



REVISIONES - RESEÑAS

MUCOSITIS ORAL: DECISIONES SOBRE EL CUIDADO BUCAL EN PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA CONFORME A LA EVIDENCIA

ORAL MUCOSITIS: DECISIONS REGARDING THE ORAL CARE OF PATIENTS UNDER RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY BASED ON EVIDENCE.

***Tejada Domínguez, FJ. **Ruiz Domínguez, MR.**

*Enfermero. Servicio Paliativo-Oncológico. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

**Enfermera. Servicio de Medicina Interna. Área Hospitalaria Valme. Sevilla.

Palabras clave: Mucositis oral, Radioterapia, Quimioterapia, Higiene bucal, Cuidado oral, Recomendaciones.

Keywords: Oral Mucositis, Radiotherapy, Chemotherapy, Oral Hygiene, Oral Care, and Recommendations

RESUMEN

La finalidad de este estudio fue identificar la evidencia científica existente en la literatura indexada en diferentes bases de datos respecto a las intervenciones preventivas y de tratamiento específico de la mucositis oral inducida por los tratamientos antineoplásicos como son la radioterapia y la quimioterapia.

Para conseguir respuestas que clarificaran este problema se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline-PubMed, Cochrane Library Plus, Cuiden, Scielo, Biblioteca Virtual de Salud, además del repertorio de la editorial Doyma.

La razón principal que motivó la búsqueda fue evaluar la efectividad de los agentes profilácticos y/o tratamientos que redujesen la severidad de la mucositis oral en pacientes que recibieron tratamiento para el cáncer, comparados con otras intervenciones potencialmente activas, placebo o ningún tratamiento.

Los resultados demuestran que muchas de las intervenciones de tratamiento encontradas tienen poca evidencia que sustente su efectividad, mientras que otras tienen una pequeña cantidad de evidencia que sugiere que pueden ser efectivas.

Completamos la revisión exponiendo una serie de recomendaciones a modo de protocolo sobre el cuidado bucal basadas en opiniones de expertos clínicos en la materia.

ABSTRACT

The purpose of this study was to identify the existing scientific evidence in the literature indexed in different databases with respect to the preventive interventions and from specific treatment of the oral mucositis induced by the antineoplastic treatments, like radiotherapy and chemotherapy.

In order to secure answers that clarify this problem a search in the following databases was carried out: Medline-PubMed, Cochrane Library Plus, Cuiden, Scielo, Biblioteca Virtual de Salud, in addition to the repertoire of the Doyma publishing house.

The main reason that motivated the search was to evaluate the effectiveness of prophylactic agents and / or treatments that reduce the severity of oral mucositis in patients receiving treatment for cancer, compared with other interventions potentially active, placebo or no treatment.

The results demonstrate that many of the found interventions of treatment have little evidence that sustains their effectiveness, whereas others have a small amount of evidence that suggests it can be effective.

We complete the revision detailing a series of recommendations as protocol on oral care based on opinions of clinical experts in the matter.

INTRODUCCIÓN

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.

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, ocasionando un aumento de la estancia hospitalaria y dando lugar a un incremento en el coste sanitario.

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 o ulceraciones.

Su inicio cursa con la sensación de quemazón en la cavidad oral que progresivamente va tornándose eritematosa ocasionando una dificultad en la ingesta de sólidos; más tarde, cuando el grado de afectación sobre la mucosa oral aumenta puede llegar a impedir también la ingesta de líquidos. En ocasiones, el síntoma que refiere el paciente es "sensación de lengua algodonosa" debido al efecto que produce la inflamación de la lengua al tomar contacto con los dientes. Hay que destacar además que en los casos de afectación más grave son tan dolorosas que hasta requieren de analgesia opiácea e incluso en pacientes inmunocomprometidos y debilitados pueden aparecer infecciones como complicación que pueden poner en peligro la vida de la persona.

Su frecuencia de aparición puede oscilar entre un 10% en pacientes que reciben quimioterapia, y hasta cerca de un 100% en pacientes tratados con radioterapia que incluye en sus campos a la zona y alrededores de la cavidad oral. (**Ver figura 1**).

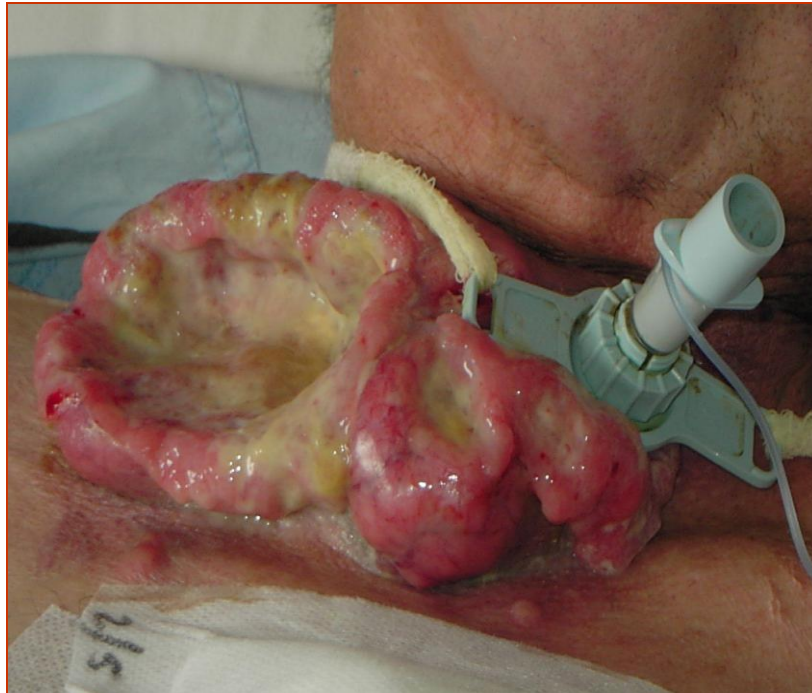


Figura 1. Tumor laríngeo en tto radioterápico.
(Riesgo severo de mucositis).

Su localización se da con mayor frecuencia en labios, suelo de boca, mucosa del paladar blando y caras laterales e inferior de la lengua. (**Ver figuras 2, 3, 4**).



Figura 2. Mucositis en labios



Figura 3. Mucositis en caras laterales

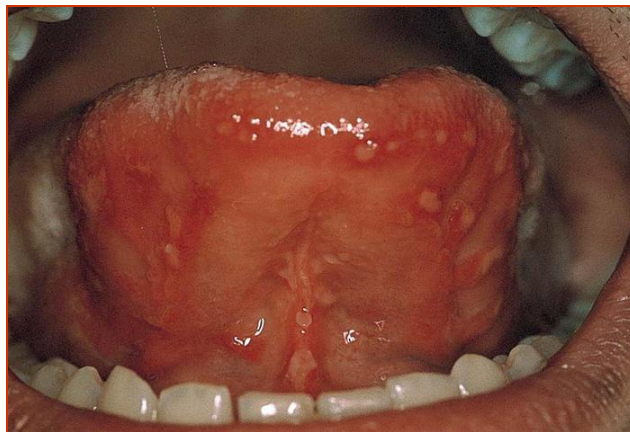


Figura 4. Mucositis cara inferior lengua

Para su manejo diagnóstico-terapéutico se utilizan diversas escalas de gradación. Una de las más utilizadas es la escala de la Organización Mundial de la Salud. **(Ver figura 5).**

Escala de la OMS para la evaluación de la mucositis oral

Grado de mucositis	Corte mucositis oral ulcerosa		Corte mucositis oral severa		
	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

OMS= Organización Mundial de la Salud

¹World Health Organization.

Handbook for reporting results of cancer treatment. 1979;pp. 15-22.

Figura 5. Escala OMS. Evaluación Mucositis.

El abordaje de estas lesiones resulta ser una actividad enmarcada en la función colaborativa o dependiente que habitualmente realiza el profesional de enfermería. Nuestros cuidados complementarios tienen como objetivo mantener o desarrollar la independencia del paciente en la satisfacción de sus 14 necesidades humanas básicas. Por ello, en el campo concreto de la prevención y control de este tipo de lesiones, debemos asegurar que a través del uso correcto y adecuado de las distintas herramientas, cuando un paciente es expuesto a los diversos tratamientos antineoplásicos se consiga una prevención y reducción de las mismas y/o de sus complicaciones para que finalmente estos hechos no interfieran en la comodidad y seguridad del paciente.

La presente revisión ha sido elaborada con la intención de presentar la mejor evidencia disponible sobre la prevención de la mucositis oral, específicamente la provocada por quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer. Esta revisión ha identificado un gran número de intervenciones investigadas para determinar su efectividad en la prevención o tratamiento de la mucositis oral, teniendo en cuenta que muchas de ellas son utilizadas en la práctica clínica y nunca han sido nunca evaluadas rigurosamente.

Aunque muchas intervenciones utilizadas para el tratamiento o la prevención tienen evidencia alguna que pudiera sustentar su uso, ninguna hasta este momento ha sido validada concluyentemente. Es por ello que las recomendaciones aportadas al final de este documento se han basado en los resultados (aunque a veces débiles) de la investigación y han sido complementados por opiniones y consejos de expertos en la materia.

MATERIAL Y MÉTODO

Objetivos:

1. Identificar las mejores evidencias referentes a la prevención y/o reducción de la severidad de la mucositis oral en pacientes con cáncer (cualquier tipo) que fueron tratados con quimioterapia, radioterapia o ambas.
2. Establecer mecanismos de difusión que integren los hallazgos encontrados y las recomendaciones para producir cambios en la práctica diaria.

Criterios de evaluación y selección de los estudios de esta revisión

▪ Tipos de estudios:

Ensayos clínicos aleatorios (ECA), incluidos ensayos cruzados y con grupos paralelos.

▪ Tipos de participantes:

Cualquier paciente (independiente de la edad y sexo) que presenta cáncer y que recibió quimioterapia o radioterapia o ambas.

▪ Tipos de intervención:

Cualquier intervención de higiene bucal, cepillado, enjuagues, diluciones, frecuencia del cuidado utilizando cualquier agente prescrito como profilaxis para la mucositis oral.

No se discriminaron las diferentes intervenciones que recibieron el grupo control de los estudios consultados (placebo, ningún tratamiento y otra intervención de tratamiento activa).

▪ Medidas de resultado:

- ☐ Mucositis (incluido todos los niveles de gravedad).
- ☐ Alivio del dolor/uso de analgesia.
- ☐ Duración o gravedad de la disfagia y uso de nutrición parenteral o sonda de alimentación.
- ☐ Interrupción del tratamiento.
- ☐ Días de estancia hospitalaria.
- ☐ Toxicidad.
- ☐ Calidad de vida del paciente.

Estrategia de búsqueda

Para la obtención de una respuesta que aclarara este problema se realizó una búsqueda bibliográfica desde los meses de abril hasta finales de septiembre del 2008 en las siguientes bases de datos:

- ☐ Medline-Pubmed.
- ☐ Cochrane Library Plus.
- ☐ Cuiden y cuiden plus.
- ☐ Scielo/Biblioteca virtual de salud.
- ☐ Repertorio de la editorial Doyma.

Se desarrollaron estrategias de búsqueda sensibles para cada base de datos.

Los términos empleados fueron los mismos tanto para las bases de datos españolas como para las internacionales. A continuación, en la **figura 6** se describe un ejemplo de la estrategia utilizada para Medline.

Dada la diversidad de publicaciones referidas al tema a revisar, la búsqueda se acotó según el tipo de publicación (randomized controlled trials), el tipo de participantes elegidos (humanos), y fecha de publicación (1996 hasta el año 2008). También hubo casos en los que se tuvo que acotar o limitar según nombre del autor del estudio para así poder acceder a títulos concretos. Ej: Fidler P[Auth] AND chamomile.

#1	Hexetidine OR Chlorhexidine OR Povidone-iodine OR Hydrogen peroxide OR Sodium chloride OR Benzylamide OR Cryotherapy
#2	Radiotherapy
#3	Chemotherapy
#4	Oral care OR mouth care OR hygiene oral
#5	Antiseptic mouth
#6	Honey Or Aloe vera
#7	Chamomile mouthwash
#8	Allopurinol mouthwash
#9	Mucositis
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
#11	(#10 AND #9 NOT Candidiasis)

Figura 6. Perfil de Búsqueda. Combinación Términos MeSH.

Resultado de la búsqueda

En total se identificaron 67 ensayos clínicos de acuerdo con los criterios estipulados para el diseño del ensayo, los participantes, las intervenciones y las medidas de resultados y un total de 31 intervenciones para la prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por los tratamientos para el cáncer.

No se encontraron ensayos clínicos en fuentes como Cuiden (específica en investigación enfermera) que aumentasen la calidad de la evidencia, aunque los artículos encontrados, sí que nos sirvieron de gran ayuda en la elaboración final de puntuales recomendaciones para el manejo de la mucositis, además de las ofrecidas por el centro colaborador español del instituto Joanna Briggs para los cuidados de salud basados en la evidencia.

Métodos de revisión

■ Criterios de selección:

Todos los estudios identificados mediante la búsqueda fueron revisados por los autores de la presente revisión de forma separada e independiente obteniendo los estudios completos de aquellos que parecían cumplir los criterios de inclusión (diseño, asignación aleatoria de participantes, cualquier persona con cáncer que recibiera tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, agentes prescritos para prevenir la mucositis oral, resultados, disfagia, etc.) resolviéndose los desacuerdos por consenso mutuo.

▣ Calidad metodológica y clasificación de evidencias:

Para la evaluación de los hallazgos se utilizó la clasificación de evidencias de jerarquía cuantitativa del EBWG y el nivel de calidad de las evidencias científicas. Para las recomendaciones se ha seguido la clasificación establecida por la comisión canadiense según la calidad de las pruebas halladas. (Ver figuras 7 y 8).

Niveles	Descripción
Nivel I	Evidencia obtenida al menos de un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma adecuada.
Nivel II. 1.	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados no aleatorios y bien diseñados.
Nivel II.2.	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por más de un grupo de investigación.
Nivel II.3.	Evidencia obtenida mediante estudios comparativos de tiempo o lugar, con o sin intervención. Algunos estudios no controlados pero con resultados espectaculares (como los resultados tras la incorporación de la penicilina en los años cuarenta) también pueden ser considerados en este grado de evidencia.
Nivel III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

Figura 7 .Clasificación EBWG. Nivel de Calidad de las Evidencias.

Grado de recomendación	Descripción	Nivel de calidad de la evidencia
A.	Existe adecuada (good) evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología.	I, II.1
B.	Existe una evidencia científica aceptable (fair) para considerar su uso.	II.1, II.2
C.	Existe una insuficiente evidencia científica para considerar el uso de la tecnología, debería hacerse a partir de otros argumentos.	II.3, III
D.	Existe una aceptable evidencia para recomendar la no adopción de la tecnología.	II.1, II.2
E.	Existe una buena evidencia para excluir su uso.	I, II.1
I.	Hay insuficientes evidencias (en cantidad y calidad) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores podrían influir en la decisión.	-

Figura 8. Relación entre la Calidad de la Investigación y la Idoneidad de las Recomendaciones.

■ Síntesis de datos: Tabulación:

Se diseñó una base de datos digital especial para tal fin. En ella se hizo constar los datos generales y específicos de identificación: autoría, título, fuente o revista, fecha de publicación, diseño del estudio, objetivos, variables empleadas, tipo y número de muestra, intervención/es empleadas, principales resultados y conclusiones.

Principales hallazgos

Hemos de comenzar diciendo que la calidad de los artículos publicados fue variada, y aunque se identificaron un gran número de estudios experimentales, algunos tuvieron que ser excluidos por las deficiencias presentadas en el diseño y en los datos aportados.

EXPOSICIÓN DEL TEMA

Escamas de hielo (Crioterapia oral)

Se encontraron tres E.C.A. que partieron de la hipótesis de que la aplicación de frío sobre la mucosa oral en forma de hielo durante la administración de fármacos citotóxicos de vida corta en bolo, concretamente 5-Fluorouracilo (5-FU) administrados por vía intravenosa podría reducir la absorción del mismo y por tanto prevenir o minimizar la severidad de la mucositis. Los resultados obtenidos demostraron beneficios a favor de la reducción tanto en la prevención, severidad y duración de la mucositis en los pacientes expuestos al grupo experimental en comparación con el grupo control. Las conclusiones señalan por tanto que las astillas de hielo resultan ser beneficiosas en la prevención y o disminución de la gravedad de la mucositis en pacientes tratados con 5 FU. ^(1, 2, 3)

A raíz de los resultados anteriores y pensando que una mayor duración a la exposición de las escamas proporcionaría ventajas adicionales, otro estudio con 178 participantes pudo demostrar no existir diferencias significativas entre el chupar astillas de hielo durante 30 ó 60 minutos en el tratamiento con 5-FU en bolo. Por consiguiente, no existen pruebas suficientes para apoyar o rechazar el hecho de que chupar escamas de hielo durante 60 minutos en lugar de 30 minutos sea más efectivo para prevenir la mucositis⁽⁴⁾.

Bencidamida

Se trata de un citoprotector con actividad antiinflamatoria, analgésica y antimicrobiana.

Un E.C.A. de 36 pacientes comparó la bencidamida con un grupo control placebo (*Prada*)⁽⁵⁾. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a favor de la bencidamida como agente preventivo.

Otro ensayo a doble ciego con control placebo pudo demostrar con una muestra de 145 pacientes sometidos a radioterapia que el uso de 15 mls de bencidamida aplicada en forma de enjuagues al 0,15% durante 2 minutos reducía en el grupo experimental (N=69) significativamente el eritema y ulceración en un 30% comparado con el grupo control (N=76) en el que los signos de mucositis se mostraban superiores al 33%⁽⁶⁾

Se cuenta tan sólo con dos ensayos y un total de 181 participantes. La duda que asalta a los revisores de estos estudios es la no aparición de datos que especificaran qué persona evaluó las ulceraciones (médico, odontólogo, enfermero, etc.) y si estaba adiestrada en su identificación.

Manzanilla

Se trata de una hierba natural con acciones antiinflamatorias, espasmolíticas antibacterianas y propiedades antifúngicas.

Los hallazgos encontrados en dos ensayos clínicos resultan ser contradictorios debido a que en el primero⁽⁷⁾ con un total de 98 participantes se encontró un retraso significativo en el inicio y reducción de la severidad de la mucositis frente al segundo con un total de 164 participantes en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas⁽⁸⁾

Tal controversia hace que aún no existan pruebas suficientes que apoyen o rechacen la manzanilla como más o menos efectiva que el placebo.

Enjuagues bucales con diferentes antisépticos (Clorhexidina-Povidona Yodada-Bicarbonato-peróxido de hidrógeno)

La **clorhexidina** posiblemente sea una de las soluciones en enjuagues bucales más comúnmente utilizada e identificada en los estudios como profilaxis y tratamiento para mucositis causada tanto por quimioterapia como por radioterapia. De los 7 ensayos clínicos encontrados que estudiaron este antiséptico, ninguno aportó información suficiente para apoyar o rechazar que este producto fuera más o menos efectivo que otro antiséptico.

Otro ensayo (200 participantes) pudo estudiar los costes comparando tres intervenciones supuestamente efectivas: la Clorhexidina, Solución "magia" (lidocaína, hidróxido de aluminio, magnesio y difenhidramina) y Bicarbonato (*Dodd*)⁽⁹⁾. Las conclusiones fueron que, debido a la efectividad comparable entre los tres, es decir, ninguno se mostró superior al otro, el bicarbonato presentaba mejor ventaja al ser más barato, no requerir prescripción y ser fácil de preparar incluso en el domicilio de la persona. A todo ello hay que añadir los resultados encontrados en una revisión sistemática cuyas conclusiones fueron que los enjuagues bucales con agua o suero salino resultaban ser de igual efectividad que la clorhexidina⁽¹⁰⁾.

Dos ensayos (*Rahn y Vokurka*)^(11, 12) compararon la **povidona yodada sin alcohol** al 1:1000 con el agua estéril y solución salina no encontrándose tampoco diferencias estadísticas entre ambos grupos. En el primero (40 pacientes) los casos de mucositis incidieron en el 80% del grupo experimental frente al 100% aparecida en el grupo control. El segundo estudio (132 pacientes) tampoco mostró diferencias en cuanto a prevención se refiere.

Tienen importancia las conclusiones extraídas de 2 estudios que evaluaron los enjuagues bucales con **peróxido de hidrógeno** comparado con el suero fisiológico al 0,9% con un protocolo de atención oral en pacientes oncológicos. Ambos concluyeron que el cuidado oral sistemático podía ser más importante que el agente específico utilizado para enjuagar la boca.

Miel

Sus propiedades antibacterianas y epitelizantes sobre la mucosa pudieran justificar un nuevo enfoque en la prevención y tratamiento para la mucositis

Un ensayo compuesto por 40 pacientes sometidos a radioterapia comparado con un grupo control mostró que la aplicación tópica de miel pura (20 mls. 15 min. antes y 15 min. y 6 horas después de la radioterapia disminuía la prevalencia de la mucositis grave (grados 3-4 (*Biswal*)⁽¹³⁾.

Recientemente otro estudio a simple ciego y con grupo control placebo compuesto por un total de 40 participantes sometidos a radioterapia cuyo grupo experimental recibió la misma intervención que el estudio Biswal (sólo que esta vez al grupo control se le aplicó enjuagues bucales de suero salino antes y después de la radiación) ha podido demostrar en el grupo experimental una reducción significativa de la mucositis en comparación con el grupo control. (*Motallebnejad*)⁽¹⁴⁾.

Encontramos que ambos estudios presentaban un elevado riesgo de sesgo debido a que no se cegó el paciente a la intervención ni el evaluador a los resultados además de no especificar las causas de los retiros que se produjeron. Por tanto, las pruebas de que la miel puede prevenir la mucositis grave aún son débiles y poco seguras.

Aloe vera

Tan sólo se encontró un ensayo a doble ciego con grupo control placebo de 58 participantes de cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia⁽¹⁵⁾ que comparaba el gel de aloe no encontrándose diferencias estadístico-significativas entre los grupos expuestos tanto en la prevención de mucositis como en la disminución de su severidad, control del dolor y bienestar. La conclusión fue que no se podía afirmar que existieran pruebas para apoyar o rechazar el aloe como más o menos efectivo que el placebo.

Alopurinol

Los enjuagues bucales entre 4 y 6 veces al día con alopurinol (inhibidor de la xantinaoxidasa) se han evaluado como profilaxis contra la mucositis provocada específicamente por la acción de la quimioterapia con 5-FU. Las pruebas de su uso como colutorio implican resultados muy beneficiosos aunque éstos sólo se basan en un E.C.A a doble ciego compuesto por 44 pacientes. Los pacientes del grupo alopurinol, no sólo mostraron una disminución significativa en la prevención de la mucositis, sino que en los que la presentaron, sus síntomas fueron de menor intensidad comparados con el grupo placebo (*Porta*)⁽¹⁶⁾.

Sucralfato

Se trata de una sal de aluminio que se ha usado con éxito para tratar úlceras gástricas y duodenales. La hipótesis sugirió una posible protección sobre la mucosa oral.

Se encontraron 8 ensayos, uno de ellos cruzado (*Pfeiffer*)⁽¹⁷⁾ en los que se compararon la intervención en suspensión con un placebo. En general, los estudios mostraron resultados conflictivos además de la variabilidad de dosis (1-2 g), frecuencia (3-6 veces al día) haciendo de ello una difícil interpretación de la eficacia. Además la mayoría de los estudios utilizaron escalas de medición de la mucositis desarrolladas específicamente para estos estudios sin el apoyo de escalas validadas. Esto plantea serias dudas acerca de la validez y fiabilidad.

Amifostina

Se encontraron 11 ensayos que compararon este quimioprotector renal (Ethiol ®) con un grupo control siendo los participantes pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. Ocho de esos ensayos proporcionaron datos homogéneos demostrando que este fármaco resultaba ser efectivo en la prevención de la mucositis moderada/grave. En el resto de los ensayos se dieron abandonos de participantes no especificándose los motivos en el estudio. Con esto, se puede afirmar que la amifostina

parece ser que aporta un pequeño beneficio en la prevención y en la reducción de la gravedad de la mucositis.

Factor de crecimiento estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

El factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) son citoquinas que estimulan la hematopoyesis y modulan las funciones de los leucocitos.

Se ha evaluado la efectividad de estos agentes en nueve ensayos clínicos aleatorios y dados los resultados contradictorios no se puede demostrar un claro efecto beneficioso del enjuague bucal que contenga GM-CSF.

Sorprende que resultados de varios estudios encontrados acerca del G-CSF administrado subcutáneamente afirman demostrar que su aplicación podría ser efectiva para prevenir y reducir la duración de la mucositis^(18, 19, 20).

Glutamina

Es un aminoácido no esencial, un precursor de la síntesis proteica que interviene en la replicación celular activa.

Se encontraron 6 E.C.A realizados a doble ciego con grupo control placebo y una revisión sistemática. Cuatro de ellos compuestos por un total de 250 participantes mostraron beneficios a favor de la glutamina aunque hubo variedad en la dosis, frecuencia y vía de administración: tópica (enjuagues), parenteral y oral.

Los dos restantes (*Jebb y Okuno*)^(21, 22) con un total de 162 pacientes no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos para el alivio y prevención de la mucositis.

Una revisión sistemática (*Clarkson-Worthington*)⁽²³⁾ pudo demostrar no encontrar diferencias entre la glutamina y el grupo placebo en el metaanálisis realizado.

Con todo lo expuesto podemos afirmar que dada la controversia mostrada por todo lo descubierto, no existen pruebas suficientes para apoyar o rechazar que la glutamina es más o menos efectiva que el placebo para la prevención de mucositis en pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia.

Programa de higiene oral

Se ha escrito mucho sobre los protocolos de cuidado oral y muchos artículos de discusión han demostrado que existen regímenes desarrollados localmente. Estos regímenes normalmente incluyen acciones dentales para eliminar la caries y la enfermedad de las encías antes de comenzar el tratamiento del cáncer, seguido de una rigurosa y frecuente limpieza de la cavidad oral con una variedad de productos, algún tipo de alivio del dolor, tratamiento antiinflamatorio según se requiera y tratamiento agresivo para cualquier nueva infección de la boca. Sin embargo se han encontrado muy pocos estudios experimentales diseñados para probar la efectividad de protocolos particulares de cuidado oral.

Dos ensayos compararon la atención oral rigurosa versus (vs) higiene oral sistemática (*Borowski y Trotti*)^(24, 25) no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Tan sólo un ensayo compuesto por 30 pacientes (*Shieh*)⁽²⁶⁾ mostró importantes modificaciones cuando se comparó la atención oral sistemática vs ningún tratamiento. Por tanto este resultado indica que las intervenciones de atención oral sistemática pueden ser beneficiosas para la prevención de la mucositis; hay que saber que las pruebas son débiles y se basan en un solo estudio con 30 adultos tratados con radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello.

Otras intervenciones encontradas que se mostraron débiles y poco confiables como prueba de beneficio

Aciclovir vs placebo.

Histamina gel vs control-placebo.

Prednisona vs control-placebo.

Pastilla o pasta antibiótica vs placebo (Polivitamina E, Tobramicina y Anfotericina).

Misonidazol vs control sin ningún tratamiento. (ECA 30 pacientes doble ciego control paralelo)

Iseganan vs control-placebo.

Enzimas hidroelectrolíticas vs control sin ningún tratamiento.

Ácido fólico vs control sin ningún tratamiento.

β Caroteno vs grupo control sin tratamiento.

Fosfato de calcio vs placebo.

Sulfato de zinc vs placebo.

Medicina china vs control sin tratamiento.

Mucotrol® (gel polisherbario) vs placebo.

Intervenciones sin ningún beneficio aportado

Bacitracina+Clotrimazol+Gentamicina vs control placebo.

Goma de mascar (chicles) vs control sin tratamiento. (145 niños con quimioterapia)

Intervenciones de tratamiento: Promedio de dolor-Ingesta diaria media de opioides

Se encontró un ECA con veintiséis pacientes en quimioterapia con cáncer de cabeza y cuello en el que se determinó el efecto de la morfina tópica para paliar el dolor severo asociado a la mucositis⁽²⁶⁾. El ensayo señala que 14 pacientes fueron asignados aleatoriamente al enjuague con morfina bucal y 12 a una mezcla en partes iguales de lidocaína, difenhidramina e hidróxido de aluminio y magnesio (enjuague "magia"). El ensayo aportó como resultado que la duración del dolor severo era 3.5 días menos además de una menor intensidad del dolor en el grupo del enjuague con morfina comparado con el grupo del enjuague "magia". Ningún paciente del grupo con enjuague morfina requirió otros opiáceos para aliviar el dolor. Cinco pacientes en el grupo con enjuague magia se quejaron de efectos secundarios locales y solamente uno en el grupo con enjuague morfina. Los autores concluyen que para los pacientes con carcinomas en cabeza y cuello que reciben quimioterapia las aclaraciones con morfina bucal es un tratamiento simple y eficaz, disminuyendo severidad y duración del dolor.

En una revisión sistemática encontrada⁽²⁷⁾, se evaluó la efectividad de las intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral o del dolor asociado a ésta en pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia. No incluyó ensayos que por ejemplo evaluaran la efectividad del enjuague bucal con morfina comparado con enjuague oral con lidocaína diluida.

Si incluyó 12 ensayos que compararon 14 intervenciones para reducir las puntuaciones de dolor. Cuatro compararon morfina (controlada por el paciente) o por infusión continua con otros agentes. Estos fueron: Alfentanilo, subfentanilo, hidromorfina y nortriptilina, un antidepresivo tricíclico. La morfina presentó puntuaciones del dolor significativamente inferiores a la nortriptilina; no existieron diferencias significativas entre los demás fármacos cuando se les comparó. Los autores de dicha revisión concluyeron que no existían pruebas de que la analgesia con morfina controlada por el paciente fuera mejor que el método de infusión continua para controlar el dolor. Sin embargo, existían pruebas de que eran utilizados menos opiáceos por hora y la duración del tratamiento resultaba ser más breve con analgesia controlada por el paciente comparada con la infusión continua.

Intervenciones de tratamiento: Mucositis erradicada

En la misma revisión sistemática, se compararon cinco intervenciones en cinco ensayos (Alopurinol, sucralfato, vitamina E, clorhexidina y “magia”) con placebo o control considerando si la mucositis se erradicó o no clínicamente. Se encontró un beneficio estadísticamente significativo a favor del alopurinol en un único ensayo de 44 participantes que fue eficaz para erradicar la mucositis⁽²⁸⁾.

Intervenciones de tratamiento: Tiempo para curación de la mucositis

Seis ensayos compararon el tiempo para la curación de la mucositis para siete comparaciones entre diferentes intervenciones. Se observaron diferencias significativas para GM-CSG vs povidona yodada⁽²⁹⁾ y para alopurinol vs placebo. La curación de la mucositis fue más rápida en los pacientes que recibieron GM-CSF con una diferencia media de 3,5 días y para alopurinol con una diferencia media de 4,5 días. Estas dos comparaciones se basaron en ensayos únicos con 31 y 44 pacientes respectivamente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Actualmente no existe ningún producto aprobado que haya demostrado ser eficaz de manera contundente en la prevención y/o reducción de la severidad de la mucositis oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia.

Para los pacientes tratados por cáncer, se plantea el dilema clínico de prevenir o tratar la mucositis oral. La revisión sobre la prevención identificó algunas intervenciones que proporcionaron pruebas débiles y poco confiables que posiblemente fueron beneficiosas para la prevención de la mucositis (Alopurinol, Amifostina, G-CSF, miel, etc.). También, varios informes resultaron contradictorios cuando se les comparó no proporcionando una respuesta clara acerca de la intervención más evidente y efectiva. Ello ha supuesto una limitación en la fuerza de la evidencia y como consecuencia una dificultad a la hora de generalizar resultados.

Hemos podido observar la gran variabilidad de intervenciones, frecuencia y formas de uso de productos en los distintos estudios. Sin embargo, se ha visto la escasez de estudios repetidos que investiguen una misma intervención, o por ejemplo, una intervención que haya resultado efectiva aunque débil, haberla estudiado a diferente concentración y/o frecuencia o incluso haberla combinado con otra igual de efectiva. Apoyamos la hipótesis de que acciones combinadas pudieran ver potenciados sus efectos en cuanto a prevención y control y por tanto mejorados sus resultados.

En cuanto a los estudios consultados encontramos diferencias tanto en el diseño como en la calidad y desafortunadamente algunos presentaron datos que no pudimos utilizar. Además, no siempre informaron de los motivos de abandono del estudio por parte de los participantes. También se encontró que muy pocos informaron de la valoración y participación por parte de un odontólogo. Ello podría haber afectado de manera negativa a la validez del estudio ya que, por ejemplo, los signos locales de mucositis y candidiasis oral pueden ser similares a simple vista; si el evaluador no estuviera entrenado en la diferenciación de estas lesiones, la respuesta a la intervención aplicada podría verse alterada y como consecuencia, los resultados confundidos. Hay que añadir que no siempre se definieron las puntuaciones de la mucositis según una escala, a pesar de que hubo regularidad en el número de categorías de los índices empleados, donde el punto más bajo indicaba ausencia de la misma.

Especial mención merece la clorhexidina debido a que resulta ser un antiséptico muy utilizado de manera rutinaria en nuestro día a día. No queremos afirmar que no es que no resulte efectiva en el tratamiento de la mucositis; lo que si hemos podido averiguar es que cuando se la compara con otras intervenciones como el agua estéril, salino fisiológico o bicarbonato, los resultados son similares en cuanto a efectividad por lo que teniendo en cuenta los efectos secundarios que la propia clorhexidina puede ocasionar, resultan más eficaces las intervenciones comparadas.

Dado que la fuerza de las pruebas resultó variable, creemos la necesidad de seguir investigando en busca de nuevas medidas a través de ensayos clínicos de asignación aleatoria bien diseñados, con número suficiente de participantes y con una calidad adecuada de reporte, que cuenten con la presencia de un equipo interdisciplinar (médicos, odontólogos, enfermeros, etc.) así como herramientas consensuadas y validadas en los diagnósticos (escalas) y que analicen además de nuevos tratamientos para la mucositis, nuevas maneras de controlar el dolor cuando ésta no sea posible prevenirla incluyendo resultados basados en los pacientes.

Y para terminar, no hay que olvidar que la boca es realmente parte del cuerpo por lo que necesita de los mejores cuidados. La literatura existente afirma que una atención oral en estos casos es importante porque reduce la repercusión de la flora microbiana oral y limita así la infección oportunista. Las pruebas de que las intervenciones de atención oral pudieran ser beneficiosas para la prevención de la mucositis son débiles y están basadas en pocos ensayos y participantes. Hay que destacar un estudio encontrado en el que se comparaba un programa de atención oral rigurosa frente a un programa de atención oral sistemática no encontrándose diferencias significativas en cuanto a prevención. Los resultados sí que cambiaron por completo cuando en otro ensayo se comparó la higiene oral sistemática con ninguna intervención, dando como resultado beneficios a favor de la higiene oral sistemática.

Queda, no obstante, determinar cuál es el mejor procedimiento en la realización de la higiene oral de pacientes que necesariamente incluya tipo de higiene, con o sin tratamiento antiséptico, presentación, concentración y posología para así elaborar esquemas de actuación que orienten al profesional antes, durante y después del tratamiento antineoplásico a través de programas estandarizados.

Recomendaciones-Protocolo de cuidado oral

Todos los pacientes con riesgo de desarrollar mucositis deberían recibir un protocolo estándar de cuidado oral como componente continuo de su cuidado. El objetivo de este protocolo es conseguir y mantener una boca limpia y limitar las infecciones a través de la mucosa dañada. Esta información se basa en el nivel III de calidad de la evidencia (opinión de expertos).

Evaluación de la mucositis

Evaluar el estado de la boca diariamente. Aunque no existe evidencia para sugerir que una herramienta de evaluación es mejor que otras, podemos usar la escala de la mucositis de la OMS ya que se trata de una escala que dada su simplicidad, permite un manejo fácil y rápido lo que la hace poder ser utilizada por personal no entrenado.

Antes de iniciar el tratamiento

Las intervenciones que pueden ser beneficiosas antes del comienzo de la terapia incluyen:

- Tratamiento de la caries y enfermedad dental.
- Educación sobre la importancia de la higiene bucodental, como mantener la higiene oral y cómo desarrollar una rutina diaria de cuidado oral.

Durante y después del tratamiento

Higiene oral sistemática:

Cepillo dental

- Usar cepillo de cerdas blandas.
- Limpiar los dientes y encías después de cada comida y antes de acostarse.
- Enjuagar frecuentemente.
- Siempre que sea posible, será prioritario el cepillado excepto en los pacientes que muestren parámetros hematológicos alterados. En estos casos están recomendado los enjuagues bucales suaves o limpieza con stiks.
- Los cepillos de hisopo con esponja no sustituyen al cepillo de cerdas. Se desaconseja su uso rutinario ya que no limpian eficazmente las piezas.
- Los cepillos dentales eléctricos y ultrasónicos son aceptados si el paciente puede utilizarlos.

Enjuague bucal

- Puede utilizarse el agua, bicarbonato sódico y el suero fisiológico al 0,9%.
- Ha de ser suave y puede repetirse frecuentemente como sea necesario a temperatura ambiente o refrigerada para mantener el bienestar oral.
- Suero casero: coger 1 cucharadita de sal de mesa y añadir 1 litro de agua. Si la saliva está viscosa, puede agregar de 1-2 cucharaditas/litro de bicarbonato sódico. Mejora la lubricación oral y estimula a las glándulas salivares.
- No recomendado el uso repetido de enjuagues con agua oxigenada como profilaxis diaria sobre todo si existe mucositis debido al daño potencial de fibroblastos y queranocitos afectando al proceso de cicatrización.

- El uso de enjuague bucal con agua oxigenada al 3% diluida 1:1 con agua o salino fisiológico puede ser usado en la eliminación del detritus hemorrágico o costra. Solo usar 1 ó 2 días ya que podría retrasar la curación de las lesiones.

Pasta dental

- Se elige la que el paciente prefiera o tolere.
- Es recomendable el uso de flúor.
- Usar solución salina al 0,9% o agua si el dentífrico produce irritación.

Hilo dental

- Usar una vez al día según tolerancia.
- Técnica no traumática con modificaciones según sea necesario.

Dolor

- Antes de administrar el medicamento tópico, enjuagar la boca para retirar detritus y evitar así acumulación del producto a aplicar.
- Se recomienda la aplicación focalizada de fármacos anestésicos (toquecitos con bastoncillo) antes que la administración tópica oral amplia (enjuagues). Ésta última se empleará cuando el paciente requiera mayor alivio para el dolor.
- Productos como lidocaína viscosa al 2%, difenhidramina, fármacos recubridores como leche de magnesio, caolín con pectina en suspensión, mezclas de aluminio combinados con fármacos anestésicos tópicos pueden ofrecer alivio.
- Cuando las estrategias anestésicas tópicas ya no producen un alivio, debe administrarse analgésicos por vía sistémica. Son los opiáceos los que han mostrado mayor eficacia en el control del dolor.
- Quedan contraindicados los AINES. Afectan a la adhesión de plaquetas y dañan la mucosa gástrica, especialmente si existe trombocitopenia.

Prótesis dentales y aparatos ortodónticos

- Limpiar dos veces al día con un cepillo blando y enjuagar bien.
- Enjuagar en soluciones antimicrobianas cuando no están colocadas en la boca.
- Realizar procedimientos sistemáticos de higiene de la mucosa oral 3-4 veces al día con los aparatos orales fuera de la boca.
- Retirarlas mientras se duerme y durante períodos de dolor bucal considerable.
- Las prótesis dentales pueden utilizarse para retener medicamentos necesarios para la higiene bucal (por ej. Fármacos antimicóticos).
- Interrumpir el uso de aparatos desmontables hasta que cicatrice la mucositis.
- Retirar los aparatos ortodónticos (frenillos, alambres, retensores) antes del acondicionamiento.

Otras medidas de interés

- Mantener buena hidratación de mucosa oral y labios mediante una ingesta hídrica adecuada.
- Evitar estímulos dolorosos como comidas y bebidas muy calientes, picantes, ácidos, alcohol y tabaco.
- Proporcionar medidas de confort como lubricación de labios, anestésicos tópicos y analgésicos por vía oral.
- Inspeccionar regularmente la boca por el paciente y por profesionales sanitarios.

- Alertar de cualquier enrojecimiento, molestias o llagas en labios o cavidad bucal para que un profesional trate de inmediato dicha sintomatología y/o posible infección oral.

Otros aspectos de tratamiento a considerar

Además del uso de un protocolo de cuidado oral, las siguientes intervenciones pueden ofrecer algún beneficio. Debería señalarse que el apoyo para algunas de estas intervenciones está basado en evidencia limitada, ya que la mayoría de los estudios, a pesar de su correcto diseño, no siempre aportaron muestras lo suficientemente grandes como para detectar diferencias significativas, además de la falta de enmascaramiento o cegamiento por parte de los participantes y/o investigadores). Resulta evidente que con una mayor y mejor investigación dichos resultados pudieran cambiar y con ello también la calidad de las recomendaciones sugeridas.

- La frecuencia de la higiene bucal condiciona el estado de la boca.
- Un programa de higiene bucal severa (eliminación placa dental, caries, etc.) ofrece similares resultados que un programa de higiene bucal básica o sistemática (crema fluorada, cepillado dental etc.)
- La limpieza mecánica con stiks o cepillo dental resulta un método eficaz para reducir la placa bacteriana además de ser un método sencillo y barato.
- El cepillado dental con cepillo eléctrico es como mínimo tan eficaz como el cepillado manual. No hay evidencias de que cause más lesión a las encías y mucosas que el cepillado manual (Recomendación grado A)⁽³⁰⁾.
- Enjuagues con bencidamida 0,15% 15cc durante 2 minutos con una frecuencia de 4-8 veces/día antes y durante el tratamiento radioterápico hasta 2 semanas de haber finalizado la radioterapia podría mejorar la severidad de mucositis.
- Los efectos de la clorhexidina, povidona yodada y peróxido de hidrógeno no se muestran superior al agua y/o salino fisiológico.
- Povidona yodada y clorhexidina presentan peor tolerancia y mayores efectos secundarios en comparación con el agua y/o salino fisiológico. (Manchas dentales, alteración del gusto, riesgo de resistencias, etc.).
- La crioterapia oral (mover hielo picado en la boca) aplicada durante 60 minutos ofrece similares resultados que la aplicada durante 30 minutos. Puede ser un método efectivo y barato en la prevención de mucositis en pacientes que reciben bolos de 5-FU i.v. en infusión corta (5-20 minutos) durante 30 minutos y 5 minutos antes de su administración. No se ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes que reciben radioterapia ni tampoco se ha probado su eficacia en pacientes que reciben infusiones largas de 5FU.
- Queda contraindicado el uso de aciclovir de forma rutinaria como medida de prevención en pacientes que reciben quimioterapia.

- La analgesia controlada por el paciente requiere menor número de opioides/hora que la analgesia en infusión continua.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol. 1991; 9(3):449-452.
- 2) Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1994; 30(4):234-236.
- 3) Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2006; 37(11):1031-1035.
- 4) Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, Kunselman SJ, Iverson RK, Finck G, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis: Cancer. 1993; 72(7):2234-2238.
- 5) Prada A, Lozza L, Moglia D, Sala L, Chiesa F. Effects of benzydamine on radio-polychemotherapeutic mucositis of the oral cavity. International Journal of Tissue Reaction 1985; 7(3):237-239.
- 6) Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Curr Oncol Rep. 2002; 4(1):65-66.
- 7) Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. J Prosthet Dent. 1991; 66(3):361-369.
- 8) Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. Cancer 1996; 77(3): 522-525.
- 9) Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. Oncological Nursing Forum 1996; 23(6):921-927.
- 10) Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. Eur J Cancer Care (Engl). 2006; 15(5):431-439.
- 11) Rahn R Al, Bottcher HD, Reimer K, Fleischer W. PVP-iodine solution as a mucositis prophylaxis by radiotherapy. Deutsche Zeitschrift fur Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 1996; 20(3):137-139.
- 12) Vokurka S, Bystricka E, Koza V, Scudlova J, Pavlicova V, Valentova D, et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT--results of a randomized multicentre study. Supportive Care in Cancer 2005; 13(7):554-558.
- 13) Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A preliminary study. Supportive Care in Cancer 2003; 11(4):242-8.
- 14) Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. The effect of

- topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. J Contemp Dent Pract. 2008; 9(3):40-47.
- 15) Su C, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera (AV) versus placebo to prevent radiation (RT)-related mucositis in patients with head and neck (HN) neoplasms. International Journal of Radiation, Oncology, Biology and Physics 2004; 60(1):171-177.
 - 16) Porta C, Moroni M, Nastasi G. Alopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis. Am J Clin Oncol. 1994; 17(3):246-7.
 - 17) Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. Acta Oncologica 1990; 29(2):171-173.
 - 18) McAleese JJ, Bishop KM, A'Hern R, Henk JM. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. Br J Radiol. 2006; 79(943):608-611.
 - 19) Masucci G, Broman P, Kelly C, Lindahl S, Malmberg L, Reizenstein J, et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy: a multicenter open randomized phase III study. Med Oncol. 2005; 22(3):247-256.
 - 20) Schneider SB, Nishimura RD, Zimmerman RP, Tran L, Shiplacoff J, Tormey M, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF) and its potential use in the reduction of radiation-induced oropharyngeal mucositis: an interim look at a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cytokines Cell Mol Ther. 1999; 5(3):175-180.
 - 21) Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. British Journal of Cancer 1994; 70(4):732-735.
 - 22) Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, Gulavita S, Sloan JA, Earle J, et al. A randomized trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. Cancer 1997 ; 79(1):2193-2199.
 - 23) Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. Cancer. 2003; 97(4):1137.
 - 24) Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1994; 30B (2):93-97.
 - 25) Trotti A, Garden A, Warde P, Symonds P, Langer C, Redman R, et al. A multinational, randomized phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics 2004; 58(3):674-681.
 - 26) Shieh SH, Wang ST, Tsai ST, Tseng CC. Mouth care for nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. Oral Oncology 1997; 33(1):36-41.
 - 27) Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. [Acceso 15 Mayo 2008]. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 - 28) Porta C, Moroni M, Nastasi G, Montecucco CM, Caporali R, Notario A. Allopurinol mouthwashes can reduce oral mucositis in chemotherapy-treated patients. Annals of Oncology 1994; 5(Suppl 8):208.

- 29) Hejna M, Köstler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Sheithauer W, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cancer* 2001; 37(16):1971-1975
- 30) Robinson PG, Deacon SA, Deery C, Heanue M, Walmsley AD, Worthington HV, et al. Cepillado manual versus cepillado eléctrico para la salud oral (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. [Acceso 6 septiembre 2008]. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 31) Cerchiatti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 65(5):1330-1337.
- 32) Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36(7):611-616.
- 33) Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 22(4):339-344.
- 34) Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2000; 46(3):535-539.
- 35) Fdez Alarcón JM, Alfaro Gutierrez J, Alvarez Silván AM, Cabello Laureano R, Cabrera Roldán P, Cataño Espino MC, et al. Actualización en oncología pediátrica (IV). XV Jornadas internacionales. Edit. Los Palacios S.A. Junta de Andalucía 2006.
- 36) Corrales Baz E. Crioterapia: Un Método Sencillo y Económico en la Prevención de la Mucositis relacionada con la Quimioterapia. *Enferm Clin.* 2006;16(2):103-4
- 37) Toral Peña JC. Complicaciones debidas al Tratamiento Oncológico que afectan a la Nutrición. Gómez Candela C, Sastre Gallego A. En: *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico*. 2ª ed. Madrid: You & Us; 2004. p.183-196
- 38) Morán Bueno T, Abad Esteve A. Otras complicaciones Digestivas: Estreñimiento, Oclusión, Diarrea y Mucositis. Camps Herrero C, Carulla Torrent J, Casas Fdez. De Tejerina AM, González Barón M, Sanz Ortiz J, Valentín V. En: *Manual Seom de Cuidados Continuos*. Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: Dispublic S.L, 2004. p. 147-157
- 39) Sabater Recolons M.M., Rodríguez de Rivera Campillo M.E., López López J., Chimenos Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico: Pauta de actuación odontológica. *Av Odontoestomatol.* 2006; 22(6):335-342. [Acceso 15 septiembre 2008]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852006000600005&lng=es&nrm=iso.
- 40) McGuire DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash. *Cancer Pract* 2002; 10:179-191.
- 41) Fernández Romero F, Martínez Ques AA. La utilización de antisépticos en la higiene bucal de pacientes intubados conforme a la evidencia. *Evidentia* 2006 sep-oct; 3(11). [Acceso julio 2008]. Disponible en: http://www.index-f.com/evidentia/n11/252_articulo.
- 42) Gálvez Toro A. Enfermería basada en la evidencia. Cómo incorporar la investigación a la práctica de los cuidados. Fundación Index: Granada 2007.

[Acceso 12 septiembre 2008]. Disponible en:

http://www.index-f.com/evidentia/clasif_evidencias.php

- 43) Lupiáñez Pérez Y. Toxicidad de mucosas en pacientes sometidos con radioterapia. Prevención y tratamiento I: Mucositis oral. Enfermería docente 2006; 84: 21-23.
- 44) Palacio Vázquez I, Velasco González, MT, González Sánchez N, Jiménez Lacave A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la mucositis por quimioterapia. Medicine 2001; 08(58):3131-3134.
- 45) Aranzamendi Solabarrieta M, Marhuende Villanueva S. Cuidados de la mucositis: Pacientes con quimioterapia. Revista Rol de Enfermería 2002; 25(5):69-74.
- 46) Molina Villaverde R, Martín Valadés JI, Navarro Expósito F, Alvarez-Mon Soto M. Protocolo terapéutico de la mucositis en el paciente oncológico. Medicine 2005; 9(27):1788-1791.
- 47) Puchades Simó, Zorrilla Ayllón A, Holgado Cano I, Cortón Tarazona EF, Muñoz Izquierdo A: El cuidado de la mucositis en pacientes oncológicos: una propuesta de guía de cuidados. Invest & Cuid. 2003 may-ago. 1(1):22-27.

ISSN 1695-6141

© COPYRIGHT Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia