peritoneales, o la administración de antídotos específicos como el Leucovorín.¹⁸

Los factores de riesgo para el desarrollo de la mucositis:

Los riesgos relacionados con el estado del paciente y los relacionados con el tratamiento en sí se clasifican de la siguiente forma:²⁰

Factores de Riesgo relacionados con el paciente	Factores de riesgo relacionados con el tratamiento
Edad: niños y mayores de 50 años	Quimioterapia: - Tipo de droga - Dosis - Intensidad
Sexo Femenino	Radioterapia: - Fraccionamiento - Ubicación - Combinación con la Quimioterapia
-Desnutrición -Localización del tumor (por ejemplo la Cavidad bucal, garganta) -Daños preexistentes en la boca -El estado periodontal -El tabaco y el consumo de alcohol -Predisposición genética	Transplante de medula ósea

1.4.9 LAS ESTRATEGIAS ACTUALES PARA EL MANEJO PREVENTIVO Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL

Muchos diferentes protocolos de tratamiento están disponibles para prevenir y / o reducir la severidad de la mucositis oral, aunque hay poca evidencia para recomendar uno u otro enfoque como un procedimiento gold estándar.^{31, 32, 33}

El control de la mucositis oral se puede dividir en dos grupos de procedimientos: el primero abarca el control del dolor, apoyo nutricional, atención oral, y el control de la vía oral sangrado, y el segundo grupo se refiere a las intervenciones terapéuticas. Es importante que los pacientes lleven dieta saludable, blanda y no irritante, como gelatinas, frutas, cereales, huevos, vegetales, líquidos, etc.^{34, 35, 36}

Higiene Oral: Debido a que la presencia de caries, enfermedad periodontal, enfermedad pulpar y Xerostomía aumenta el riesgo de complicaciones orales en el curso de la terapia citotóxica, razón por la cual se deben realizar los procedimientos odontoestomatológicos requeridos al menos 8 días antes de iniciar el tratamiento oncológico, fomentar la humedad del medio oral y realizar la topicación de flúor para evitar la aparición de caries. Durante el tratamiento citotóxico es importante instruir al paciente para que realice una remoción mecánica efectiva de la placa mediante el uso de un cepillo dental de cerdas suaves y de seda dental, siendo necesario suspender el uso de crema dental en algunos casos.^{37, 38}

En el paciente con mucositis ya instaurada las medidas a seguir son:

1. Enjuagues con solución salina, bicarbonato o ambos cada 2-4 horas.
2. En mucosa ulcerada evitar el uso de agua oxigenada que impediría la granulación del tejido y su curación.
3. No utilizar productos que contengan alcohol, glicerina o limón, ni dentífricos de acción abrasiva.
4. Evitar alimentos que desencadenen dolor: ácidos, picantes y comidas calientes.
5. Procurar la ingestión de una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos fríos y nutritivos.
6. Abstenerse de irritantes como alcohol y tabaco.^{39, 40, 41, 42}

Además se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Se han usado tanto fórmulas magistrales como medicamentos ya comercializados o también terapias no farmacológicas.⁴³

Crioterapia:

La aplicación de hielo es una medida primaria que produce una vasoconstricción temporal de la mucosa oral y reduce la exposición del epitelio oral a los altos niveles de agentes citotóxicos con una vida media relativamente corta en plasma, como el 5-fluorouracil. La succión de cubos de hielo en un período de 30 a 60 minutos durante la infusión intravenosa de este agente resultó en una baja incidencia y severidad de la mucositis oral comparada con otros protocolos. También se ha demostrado una baja incidencia de Mucositis oral con el uso de hielo en pacientes que reciben terapia con L-sarcolisina y edatrexate (14).^{44, 45}

Agentes Antimicrobianos:

La mucosa oral de los pacientes con cáncer es colonizada por una variedad de microorganismos potencialmente patógenos, especialmente cocos gram positivos, gram negativos y hongos. La ruptura de la barrera epitelial, la leucopenia, los cambios en el fluido salival y el aumento de los organismos gram negativos favorecen la aparición de infecciones orales en el curso de la terapia

antineoplásica. Debido a esto, la necesidad de agentes antimicrobianos para la profilaxis y el tratamiento de la mucositis oral han sido propuestos y se ha evaluado la eficacia de una variedad de agentes desinfectantes, antibacterianos, antivirales y antifúngicos. Sin embargo el uso de estos agentes se debería indicar solo cuando la infección se presente, debido a la posibilidad de desarrollar resistencia microbiana a estos medicamentos.⁴⁶

Anestésicos Locales:

Se han empleado diversos anestésicos (difenhidramina, xilocaína viscosa y lidocaína) como medidas paliativas para el dolor ocasionado por la ruptura del epitelio oral, pero estas sustancias interfieren con la percepción del sabor lo que contribuye a la hipoalimentación, por eso su uso es discutido.⁴⁷

La lidocaína: Es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren su eficacia en esta patología. Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos. También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo que obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas). Esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias.⁴⁷

Enjuagues Bucales:

Clorhexidina: Antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático (actividad sobre cándida). Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral. Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día. Los resultados de ensayos clínicos no apoyan el uso de la clorhexidina en pacientes que presentan una buena higiene oral al no encontrar diferencias entre los dos grupos (clorhexidina *versus* placebo) en el desarrollo y severidad de la mucositis. Además observan que en el grupo tratado con clorhexidina parece que se produce una alteración de la microflora oral y aparecen más efectos adversos tales como: sensación de ardor bucal, tinción en los dientes y alteración del gusto (23-26).⁴⁸

Bencidamina: Es un agente no esteroideo frecuentemente usado en Europa ya que posee efectos antimicrobianos, antiinflamatorio, anestésico y analgésico. Sin

embargo, existen estudios que comparan este medicamento con la clorhexidina y reportan mayores molestias con el uso de enjuagues de benzydamina.⁴⁹

Peróxido de Hidrógeno: Este medicamento no se recomienda para el manejo de la mucositis ya que los estudios demuestran que no es efectivo como desinfectante en los pacientes que padecen esta afección y porque al presentar un efecto antifibrinolítico impide o retarda la cicatrización. Además, los pacientes que han empleado este medicamento reportan una intensificación de la sintomatología. Adicionalmente estudios histológicos sobre el efecto del peróxido de hidrógeno sobre las células epiteliales han demostrado que este compuesto tiene la posibilidad desarrollar cambios a nivel de la estructura del ADN de las células del epitelio oral humano, lo cual podría repercutir en la aparición de lesiones premalignas con el uso de este agente.⁵⁰

Topicaciones Orales:

Sucralfato: Es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva. Actúa principalmente uniéndose a dicha mucosa formando una barrera protectora contra sustancias o situaciones que puedan dañarla. Aparte de esta función directa de barrera, parece ser que el sucralfato ejerce una acción protectora de la mucosa de forma indirecta al incrementar la producción local de prostaglandina E2, conduciendo a un aumento en la producción de mucus y bicarbonato y a un incremento del flujo sanguíneo y de la actividad mitótica de la mucosa. Todos estos efectos justificarían la utilidad de este fármaco en la prevención y tratamiento de la mucositis asociada a quimioterapia y radioterapia. Se han realizado diversos estudios con el fin de demostrar la utilidad de sucralfato en estas situaciones, pero los resultados obtenidos no son coincidentes. La dosificación utilizada en la mayoría de estudios es de 1 g de sucralfato en suspensión administrado 4 veces al día (1 hora antes de las comidas y antes de acostarse, y siempre separado 30 minutos antes y después de los antiácidos).⁵¹

Yodo Povidona: Este medicamento tiene efectos antisépticos incluyendo antivirales, antibacteriales y antifúngicos por lo que ha sido bastante empleado, sin embargo su uso por si solo no ha tenido tan buenos resultados como al ser usado en combinación con nistatina tópica, pantenol e inmunoglobulinas sistémicas.⁵²

Factores de crecimiento: Comercializados en España son el filgrastim y lenograstrim, rHU G-CSF (estimulan el crecimiento de colonias de granulocitos) y molgramostim, rHU GM-CSF (estimula el crecimiento de colonias de granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos T). Los tres son proteínas, filgrastim y molgramostim no glicosiladas y lenograstrim glicosilada; son solubles en agua y se obtienen por recombinación genética. Están indicados en la actualidad para reducir la duración de la neutropenia que aparece en pacientes con neoplasia maligna no mielóide sometidos a tratamiento quimioterápico (QT) que se asocie con incidencia elevada de neutropenia grave y en la aceleración de la

recuperación mieloide en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). También están indicados en la movilización de células progenitoras de sangre periférica. Actualmente están siendo evaluados por su poder en la prevención de mucositis inducida por quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en base a una serie de observaciones clínicas. En primer lugar se ha observado una resolución de la mucositis que coincide con una recuperación de la neutropenia. Un segundo aspecto es que en pacientes con neutropenia congénita las ulceraciones son frecuentes y la resolución de las mismas se produce cuando se les administra G-CSF.⁵³

Láser: Las radiaciones láser aceleran la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral (5). Existen varios estudios, donde muestran que la aplicación de radiaciones láser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea (80-81).⁵⁴

Vitamina E: La razón para el uso del tocoferol (liposoluble aeróbico), está basada en su potencial antioxidante y de estabilización de membrana, lo que podría interferir con el daño inflamatorio ocasionado por los radicales libres creados por la quimioterapia y la radioterapia. Este es un medicamento que ha demostrado tener mejor resultado que los placebos y es de bajo costo, fácil consecución y de buena tolerancia, por lo cual podría ser empleado como una medida profiláctica.⁵⁵

Inmunoglobulinas: Las (Ig) son moléculas del sistema inmunitario producidas por los linfocitos B tras su estimulación por un antígeno. Varios autores han descrito en la literatura científica la aplicación terapéutica de las Ig en la mucositis oral y orofaríngea. No se conoce muy bien el mecanismo por el cual las Ig ejercen su acción en esta patología. El efecto observado después de su aplicación, tanto profiláctica como terapéuticamente, muestra una reducción de la inflamación local de la mucosa y un incremento de las defensas inmunológicas locales. Se han utilizado diferentes pautas de administración, una de 800 mg/semana por vía intramuscular profilácticamente, antes del tratamiento citostático, o bien cuando la mucositis empieza a aparecer y otra pauta con 0,2 g/kg de peso en perfusión de 24 horas tras la administración del citostático.⁵⁶

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

-Determinar el manejo odontológico preventivo y tratamiento de la Mucositis Oral, en pacientes con cáncer sometidos a Quimioterapia y/o Radioterapia.

1.5 2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Determinar el manejo odontológico preventivo de la mucositis oral en los pacientes con cáncer sometidos a Quimioterapia y/o Radioterapia.

-Establecer el tratamiento a seguir en los pacientes con cáncer que presentan mucositis oral asociada a la Quimioterapia y/o Radioterapia.

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS.

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Revisión Sistemática de la Literatura.

2.2 MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO

Artículos publicados en Journals, desde el año 2005 hasta el año 2011, relacionados con el manejo odontológico Preventivo y de Tratamiento de la Mucositis oral en pacientes tratados con Quimioterapia y/o Radioterapia.

2.3 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

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.

2.3.2 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.

2.4 PROCEDIMIENTO

2.4.1 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

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.

2.4.2 ESTRATEGIAS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

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

Figura 1. Flujograma que muestra la estrategia de búsqueda con sus pasos con la palabra clave: treatment oral mucositis.

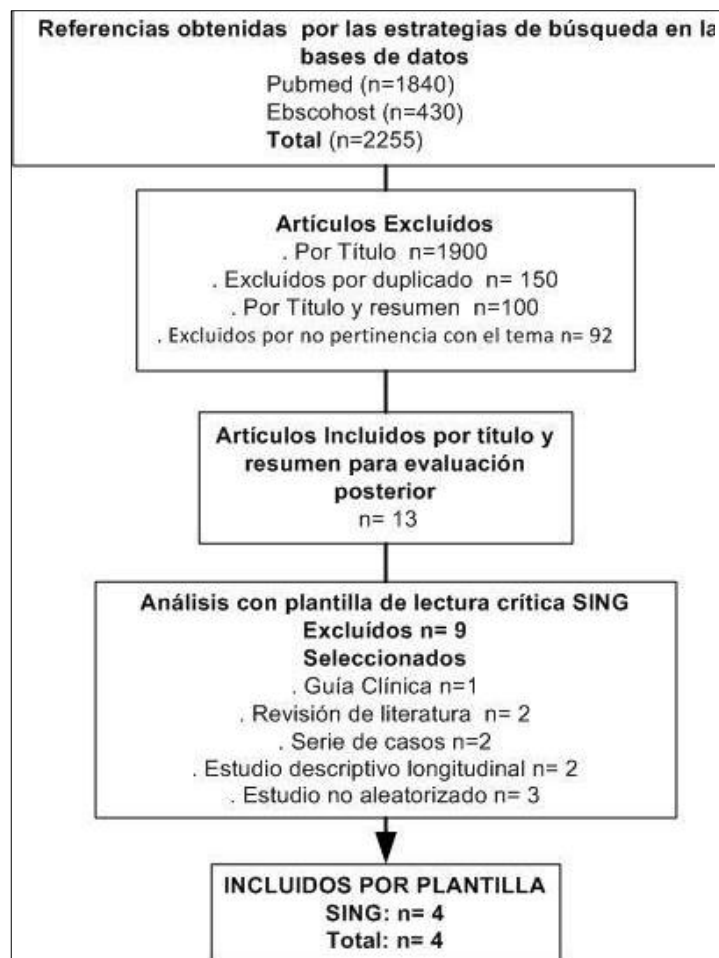
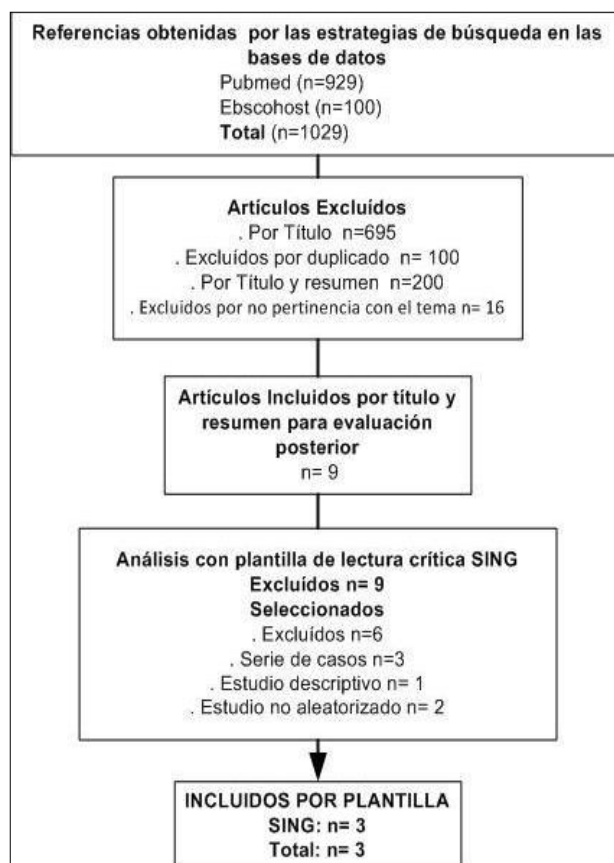


Figura 2. Flujograma de la estrategia de búsqueda con sus pasos con la palabra
Clave: Oral mucositis in Chemotherapy and Radiotherapia.



3. 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/ número de 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	Cancer 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 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 830nm (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.

Roospha ri 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, Grupo2: Clorhexidina Grupo3:Yodopovid ona	Agua destilada
-------------------------------	--------------	---	----	--	-------------------

*NR: No reporta; **RT: Radioterapia; +QT: Quimioterapia; GaALAS: Arsênico, Aluminio, Gálio; InGaAlP: Índio, Gálio, 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 presento 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 reporto 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 presento 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

Stokman M et al 2006	REVISIÓN SISTEMÁTICA	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 cálcico	Redujo significativamente la severidad y duración de la MO
		Aloe vera	Sin ningún beneficio para la MO
		Manzanilla	Sin beneficio para la reducción de la MO.

*MO: Mucositis Oral; ** RT: Radioterapia; ***QT: Qumioterapia

Khoury 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 con agua estéril. Además, agentes antimicrobianos y antisépticos tópicos: Clorhexidina, Isenagan 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, antiedematosos y antiexudativos. (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 de 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. (Papavasiliou 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 ⁺⁺ GaAIs 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.

*RT: Radioterapia; **QT: Quimioterapia;*** P: Nivel de significancia estadística; ****GaALAS: Arsénico, 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 proporcionó 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 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 continúa 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 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.

4. 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 significamente 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 continúa 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 presentó 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 reportó 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 Isegran, 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.

5. CONCLUSIONES

El manejo preventivo de la mucositis oral consiste en: mantener el cuidado oral, usar clorhidrato de bencidamina, láser de baja intensidad InGaAIP, con longitud de onda de 660 nm y con longitud de onda de 780nm el GaAlAs, factor granulocítico estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF/G-CSF), amifostina, miel, misceláneos homeopáticos, enjuague de fosfato de calcio (caphosol®).

En cuanto al direccionamiento para el tratamiento de la mucositis oral se recomienda: dar instrucciones de higiene oral, crioterapia, láser infrarrojo de 830nm, 70 mw de potencia con dosis de 5J/cm², betanecol y clorhidrato de Bencidamina.

ANEXOS
EXTRACCIÓN DE DATOS

AUTOR	EDAD/ GENERO	TIPO DE CÁNCER/TTO	DX INICIAL MUCOSITIS/SI NTOMAOLOGÍA
Khouri et al 2009	22 pacientes edad promedio 28 años 17 hombres y 5 mujeres	Leucemia /QT yRT	NR
Jham B et al 2009	36 pacientes Edad promedio 52 9 mujeres 27 hombres	Cáncer de cabeza y/o cuello / RT	No presentaban MO
Lanzós L et al 2010	36 pacientes (18 a 75 años) 32 hombres 4 mujeres	Cancer de cabeza y/o cuello / RT	No presentaban MO
Kuhn A et al 2008	23 (18 a 79 años) 18 hombres 5 mujeres	Cáncer de cavidad oral, faringe, orofaringe o hipofaringe / RT	No presentaban MO
Kühn A et al 2005	50 (N/R)	Pacientes con Tratamiento de RT y QRT	No presentaban MO

ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	No. DE PACIENTES	TIPO DE CANCER/TTO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	DX INICIAL MUCOSITIS
4. Khouri V et al 2009	Estudio clínico aleatorizado	22 (Edad promedio 28)	Leucemia / QT y RT	Test no paramétrico de Wilcoxon. Nivel de significancia $p < 0.05$	WHO, OMAS Seguimiento antes, durante y después del TTO.
7. Jham B et al 2009	Ensayo prospectivo aleatorizado	36 (Edad promedio 52)	Cáncer de cabeza y/o cuello / RT	Test de Fisher, t-Test. Método de Kaplan – Meier. $P < 0.05$	WHO Evaluación semanal durante y después del tto.
10. Lanzós L et al 2010	Ensayo clínico paralelo, doble ciego, prospectivo y aleatorizado.	36 (18 a 75 años)	Cáncer de cabeza y/o cuello / RT	Chi cuadrado, Test Mann-Whitney y Test Wilcoxon.	Escala Radiation Therapy Oncology Group / European Organization Research and Treatment of Cancer
19. Kuhna A et al 2008	Estudio clínico controlado aleatorio	23 (18 a 79 años)	Cáncer de cavidad oral, faringe, orofaringe o hipofaringe / RT	Test t-student nivel de significancia 5%	WHO VAS
20. Kühn A et al 2005	Ensayo clínico aleatorizado Prueba piloto	50 (N/R)	Pacientes con Tratamiento de RT y QRT	Test de Kruskal – Wallis $p < 0.05$	WHO VAS
21. Roopashri G et al 2011	Ensayo clínico aleatorizado controlado	100 (30 – 70 años)	Cáncer de cabeza y/o cuello con RT	Chi cuadrado de Pearson = - 0.121	WHO <i>Lindquist-Hickey</i>

REVISION SISTEMÁTICA

AUTOR	No. ESTUDIOS (45 ECAS)	TTO	INTERVENCION	RESULTADOS
Stokman M et al 2006	7	RT y QT	Clorhexidina	No mostro ningún efecto en la prevención de la mucositis en quimio y radioterapia OR= 0.7.
	3	RT y QT	Isegran	No se reportó una diferencia significativa en la prevención de este en la MO con OR= 0.75.
	5	RT	PTA (polimixina E, tobra micina y anfotericina B).	No presento un aporte significativo para la prevención de la MO en pacientes con Radioterapia.
	10	QT y RT	Factor granulocítico estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF/G-CSF).	Reducen la presencia y severidad de la MO subministrado por vía sistémica.
	2	QT	Refrigeración por vía oral	La aplicación local de hielo reduce la aparición de la MO en pacientes sometidos a QT.
	7	RT y QT	Sucralfato	No presenta disminución ni prevención de la MO.
	9	RT y QT	Administración sistémica de amifostina en mucositis grado 3 y 4	Efecto significativo en la prevención de MO grado III y IV OR= 0.37.
	2	RT	Glutamina	No se reporta una reducción de la MO. OR= 1.25.
	1	QT	Homeopáticos	Redujo significativamente la severidad y duración de MO
	1	RT	Miel	Redujo significativamente la MO grado III y IV
	1	RT	Fosfato de calcio enjuague bucal (Caphosol ®)	Redujo significativamente la severidad y duración de MO
	1	RT	Aloe vera	No tuvo ningún beneficio para la MO
	1	RT/QT	Manzanilla	No tuvo ningún beneficio para la reducción o prevención de la MO

INTERVENCIONES EN MUCOSITIS ORAL Y RESULTADOS

AUTOR	INTERVENCIONES			RESULTADOS
	CONTROL	EXPERIMENTAL	PLACEBO	
Khouri V et al 2009	"formula mucositis" en enjuague bucal que contiene: 0,15g de benzidamine, 1,13g de nistatina, 2g de neututocaina y 10 ml de agua destilada.	Laser de baja intensidad de dos tipos de diodos: indio, galio y fosforo de aluminio (InGaAlP), con longitud de onda de 660 nm y el arseniuro de galio aluminio (GaAlAs) con 780 nm.	N/R	El grupo experimental presentó una menor frecuencia estadísticamente significativa (p=0.02) de MO.
Bruno J et al 2009	NR	(16 pacientes) 25mg de betanecol oral tres veces al día	(20 pacientes) Saliva artificial	Diferencia significativa en la presencia y dolor de la MO. 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.
Lanzós L et al 2010	N/R	Enjuague: Perio-Aid Tratamiento ® (Dentaid, Cerdanyola del Valles, España), compuesto por CHX 0,12% y 0,05% CPC.	Enjuague idéntico al producto de prueba, pero sin los componentes activos.	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. (p= 0.772)
Kuhn A et al 2008	12 pacientes, solo se activo la pieza de mano sin usar el laser.	11 pacientes tratados con laser GaAlAs con una longitud de onda continúa de 830 nm, 100 mW de potencia, la dosis de 4J/cm2.	Pieza de mano	Diferencias significativas en la presencia y dolor de la MO. Al final de la RT (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.
20. Kuhn A et al	N/R	Grupo A: GaAlAs láser, longitud de onda de 830	Solo se activo la pieza de mano	La terapia laser de baja intensidad con

2005		nm (infrarrojo), 70 mW de potencia, la dosis de 5 J/cm ² . Grupo B: InGaAIP láser, longitud de onda de 685 nm (rojo), la potencia de 35 MW, la dosis de 5 J/cm ²	sin usar el laser.	láser (GaAlAs) con 3 aplicaciones por semana durante 15 días, puede ser lo indicado para el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia, ya que reduce la duración de la mucositis y proporciona analgesia de las lesiones en comparación con el láser rojo visible.
21. Roopashri G et al 2011	N/R	Grupo 1: clorhidrato de bencidamina, Grupo 2: clorhexidina Grupo 3: Povidona yodada.	Agua destilada	Clorhidrato de bencidamina es eficaz para retrasar la progresión y el dolor de la MO.

**TIPO DE TRATAMIENTO EN QUIMIO Y RADIOTERAPIA E INTERVENCIONES
EN MUCOSITIS ORAL**

AUTOR	Tiempo de TTO en QT /RT	Tipo de QT/RT	Tipo de Intervención/Medicamento		
			Control	Experimental	Placebo
Khoury et al 2009	No reporta	- Ciclofosfamida 50mg/kg(2) -:Busulfan 1mg/kg con ciclofosfamida 60mg/kg(7) - 5 pacientes: busulfan de 1mg/kg con Fludarabine 30mg/m ² - 5 paciente RT 990cGy con ciclofosfamida 60mg/kg - 1 paciente fludarabina 30mg/m ² mas Citarabina 2000mg/m ² mas mitoxantrone 10mg/m ² y melfalan 70mg/m ² .	Enjuague: Bencidamine 0.15g, Nistatina 1.13g, Neutocaina 2g, Agua destilada 10ml	Enjuague: Bencidamine 0.15g, Nistatina 1.13g, Neutocaina 2g, Agua destilada 10ml Láser(InGaALP) 660nm Láser (GaALAS) 780nm	No reporta

Bruno J et al 2009	No reporta	RT mínimo 45Gy QT 3 o 4 ciclos de cisplatin 100mg/m ² por 3 semanas	saliva artificial.	25mg de betanecol	No reporta
Lanzós L et al 2010	No reporta	RT 50-80Gy	Enjuague idéntico al producto de prueba, pero sin los componentes activos.	Enjuague Perio Aid [®] compuesto por CHX 0,12% y 0,05%CPC.	No reporta
Kuhn A et al 2008	6 semanas	RT: 80Gy, 2Gy/día por 5 días.	Activación pieza de alta sin laser	laser GaAlAs de 830 nm, 100 mW de potencia, la dosis de 4J/cm ² .	No reporta
Kühn A et al 2005	8 semanas	No reporta	Laser GaAlAs 830 nm (infrarrojo), 70 mW de potencia, la dosis de 5 J/cm ² .	Laser InGaAlP 685 nm (rojo), la potencia de 35 MW, la dosis de 5 J/cm ²	Solo se uso la pieza de alta sin laser.
Roopashri G et al 2011	6 semanas	RT: 6600cGy dosis diaria de 220cGy por 6 semanas	Agua destilada	Grupo 1: clorhidrato de bencidamina, Grupo 2: clorhexidina Grupo 3: Povidona yodada.	No reporta

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tejada F, Ruiz M. Oral mucositis: Decisions regarding the oral care of patients under radiotherapy and chemotherapy based on evidence. *Enfermería global* 2010; 18(2): 1-22.
2. 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 (4):412-21.
3. Castell P, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente Onco-hematológico. *Farmacia hosp (Madrid)* 2001; 25(3):139-149.
4. 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):309-314.
5. Rocha Buelvas A. Oral cancer: The role of the dentist in early diagnosis and control. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*. 2009; 21(1): 112-121.
6. Pulle D, Brenner H. Changes in survival in Head and Neck cancers in the late 20 th and early 21 st century: A period Analysis *Oncologist* 2010; 5(2):123-132
7. Instituto Nacional de Cancerología, anuario estadístico. Por el Control del Cancer 2009; (6): 11-39.
8. Jerges W, Upile T, Petrie A, Riskalla A. Clinicopathological parameters recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1- T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol* 2010; 20(2): 2-9.
9. Sell S. Cancer stem Cells and Differentiation Therapy *tumor biol*. 2006; 27(2): 59-70.
10. Valko M, Rhodes C, Moncola J. Mini-review Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006; 160(1): 1-40.
11. Nielsen D, Andersson M, Kambyc C. Her2- targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cáncer treat Rev*. 2009; Apr 35(1):121-36.
12. Gerlee P, Anderson. A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: The emergence of the glycolytic phenotype. *Journal of Theoretical Biology*. 2008; 250(1): 705–722.

13. Köstler W, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51(5):290-315.
14. Sabater R, Rodríguez C, López J, Chimenos K. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. *Av. Odontoestomatol*. 2006; 22(6): 335-342.
15. Caribé F, Chimenos E, López J. Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. *Med oral* 2003; 8(1):178-87.
16. Vélez I, Tamara A. Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy: an update. *Quintessence int* 2004; 35(1):129-136.
17. 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.
18. Molina S, Estupiñan J. Mucositis Oral en el Paciente con terapia antineoplásica. *Medicina UPB* 2010; (2): 135-143.
19. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*, 2010; 2:21- 36
20. D'Hondt L, Lonchay L, Christophe A, Marc Canon, Jean L. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments 2006;2(2) 159–168.
21. Rubenstein E, Peterson D, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100(9 Suppl): 2026-2046.
22. Pico J, Avila A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist*. 1998; 3 (6):446-451.
23. Ricci L, Thiago C, Oliveira T, Sakai V, Andrade M, Moreira M. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(4):562-68.
24. Rajesh V, Stephen T, Douglas E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dent Clin North Am*. 2008; January 52(1): 61.
25. Barasch A, Peterson D. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003; Feb 39(2):91–100.

26. Volpato L, Silva T, Oliveira, T, Sakai V, Machado M. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(1): 562-568.
27. Lalla R, Sonis S, Peterson D. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52(1): 61-77.
28. Chiappelli F. The molecular immunology of mucositis: 1. Implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005; 2(1):489-94.
29. World Health organization. Handbook for reporting results of cancer treatment 1979; (13): 15-22.
30. Jones J, Avritscher E, Cooksley C, Michelet M, Bekele B, Elting L. Epidemiology of treatment associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer*. 2006; 14(6):505-515.
31. Harris D. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2(3):251-258.
32. Gibson R, Bowen J, Keef D. Technological advances in mucositis research: new insights and new issues. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(1):476-82.
33. 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.
34. 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(1):207-213.
35. 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.
36. Barasch A, Epstein J, Tilashalski K. Palifermin for management of treatment induced oral mucositis in cancer patients *Biologics: Targets & Therapy* 2009; (3): 111–116.
37. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; (51):290-312.

38. Lara L, Cadena J, Echeverry S. Mucositis and its treatment. Management and recommendations protocols. *Revista Estomatología* 2007; 15: (1) 29-33.
39. Raber J, Barasch A, Peterson D. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose cancer chemotherapy. *Support Cancer Ther.* 2004; 1(4):219–230.
40. Echevarría E, Gutiérrez G, Sandoval J, Mota A. Mouth cavity toxicity in chemotherapy treated patients. *Gamo* 2008; 1(7):108-117
41. 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.
42. Elting L, Cooksley C, Chambers M, Cantor S, Manzullo E, Rubenstein E. The burdens of cancer therapy clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 14:1201–1207.
43. 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; 1(109):322–331.
44. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy –and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 1(35):453-470.
45. Ruiz G, Nervi B, Vargas, Maiz A. treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chile* 2011; 139(3): 373-381.
46. Alvarado Y, Bellm L, Giles F. Oral mucositis: time for more studies. *Hematology* 2002; 7(5):281-289.
47. 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.
48. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23 (6):921-7.
49. Spencer W. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* 2005; 919-929.
50. Royack G. Response of human oral epithelial cells to oxidative damage and the effect of vitamin E. *Oral Oncol* 2000; 36:37-41

51. Davies A, Broadley K, Beighton D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral Oncol* 2002; 38:680-685.
52. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L et al. Does sucralfato reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998; 47:149-153.
53. Hermann F, Schulz G, Weiser M, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. *Am J Med* 1990; 88: 619-24.
54. Barasch A, Peterson D, Tanzer J. Helium-Neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76(12): 2550-6.
55. Casado M, Martínez C, Kürstner E, López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral* 2003; 8(1): 10-18.