

PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL SECUNDARIA A TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS EN ADULTOS CON CÁNCER: REVISIÓN SISTEMÁTICA

¹Johanna Alejandra Otero Wandurraga, ²Harold Torres Pinzón, ³Ana María Pedraza Flechas, ³Abel Ernesto González Vélez.

¹Odontóloga U. Santo Tomás, Especialista en Epidemiología U. El Bosque, Epidemióloga Observatorio de Salud Pública de Santander, Bucaramanga (Colombia).

²Odontólogo U. Santo Tomás, Especialista en Epidemiología U. El Bosque, Bogotá (Colombia).

³Médico, Especialista en Epidemiología U. El Bosque. Candidato a Magíster en Salud Pública Escuela Nacional de Sanidad, Instituto Carlos III, Madrid (España).

Autor responsable de correspondencia: Johanna Alejandra Otero W.
Correo electrónico: jaoterow@gmail.com

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad clínica de intervenciones preventivas sistémicas o tópicas para la mucositis oral secundaria a tratamientos antineoplásicos en adultos con cáncer.

Materiales y métodos: Se realizaron búsquedas en Cochrane, MEDLINE, LILACS y SCIELO. Fueron seleccionados ensayos clínicos controlados aleatorizados. Las medidas preventivas debían ser iniciadas el mismo día del inicio del tratamiento antineoplásico. Se incluyeron límites de tiempo en la búsqueda. Inicialmente se revisaron título y resumen de todos los estudios resultantes de la búsqueda y posteriormente en texto completo, la extracción de resultados se realizó por duplicado y las diferencias fueron resueltas por discusión. Se hizo un metanálisis con los estudios que fueron comparables en los programas EPIDAT y REVMAN 5.

Resultados: Cuarenta y seis estudios fueron elegibles de los cuales se excluyeron 24. Se evaluaron 15 intervenciones preventivas, de ellas, nueve presentaron algún beneficio, tres intervenciones se presentaron en más de un estudio y fueron comparables para la realización de metanálisis: el amifostine, láser He/Ne y zinc. El zinc fue el único que mostró beneficio; el riesgo de desarrollar mucositis grado 2 en los pacientes que recibieron zinc fue 20% menor que en el grupo control y 73% menor para desarrollar mucositis grado 3.

Conclusiones: La administración del zinc, la miel y el sucralfate han mostrado algún beneficio en la prevención o la reducción de la severidad de la mucositis asociada con el tratamiento del cáncer. La calidad y el tamaño de la muestra de estos estudios no son suficientes para recomendar estas intervenciones específicas. [Otero JA, Torres H, Pedraza AM, González AE. Prevención de la mucositis oral secundaria a tratamientos oncológicos en adultos con cáncer: revisión sistemática. Ustasalud 2011; 10: 11 - 28]

Palabras clave: Mucositis, Neoplasmas, Ensayos clínicos aleatorizados, Estomatitis, Sucralfate.

PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN CANCER PATIENTS WITH ANTINEOPLASIC TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of interventions for the prevention of oral mucositis in cancer patients antineoplastic treated.

Methods: The Cochrane Oral Health Group Trials Register, MEDLINE LILACS y SCIELO were searched. Randomized clinical trials were selected. The preventive measures must have been begun the first day of the antineoplastic treatment. Only were include the studies publish in the last 10 years. Review the title and abstract of each result of the search and extracted the outcome measures and results in duplicate. Meta-analysis was performed when two or more studies use the same intervention and was comparable. The statistical analysis was made by EPIDAT y RevMan 5.

Results: Forty six studies were eligible, 24 were excluded. Fifteen interventions were evaluated, of the included interventions in this study nine showed evidence of some benefit for either preventing or reducing the severity of mucositis, three interventions were present in more than one study and comparable for performing meta-analysis: amifostine, laser He/Ne y zinc. The meta-analysis of zinc was the only one that showed beneficial effect in preventing moderate and severe mucositis.

Conclusions: Especially administration of zinc, honey and sucralfate had showed some benefit at preventing or reducing the severity of mucositis associated with cancer treatment. Nevertheless the quality and the sample size of these studies are not enough for recommend and specific intervention instead of another.

Key words: Mucositis, Neoplasms head and neck, Randomized controlled trials, Stomatitis, Sucralfate.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia y la radioterapia, son tratamientos con efectos citotóxicos que atacan tejidos anormales y normales con alta tasa de recambio como los de la mucosa oral, el epitelio del tracto gastrointestinal y la médula ósea.^{1,2}

Las complicaciones orales más frecuentes asociadas al tratamiento del cáncer son: estomatitis, infección, sangrado, mucositis, dolor, pérdida de la función y xerostomía.³⁻⁵ La limitación más importante producida por la mucositis oral es el dolor.⁶ Se ha estimado que la mucositis oral secundaria a quimioterapia es menor que la mucositis secundaria a radioterapia, su incidencia varía de acuerdo con las dosis de administración.^{4,7,8}

La mucositis oral se divide en cuatro fases: inflamatoria vascular, epitelial, ulcerativa microbiológica y de remisión. La fase inicial se caracteriza por liberación de IL 1 y TNF, la fase epitelial produce liberación de agentes citotóxicos, con pérdida de las barreras de defensa la fase ulcerativa y por último en la fase de remisión hay una nueva proliferación celular y recuperación inmunológica.⁹

Las recomendaciones actuales presentan pruebas débiles y poco fiables de sus beneficios. Esta revisión sistemática de la literatura con metanálisis, tiene por objetivo sugerir cuál es la intervención más efectiva para la prevención de la mucositis oral en adultos con tumores malignos localizados en cabeza y cuello que requieren tratamiento de quimioterapia, radioterapia o ambas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios para la selección de los estudios de esta revisión

Tipo de estudios: Ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen medidas preventivas de la mucositis oral secundaria.

Tipo de participantes: Estudios donde los participantes fueran adultos con mucositis oral aguda secundaria a tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas con cáncer de cabeza y cuello.

Tipo de intervención: Manejo preventivo sistémico o local para la mucositis oral secundaria, iniciado el mismo día de tratamiento de quimioterapia, radioterapia o ambas a adultos con cáncer de cabeza y cuello.

Tipo de medidas de resultado: Desenlace primario: Tasa de curación de la mucositis oral se evaluó de

acuerdo con la incidencia de mucositis grado 3 o mayor según los criterios RTOG. *Desenlace secundario:* Media del grado de mucositis al finalizar el tratamiento de radioterapia, quimioterapia o ambas.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Bases de datos: Por medio de términos controlados se hizo una búsqueda sistemática electrónica en las siguientes bases de datos:

- *Pub Med/MEDLINE:* Base de datos de literatura biomédica internacional de la Biblioteca CENTRAL: Registro central de ensayos clínicos controlados del grupo Cochrane de la biblioteca nacional médica de los Estados Unidos.
- *LILACS:* Literatura Latinoamericana y del Caribe en ciencias de la salud.
- *SCIELO:* Biblioteca Científica Electrónica en Línea.

El periodo de búsqueda incluyó las publicaciones de la literatura científica de los últimos 10 años.

Términos de búsqueda: Este trabajo contó con una revisión inicial de literatura publicada y a partir de las palabras clave se definieron los términos generales de búsqueda, a continuación se definieron los términos secundarios de búsqueda a partir de los objetivos planteados para la revisión sistemática, cada término se buscó en el Thesaurus de PubMed para los MeSH (Medical SubHeading) y en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) para LILACS y SCIELO. Se realizaron combinaciones de los términos que describen el tema central de investigación, y los términos restantes que muestran los tópicos específicos a analizar (Tabla 1).

Métodos de la revisión

Captura de artículos: Una vez obtenidas las referencias mediante las estrategias de búsqueda propuestas, se utilizó el software JabRef Reference Manager versión 2.4.2 para depurar la base de datos e identificar las citas duplicadas; se evaluaron de forma pareada los títulos y resúmenes para seleccionar los artículos que cumplieron los criterios de inclusión. A continuación se obtuvieron los textos completos de las citas potencialmente útiles para determinar si cumplían o no con estos criterios.

Tabla 1. Términos y resultados de búsqueda en las bases de datos.

Pub Med/MEDLINE	No. de artículos
#1. "Mucositis" [MeSH]	4.790
#2. "Stomatitis" [MeSH]	18.770
#3. "head and neck neoplasms" [MeSH]	1.097.286
#4. "neoplasms" [MeSH]	2.062.035
#5. "Randomized controlled trial" [MeSH]	324.846
#6. "Randomized controlled trial as topic" [MeSH]	8.709
#7. #1 OR #2	22.359
#8. #3 OR #4	2.062.035
#9. #5 OR #6	324.846
#11. #7 AND #8 AND #9	705
#12. Search (#7 AND #8 AND #9) Limits: published in the last 10 years	389
CENTRAL	
#1. Neoplasms [MeSH]	33.274
#2. Head and Neck Neoplasms [MeSH]	1.516
#3. Stomatitis [MeSH]	1.143
#4. Mucositis [MeSH]	944
#5. #1 OR #2	33.274
#6. #3 OR #4	1.806
#7. #5 AND #6	781
#8. #7, from 1999 to 2009	348
LILACS	
Mucositis OR Stomatitis and Neoplasms OR Head and Neck Neoplasms	45
SCIELO	
Mucositis OR Stomatitis and Neoplasms OR Head and Neck Neoplasms	45

Fecha de búsqueda: Abril 16 de 2009.

Al menos dos revisores evaluaron la calidad de los estudios por medio de las recomendaciones del Manual del Revisor Cochrane versión 4.1.6 mediante los siguientes criterios: ocultamiento de la asignación del tratamiento, cegamiento de los pacientes, proveedores y evaluadores de los resultados, información sobre los motivos

de retiro por grupos de intervención y porcentaje de retiros.

Evaluación de la validez: la validez de los estudios fue evaluada por los criterios propuestos por Cochrane, para esta revisión se tuvieron en cuenta los tres primeros criterios sin incluir el porcentaje de retiros (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios individuales para evaluación de calidad de los estudios.

Criterios	Valores
Ocultamiento de la asignación del tratamiento	A: Adecuado B: Poco claro C: Inadecuado D: No se usó ocultación
Cegamiento de los pacientes proveedores y evaluadores	Cumple No cumple Inadecuado
Motivos de retiro	Se describen No se describen

Fuente: Manual de Revisores Cochrane.

Se consideró el riesgo de sesgo en cada ensayo. Bajo riesgo, si había ocultación adecuada de la asignación, pacientes, proveedores y evaluación cegados e información sobre el motivo de los retiros. Moderado riesgo, de sesgo si se cumplía de forma poco clara y/o inadecuada con uno o más de los anteriores criterios y alto riesgo, cuando no se cumplía con uno o más de los criterios.

Síntesis de datos

Se extrajeron por separado los datos de los estudios seleccionados por medio de una tabla diseñada para tal fin. Ésta incluyó variables relacionadas con el país de realización del ensayo, tiempo de seguimiento de los participantes, número total de participantes, características clínicas de éstos, tipo de radioterapia y/o quimioterapia recibida, intervención de prevención comparada y característica de las medidas de resultado.

Se realizó metanálisis solamente con aquellos estudios que compararon las mismas estrategias de prevención y permitieron igualar sus medidas de resultado. Se realizó test de heterogeneidad de Cochrane y se cuantificó con el estadístico I^2 . En el caso de estudios homogéneos se utilizó el modelo de efectos fijos, mientras en estudios heterogéneos se prefirió el modelo de efectos aleatorios. El análisis estadístico se ejecutó por medio de los programas RevMan 5 y Epidat 3.1.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Características de los ensayos: se obtuvieron 489 citas como resultado de la estrategia de búsqueda descrita para las cuatro bases de datos señaladas: 46 y 44 estudios que cumplían con los criterios de selección de los artículos. Se revisaron en texto completo los estudios seleccionados por títulos y resúmenes, incluyéndose 22 ensayos (Tabla 3)

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión.

Estudio	Antonadou 2002
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Grecia. Pacientes, proveedores y evaluadores no cegados. Se describen los motivos de las pérdidas, 10%. Seguimiento entre enero 1997 y enero 1998. N = 50
Participantes	Adultos con carcinoma escamocelular de la cabeza y el cuello \geq T2N0M0, sin metástasis
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia convencional con rayos gamma de ^{60}Co , dosis total entre 60 y 74Gy/6-7,5 semana. Quimioterapia con carboplatino a dosis de 90mg/m ² /semana antes de la radioterapia
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioquimioterapia + Amifostine Grupo control: Radioquimioterapia sola. Amifostine 300mg/m ² /día IV 15-30 min antes de la radioterapia
Resultados	Incidencia de mucositis aguda \geq grado 3 a la 7 ^o semana de radioquimioterapia. Evaluación por medio de la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	C – Alto riesgo de sesgo
Estudio	Bourhis 2000
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Francia. Pacientes, proveedores y evaluadores no cegados. Se describen los motivos de las pérdidas, 7,7%. Seguimiento entre mayo 1996 y febrero 1998. N = 26
Participantes	Adultos con carcinoma escamocelular de orofaringe, cavidad oral, hipofaringe o laringe, y en todos los casos con estadio IV no metastásico (UICC)
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia fraccionada acelerada con rayos gamma ^{60}Co 1,25 MeV unidades. Dosis total de 64Gy en 3,5 semanas
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + Amifostine Grupo control: Radioterapia. Amifostine 300mg/m ² /día IV 15-30 min antes de la radioterapia
Resultados	Duración media e incidencia de mucositis aguda \geq grado 3 por medio de las escalas de la Organización Mundial de la Salud y del Radiation Therapy Oncology Group durante 3,5 semanas de radioterapia.
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	C – Alto riesgo de sesgo

Estudio	Brizel 2000
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, multicéntrico. Pacientes, proveedores y evaluadores no cegados. Se describen los motivos de las pérdidas, 22,8%. Seguimiento entre octubre 1995 y octubre de 1997. N = 315
Participantes	Adultos con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello. 84% de los pacientes con estadio mayor o igual a T2
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia fraccionada estándar, dosis total: 50-70Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + Amifostine Grupo control: Radioterapia sola. Amifostine 200mg/m ² /d IV 15-30 min. antes de la radioterapia
Resultados	Incidencia de mucositis aguda (90 días) ≥ grado 3 evaluada semanalmente por medio de la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	C – Alto riesgo de sesgo
Estudio	Buentzel 2006
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, multicéntrico. Pacientes, proveedores y evaluadores cegados. Se describen los motivos de las pérdidas, 22,7%. Seguimiento entre octubre 1996 y noviembre de 2000. N = 132
Participantes	Adultos con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello. 90% de los participantes con estadio T2 o mayor
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia fraccionada estándar, dosis total 60-70Gy/6-7 semana. Los días 1 a 5 y 21 a 25 quimioterapia con carboplatino 70mg/m ² IV 30 min. después del amifostine
Intervenciones	Grupo de estudio: Carboplatino + radioterapia + Amifostine Grupo control: Carboplatino + Radioterapia + placebo Días 1-5 y 21-25: Amifostine 300mg/m ² /IV Días 6-20 y 26-30/35: Amifostine 200mg/m ² IV
Resultados	Incidencia de mucositis aguda (90 días) ≥ grado 3 evaluada semanalmente por medio de la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	A – Bajo riesgo de sesgo
Estudio	Ertekin 2004
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Turquía. Pacientes y proveedores cegados. Se describen los motivos de las pérdidas, 10%. Seguimiento entre mayo 2001 y mayo 2002. N = 30
Participantes	Adultos con cáncer de cabeza y cuello, 3 participantes en cada brazo recibieron quimioterapia concurrente
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia convencional fraccionada con telecobalto, dosis: 2 Gy/fracción, 5 fracciones/semana/4-7semanas, dosis media total: 64 Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + Zinc Grupo control: radioterapia + placebo Zinc cápsulas 50mg tres veces al día desde el inicio de la RT hasta 6 semanas después de la radioterapia
Resultados	Evaluación del grado de mucositis oral semanalmente por medio de la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	A – Bajo riesgo de sesgo

Estudio		Lin 2006
Métodos		Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Taiwán. Pacientes, proveedores y evaluadores cegados. Se describen los motivos de las perdidas, 3%. Seguimiento entre julio de 2003 y agosto 2004. N = 100
Participantes		Adultos con cáncer de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia - radioterapia		Radioterapia fraccionada de 1,8 a 2 Gy/fracción, 5 veces/semana/7-8 semana. Dosis media total: 66-68Gy
Intervenciones		Grupo de estudio: Radioterapia + Zinc Grupo control: Radioterapia + placebo. Zinc capsulas 25mg tres veces al día desde el inicio hasta el último día de la radioterapia
Resultados		Evaluación del grado de mucositis oral semanalmente por medio de la escala del Grupo Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación		A – Adecuada
Calidad		A – Bajo riesgo de sesgo
Estudio		Bensadoun 1999
Métodos		Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Francia. Pacientes y evaluadores cegados. No se presentaron perdidas. Seguimiento entre septiembre de 1994 y marzo de 1998. N = 30
Participantes		Carcinoma de hipofaringe, orofaringe y cavidad oral
Régimen quimioterapia - radioterapia		Radioterapia externa de 60Co o acelerador lineal de fotones, mayor o igual a 65 Gy
Intervenciones		Grupo de estudio: Radioterapia + láser de baja energía He-Ne Grupo control: Radioterapia + placebo. Láser He-Ne diariamente 5 días/semana/7 semana de radioterapia a una dosis de 2 J/cm ²
Resultados		Grado medio de mucositis durante la radioterapia. Valoración semanal por 7 semanas por medio de la escala estandarizada de la Organización Mundial de la Salud
Ocultación		A – Adecuada
Calidad		A – Bajo riesgo de sesgo
Estudio		Arun Maiya 2006
Métodos		Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en India. Evaluadores cegados. No se presentaron pérdidas. Seguimiento entre junio de 2003y junio de 2004. N = 50
Participantes		Carcinoma en cavidad oral estadios II a IV
Régimen quimioterapia - radioterapia		Radioterapia fraccionada, dosis total 66Gy en seis semanas
Intervenciones		Grupo de estudio: Radioterapia + láser de baja energía He-Ne + analgésicos orales Grupo control: Radioterapia + analgésicos orales + anestésicos locales (solución salina 0,9% + povidona) Láser He-Ne diariamente 5 días/semana/6 semanas de radioterapia a dosis de 1,8 J/cm ² .
Resultados		Valoración del grado de mucositis por medio de la escala estandarizada de la Organización Mundial de la Salud
Ocultación		A – Adecuada
Calidad		C – Alto riesgo de Sesgo

Estudio	Vacha 2003
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Alemania. Pacientes, proveedores y evaluadores no cegados. Se describen los motivos de las pérdidas, 10,7%. Seguimiento entre septiembre 2006 y febrero 2009. N = 56
Participantes	Tumor maligno de laringe, orofaringe e hipofaringe
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia fraccionada convencional. Carboplatin 70 mg/m ² IV
Intervenciones	Grupo de estudio: Carboplatino + radioterapia fraccionada estándar + Amifostine 250mg/m ² /día IV Grupo de control: Carboplatino + radioterapia fraccionada estándar
Resultados	Incidencia de mucositis de cualquier grado mediante la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	C – Alto riesgo de sesgo
Estudio	Motallebnejad 2008
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, pareado por edad, sexo, localización primaria tumoral y dosis de radioterapia. Desarrollado en Irán. Evaluadores cegados. Se describen los motivos de las pérdidas, 10%. Seguimiento entre marzo 2003 y agosto 2004. N = 40
Participantes	Tumores malignos de nasofaringe, cavidad oral, glándulas salivales, hipofaringe y amígdalas.
Régimen quimioterapia - radioterapia	Radioterapia 1,8 - 2Gy/día, cinco días por semana. Dosis total: 50 - 60Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: 20 ml de miel pura natural 15 minutos antes de la radioterapia, 15 minutos después y 6 horas después de la radioterapia. Grupo control: Enjuague de solución salina normal (20 ml al 0,09%) antes y después de cada sesión de radioterapia
Resultados	Valoración del grado de mucositis mediante Oral Mucositis Assessment Scale al inicio del tratamiento y semanalmente
Ocultación	B – Poco claro
Calidad	B – Moderado riesgo de sesgo
Estudio	Biswal 2003
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Malasia. Pacientes, proveedores y evaluadores no cegados. No se presentaron pérdidas. Seguimiento entre noviembre 2000 y octubre 2001. N = 40
Participantes	Pacientes con tumores de la cabeza y el cuello
Régimen quimioterapia - radioterapia	Radioterapia 1,8 - 2Gy/día, cinco días por semana. Dosis total: 50 - 60Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + miel Grupo control: Radioterapia solamente Miel, buches y posterior deglución de 20 ml antes, inmediatamente después y a las seis horas de todos los cursos de radioterapia
Resultados	Cualquier grado de mucositis, mucositis 3/4, grado medio de mucositis, media del inicio de mucositis (semanas) y media de la duración total de mucositis (días) valorada semanalmente mediante la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuado
Calidad	C – Alto riesgo de sesgo

Estudio	Stokman 2003
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Holanda. Pacientes, proveedores y evaluadores cegados. Se describieron los motivos de las pérdidas, 10%. Seguimiento entre enero de 1994 y febrero de 1997. N = 65
Participantes	Pacientes con tumor maligno de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia - radioterapia	Radioterapia fraccionada con acelerador lineal de 4-6 MV a una dosis de 2 Gy/fracción, cinco fracciones/semana. Dosis total 50 Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + Lozenges Grupo control: Radioterapia + placebo Lozenges 1g cuatro veces al día (Polimixina E 2mg, Tobramicina 1,8mg y Anfotericina B 10mg)
Resultados	Incidencia de mucositis grado 3 y 4 medida en dos oportunidades semanalmente y promediadas por medio de la escala estandarizada de la Organización Mundial de la Salud.
Ocultación	A – Adecuado
Calidad	A – Bajo riesgo de sesgo
Estudio	El-Sayed 2002
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Canadá. Pacientes y proveedores cegados. Se describieron los motivos de las pérdidas, 3,6%. Seguimiento entre septiembre de 1997 y septiembre de 1999. N = 138
Participantes	Pacientes con carcinoma en cavidad oral, faringe o laringe
Régimen quimioterapia - radioterapia	7% de los pacientes en el grupo de estudio recibieron una dosis total de radioterapia menor o igual a 55Gy, mientras que 10% del grupo control recibió dicha dosis
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + BCoG Lozenge Grupo control: Radioterapia + placebo. BCoG Lozenge (Bacitracina 6mg, Clotrimazol 10mg y Gentamicina 4mg)
Resultados	Tiempo desde el inicio de radioterapia hasta el desarrollo de mucositis grado 2 o 3 (ulceración/pseudomembranas) mediante Oral Mucositis Assessment Scale
Ocultación	A – Adecuado
Calidad	A – Bajo riesgo de sesgo
Estudio	Etiz 2000
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Turquía. Pacientes y proveedores cegados. No se presentaron pérdidas. Seguimiento entre diciembre de 1996 y diciembre de 1997. N = 44
Participantes	Pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia - radioterapia	Radioterapia fraccionada, dosis total 60 a 70 Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia fraccionada + Sucralfate Grupo control: Radioterapia fraccionada + placebo Sucralfate suspensión oral 6 g diarios desde el inicio hasta el final de la radioterapia
Resultados	Mediana del grado de mucositis oral por medio de la escala Van der Schueren
Ocultación	A – Adecuado
Calidad	A – Bajo riesgo de sesgo

Estudio	Cengiz 1999
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Turquía. Pacientes y proveedores cegados. No se presentaron pérdidas. N = 28
Participantes	Pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia - radioterapia	Radioterapia fraccionada convencional mediante acelerador lineal 6-MV o teleterapia 60Co. Dosis total: 40 - 70 Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia fraccionada convencional + Sucralfate. Grupo control: Radioterapia fraccionada convencional + placebo. Sucralfate suspensión enjuague bucal 4 dosis diarias antes de las comidas y al acostarse desde el inicio hasta el final de la radioterapia
Resultados	Evaluación del grado de mucositis oral dos veces por semana por medio de la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuado
Calidad	A – Bajo riesgo de sesgo
Estudio	Cerchiatti 2006
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, desarrollado en Argentina. Pacientes y proveedores cegados. Se describen los motivos de las pérdidas. N = 32
Participantes	Pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia – radioterapia	Cisplatino 10mg/m ² los días 1° y 21°, 5 FU 1000mg/m ² del 1° al 5° día y del 21° al 25° día. Los días 35°, 42°, 49° y 56° cisplatino 30mg/m ² seguido de 5 FU 300mg/m ² . Radioterapia fraccionada iniciada el día 28° por cinco semanas. Dosis total 70Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + quimioterapia + L-Alanyl-L-Glutamina. Grupo control: Radioterapia + quimioterapia + placebo. L-Alanyl-L-Glutamina 0,4 g/Kg IV
Resultados	Media de las tres puntuaciones más altas de mucositis medida a través de la escala Objective Mucositis Score y el grado más alto de mucositis según la escala de la Organización Mundial de la Salud
Ocultación	B – Poco clara
Calidad	B – Moderado riesgo de sesgo
Estudio	Madan 2008
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos, pareado por edad, sexo, estadio y localización tumoral. Desarrollado en India. Pacientes y proveedores cegados. No se describen los motivos de las pérdidas, éstas fueron el 10%. Seguimiento de junio de 2003 a enero de 2004. N = 80
Participantes	Pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello estadios III y IV
Régimen quimioterapia - radioterapia	Radioterapia fraccionada dosis total 60Gy en seis semanas
Intervenciones	Grupo de estudio 1: Radioterapia + clorhexidina 0,12%. Grupo de estudio 2: Radioterapia + yodopovidona 1%. Grupo de estudio 3: radioterapia más sal/bicarbonato de sodio. Grupo control: Radioterapia + placebo. Cada solución fue administrada en enjuague bucal 10 ml dos veces al día.
Resultados	Media del grado de mucositis, medida semanalmente por seis semanas mediante la escala de la Organización Mundial de la Salud
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	C – Alto riesgo de sesgo

Estudio		Putwatana 2009
Métodos		Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos. Desarrollado en Tailandia. Sólo los evaluadores fueron cegados. No se presentaron pérdidas. N = 60
Participantes		Pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello quienes recibieron radioterapia con o sin otro tratamiento
Régimen quimioterapia – radioterapia		Radioterapia fraccionada 5 días a la semana hasta completar una dosis total de 60Gy
Intervenciones		Grupo de estudio: Radioterapia + glicerina payayor. Grupo control: radioterapia + Benzydamina. Glicerina payayor 2 gotas sobre las lesiones de mucositis 3 a 5 veces al día. Benzydamina enjuague bucal 15 ml tres veces al día
Resultados		Tiempo medio en semanas de aparición de mucositis. Duración de mucositis oral. Media de severidad del grado de mucositis mediante la escala de la Organización Mundial de la Salud
Ocultación		B – Poco claro
Calidad		C – Alto riesgo de sesgo
Estudio		Huang 2000
Métodos		Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos. Desarrollado en Taiwán. De julio de 1997 a junio de 1998. Sólo los pacientes fueron cegados. No se presentaron pérdidas. N = 17
Participantes		Pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia – radioterapia		Radioterapia fraccionada 5 días a la semana hasta completar una dosis total de 45Gy.
Intervenciones		Grupo de estudio: Radioterapia + Glutamina. Grupo control: Radioterapia + placebo. Glutamina 2g en 30ml de solución salina administrado como enjuague bucal antes de las comidas y al acostarse
Resultados		Media del grado de mucositis a lo largo de la radioterapia medida a través de la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación		B – Poco claro
Calidad		C – Alto riesgo de sesgo
Estudio		Veness 2006
Métodos		Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos. Desarrollado en Australia. De 1999 a 2002. Pacientes, proveedores y evaluadores cegados. No se describen pérdidas. N = 83
Participantes		Pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia – radioterapia		Radioterapia fraccionada dosis media 63,8Gy en el grupo de estudio y 62,2Gy en el grupo control. Quimioterapia concomitante: 16 pacientes en el grupo de estudio y 15 en el grupo control
Intervenciones		Grupo de estudio: Radioterapia + Misoprostol. Grupo control: Radioterapia + placebo. Misoprostol tabletas de 200 microgramos disueltos en 15 ml de agua administrado diariamente como enjuague bucal y deglución posterior dos horas antes de la radioterapia
Resultados		Incidencia de mucositis grado 2 y 3 medida mediante la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación		A – Adecuada
Calidad		C – Alto riesgo de sesgo

Estudio	Kin-Fong 2006
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos. Estudio piloto. Estratificado por cáncer nasofaríngeo y de otras localizaciones en cabeza y cuello. Desarrollado en China. Pacientes, proveedores y evaluadores cegados. No se presentaron pérdidas. N = 14
Participantes	Pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia fraccionada 5 veces por semana a dosis total entre 66 y 68Gy en 7 semanas
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia + clorhexidina. Grupo control: Radioterapia más Benzzydamine. Tanto la clorhexidina como el benzydamine fueron administrados en forma de enjuagues bucales en la mañana y al acostarse desde el primer día de radioterapia hasta dos semanas posterior a su culminación.
Resultados	Incidencia y severidad de la mucositis medida mediante la escala de la Organización Mundial de la Salud. Intensidad del dolor y disfagia
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	A – Bajo riesgo de sesgo
Estudio	Wu 2007
Métodos	Ensayo clínico controlado aleatorizado, grupos paralelos. Desarrollado en China. No se realizó cegamiento. No se presentaron pérdidas. De febrero de 2002 a febrero de 2006. N = 60
Participantes	Pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello
Régimen quimioterapia – radioterapia	Radioterapia fraccionada convencional con media de dosis total de 60Gy
Intervenciones	Grupo de estudio: Radioterapia más QRLYD. Grupo control: Radioterapia más solución de Dobell's. QRLYD (Flos Lonicerae 15 g, Rhizoma Belamcandae 15 g, Lasiosphaera seu Calvatia 9g, Radix Astragali 30g, Radix Glehniae 30g, Radix Ophiopogonis 30g, Radix Trichosanthes 15g, Radix Scrophulariae 15g, Rhizoma Ligusticum wallichii 15g, Herba Agrimoniae 20g, Rhizoma Imperatae 9g, y Radix Glycyrrhizae 10g). Doscientos ml vía oral día a lo largo de la radioterapia. Solución de Dobell's enjuague bucal y posterior deglución 5 a 8 veces al día durante el esquema de radioterapia
Resultados	Grado de mucositis al terminar el tratamiento mediante la escala del Radiation Therapy Oncology Group
Ocultación	A – Adecuada
Calidad	C – Alto riesgo de sesgo

De los 46 ensayos elegibles, 13 no se obtuvieron en texto completo y 11 fueron excluidos por las siguientes razones:

- Inicio de la intervención antes del primer día de quimioterapia, radioterapia o ambas (cinco ensayos: Dörr 2007, Epstein 2002, Grötz 2001, Arora 2008, Su 2006).
- Tipos de medidas de resultado diferentes al que se definió para esta característica de los ensayos (tres ensayos: Duncan 2005, Warde 2002, Chauhan 2008).
- Eligieron niños dentro de los participantes y localizaciones tumorales diferentes a la cabeza y el cuello (dos ensayos: Giles 2003, Giles 2004).

- Localización tumoral diferente a la cabeza y el cuello (un ensayo: Strasser 2008).

Características de los participantes: De los ensayos incluidos, 14 (63%) describen que sus participantes son mayores de 18 años, un estudio (Biswal 2003) incluyó un paciente de 14 años con mediana de 54 años para un grupo y 63 para el otro. Ocho ensayos (Brizel 2000, Ertekin 2004, Buentzel 2006, Bensadoun 1999, Cerchiatti 2006, Putwatana 2009, Veness 2006, Wu 2007) proporcionan los rangos de edad de sus participantes (mínimo a 18 años y un valor máximo a 82). En ocho experimentos no hay información suficiente que descarte la inclusión de participantes pediátricos; pero la media de edad en cada estudio es de 50 años.

En siete artículos (32%) el tipo de cáncer por el que se trató a los pacientes fue carcinoma escamocelular de cualquier tejido en cabeza y cuello (Antonadou 2002, Bourhis 2000, Brizel 2000, Buentzel 2006, Cerchiatti 2006, Veness 2006, Kin Fong 2006). En tres experimentos (Lin 2006, Etiz 2000, Stokman 2003) la histología fue una combinación de carcinoma escamocelular y no escamocelular. Cuatro estudios (18%) incluyeron pacientes con primarios desconocidos metastásicos a cabeza y cuello (Brizel 2000, Buentzel 2006, Ertekin 2004, Stokman 2003). En dos ensayos (Ertekin 2004, Wu 2007) algunos de los participantes padecían linfoma ganglionar cervical.

Todos los estudios incluidos en esta revisión incluyeron pacientes sometidos a radioterapia, 13 (60%) sólo radioterapia tres (Buentzel 2006, Vacha 2003, Cerchiatti 2006) quimioterapia concomitante en todos los participantes. En cinco estudios solo algunos de los participantes recibieron quimioterapia. Un experimento incluyó participantes que recibieron algún régimen de quimioterapia antes de iniciar el estudio (Cengiz 1999). El régimen de quimioterapia incluyó Carboplatino en dos estudios (Buentzel 2006, Vacha 2003), Cisplatino más 5-fluorouracilo (5-FU) en un ensayo (Cerchiatti 2006) y no estaba descrito en el resto de experimentos con algún régimen de quimioterapia.

La radioterapia total para el cáncer de cabeza y cuello fue de 40 a 74 Gy y el rendimiento según la escala de Karnofsky fue mayor de 60% en cuatro estudios, mayor de 70% en cuatro ensayos y en 14 experimentos (63%) no se proporcionan valores de la escala entre sus participantes.

Características de las intervenciones: Los 22 estudios proporcionaron una clara descripción de las intervenciones, que incluyó la dosis y el método de administración tanto en el grupo de estudio como en el grupo control. 12 ensayos (54%) usaron placebo (Buentzel 2006, Ertekin 2004, Lin 2006, Bensadoun 1999, Stokman 2003, El-Sayed 2002, Etiz 2000, Cengiz 1999, Cerchiatti 2006, Madan 2008, Huang 2000, Veness 2006), cinco experimentos (23%) no usaron ninguna intervención en el grupo control. Un estudio comparó Clorhexidina en el grupo de prueba, contra Benzinamida en el grupo control, administrándose los fármacos en la misma presentación y posología en ambos grupos (Kin-Fong 2006). En tres ensayos se administró en el grupo control intervenciones activas en presentación y posología distintas a las proporcionadas en el grupo de estudio (Arun Maiya 2006, Putwatana 2009, Wu 2007).

Características de las medidas de resultado: Todos los ensayos emplearon una escala jerarquizada para valorar la severidad de la mucositis oral. El 54% de los estudios (Antonadou 2002, Bourhis 2000, Brizel 2000, Buentzel 2006, Ertekin 2004, Lin 2006, Vacha 2003, Biswal 2003, Cengiz 1999, Huang 2000, Veness 2006, Wu 2007) emplearon la escala RTOG. Siete experimentos (32%) evaluaron el grado de mucositis acorde a la escala de la Organización mundial de la Salud (OMS). Dos ensayos usaron la Escala de Evaluación para la Mucositis Oral (OMAS) y en un estudio se empleó la clasificación de Van der Schueren (Etiz 1999). La escala RTOG establece la existencia de 5 grados de mucositis en función de la intensidad de la afectación, desde la no presencia de cambios con respecto a la situación basal (Grado 0) hasta la aparición de ulceración y/o necrosis (Grado 4). La escala de la OMS, además, de establecer la intensidad de la afectación incluye la valoración de la capacidad de deglución del paciente que varía entre 0 (normal) y 4 (grave).

En todos los estudios la valoración de la mucositis se realizó antes y hasta dos semanas de finalización del tratamiento. Los 22 experimentos incluidos valoraron la severidad de la mucositis al menos una vez por semana durante la radioterapia.

Calidad metodológica

La valoración de la calidad de los estudios según los criterios de los métodos de esta revisión se mostró altamente concordante entre los revisores (Tabla 4).

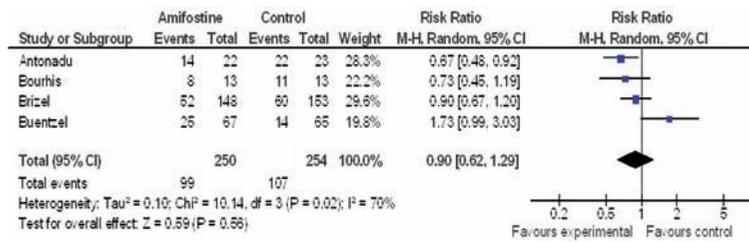
Tabla 4. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Estudio	Ocultamiento	Desenlace cegado	Descripción pérdidas	Riesgo de sesgo	Pérdidas (%)
Antonadou 2002	A	No cumple	Si	Alto	10
Arun Maiya 2006	A	No cumple	Si	Alto	0
Bensadoun 1999	A	Cumple	Si	Bajo	0
Biswal 2003	A	No cumple	Si	Alto	0
Bourhis 2000	A	No cumple	Si	Alto	7,7
Brizel 2000	A	No cumple	Si	Alto	4
Buentzel 2006	A	Cumple	Si	Bajo	22,7
Cengiz 1999	A	Cumple	Si	Bajo	0
Cerchietti 2006	B	Cumple	Si	Moderado	9,3
El-Sayed 2002	A	Cumple	Si	Bajo	3,6
Ertekin 2004	A	Cumple	Si	Bajo	10
Etiz 2000	A	Cumple	Si	Bajo	0
Huang 2000	B	No cumple	Si	Alto	0
Kin-Fong 2006	A	Cumple	Si	Bajo	0
Lin 2006	A	Cumple	Si	Bajo	3
Madan 2008	A	Cumple	No	Alto	10
Motallebnejad 2008	B	Inadecuado	Si	Moderado	10
Putwatana 2009	B	No cumple	Si	Alto	0
Stokman 2003	A	Cumple	Si	Bajo	10
Vacha 2003	A	No cumple	Si	Alto	10,7
Veness 2006	A	Cumple	No	Alto	Incierto
Wu 2007	A	No cumple	Si	Moderado	0

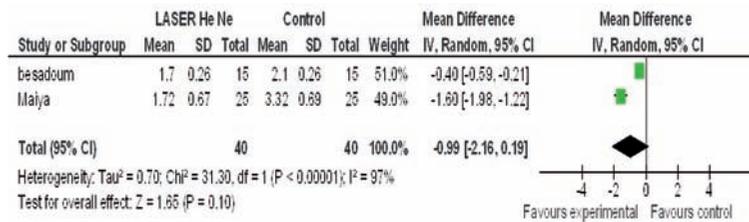
Metanálisis

La comparación de las intervenciones se realizó por grupos, así:

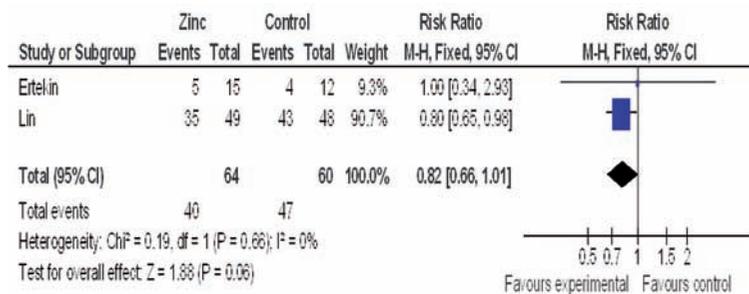
- *Amifostine vs. placebo/ningún tratamiento*: Cinco estudios compararon amifostine con placebo/ningún tratamiento. Cuatro estudios (Antonadou 2002, Bourhis 2000, Brizel 2000, Buentzel 2006) proporcionaron datos de mucositis grado 3 o mayor de acuerdo con la escala RTOG; dada la heterogeneidad se analizaron los resultados de los estudios con el método de efectos aleatorios. No hubo beneficio significativo para prevenir la mucositis con amifostine (Gráfica 1). Adicionalmente un estudio realizado por Vacha en el 2003 mostró beneficio significativo en la reducción de la mucositis durante la segunda semana de tratamiento con amifostine ($p = 0.05$).
- *Láser He-Ne vs. placebo/ninguna intervención*: Dos estudios (Bensadoun 1999, Arun Maiya 2006), compararon láser He-Ne con placebo o ninguna intervención. Ambos ensayos proporcionaron datos de la media del grado de mucositis según la escala RTOG; dada la heterogeneidad se analizaron los resultados de los estudios con el método de efectos aleatorios y mostraron que no hubo beneficio significativo para prevenir la mucositis con láser He-Ne (Gráfica 2).
- *Zinc vs. placebo*: dos estudios, Ertekin 2004 y Lin 2006, compararon Zinc vs. placebo. Los estudios fueron homogéneos entre sí, por lo que se usó el método de efectos fijos. El riesgo de tener mucositis grado 2 o grado 3 según la escala RTOG al final del tratamiento con radioterapia fue menor en el grupo de estudio para ambos casos (Gráfica 3, 4).



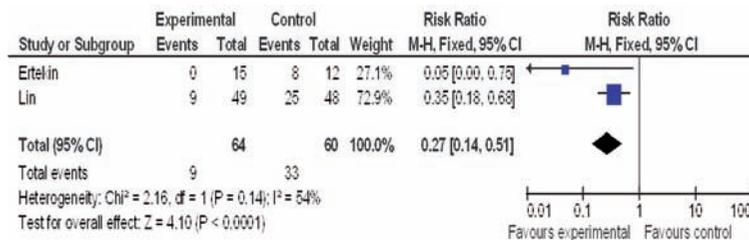
Gráfica 1. Beneficio de la intervención con Amifostine para la prevención de la mucositis oral secundaria a quimioterapia, radioterapia o ambas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.



Gráfica 2. Beneficio de la intervención con Laser He-Ne para la prevención de la mucositis oral secundaria a quimioterapia, radioterapia o ambas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.



Gráfica 3. Beneficio de la intervención con Zinc para la prevención de la mucositis oral grado 2 secundaria a quimioterapia, radioterapia o ambas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.



Gráfica 4. Beneficio de la intervención con Zinc para la prevención de la mucositis oral grado 3 secundaria a quimioterapia, radioterapia o ambas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

DISCUSIÓN

Los experimentos clínicos publicados en la literatura médica que evalúan estrategias de prevención para la mucositis oral secundaria a radioterapia, quimioterapia o ambas muestran una heterogeneidad de intervenciones que señala la falta de una terapia eficaz y la necesidad clínica existente en torno a esta toxi-

cidad de la terapia contra el cáncer. La estrategia de búsqueda de esta revisión identificó diferentes ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron 15 intervenciones distintas de prevención de la mucositis en los últimos 10 años. Los múltiples estudios con distintas intervenciones para el manejo de la mucositis son consecuencia de la falta de un manejo estandarizado para prevenir esta complicación.

Dada la variedad de terapias preventivas comparadas en los ensayos clínicos incluidos, solo tres (amifostine, zinc, láser He/Ne) aportaron experimentos que permitieron la realización de metanálisis. La existencia de pocos estudios que investiguen las mismas intervenciones limita la fuerza de la evidencia y la posibilidad de generalizar los resultados. Ninguno de los 22 experimentos reportó que la intervención en el grupo de estudio representara un riesgo significativo de daño entre los participantes. Sólo fue posible detectar sesgo de publicación para los estudios que compararon amifostine vs. placebo, se presume que se han perdido estudios pequeños que muestran un resultado negativo para este tipo de comparación. De las 15 intervenciones nueve presentaron prueba de algún beneficio para prevenir o reducir la gravedad de la mucositis.

Múltiples estudios se han realizado para evaluar la efectividad del amifostine. En dos metanálisis de prevención de la mucositis asociada a radioterapia en cabeza y cuello se demostró un pequeño beneficio del amifostine para prevenir la mucositis y disminución de la severidad de la misma.¹⁰⁻¹³ En la revisión actual se incluyeron cinco estudios que evaluaron el amifostine, Vacha en el año 2003 demostró beneficio en la reducción de la mucositis durante la segunda semana de tratamiento con amifostine,¹⁴ este ensayo se consideró con alto riesgo de sesgo y no presentaba datos comparables que permitieran su inclusión en el metanálisis. Por otro lado, el metanálisis de los cuatro estudios restantes que evaluaron amifostine contra placebo o ninguna intervención, no se demostró beneficio significativo en la reducción de la severidad de mucositis.

En cuanto al láser He-Ne a pesar de que los estudios han demostrado beneficio en el control del dolor y en la cicatrización (Bensadou 1999, Arun 2006, Arora 2008), en el metanálisis realizado no se observó beneficio significativo para prevenir la mucositis. Las sustancias y técnicas descritas no han demostrado efectos nocivos por su aplicación a los pacientes, excepto, el uso de láser que puede producir lesiones en la retina si no se tiene en cuenta la adecuada protección.¹⁵⁻¹⁷

El Zinc es un nutriente con una función bioquímica importante en el mantenimiento de la estructura y función de la membrana celular y en el metabolismo de la piel, el tejido conectivo y en la recuperación de las heridas.¹⁸ Dos estudios considerados con bajo riesgo de sesgo evaluaron el Zinc vía oral vs. placebo y encontraron beneficio significativo en disminuir la severidad de la mucositis. El metanálisis realizado mostró que el riesgo de desarrollar mucositis grado 2 en los pacientes que recibieron zinc es

20% menor que en el grupo control, demuestra ser útil para estos pacientes.

Por otro lado, el sucralfate y la miel a pesar de no poder llevarse a metanálisis por no presentar resultados comparables mostraron beneficio en el manejo de la mucositis en los estudios hechos por Etiz y colaboradores (2000), y Motallebnejad y colaboradores (2008).^{19,20}

Los ensayos clínicos con las intervenciones mencionadas han arrojado resultados inconsistentes, de modo que ninguno de ellos se ha convertido en un complemento con probada efectividad en la terapia de la mucositis oral secundaria a quimioterapia, radioterapia o ambas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, excepto, el zinc que mostró una reducción estadísticamente significativa en el grado de mucositis oral. De tal manera, es necesario continuar con nuevas investigaciones para encontrar la intervención preventiva que genere mayores beneficios para el paciente.

REFERENCIAS

1. Fang L, Sonis ST, Fazio RC. Complicações bucais da quimioterapia do câncer. Medicina Oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989.
2. Puyal-Casado M, Jimenez-Martinez C, Chimenos-Kustner E, Lopez-Lopez J. A protocol for the evaluation and treatment of oral mucositis in patients with hematological malignancies. Med Oral 2003; 8: 10 - 18.
3. Adamietz IA, Rahn R, Böttcher HD, Schäfer V, Reimer K, Fleischer W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. Support Care Cancer 1998; 6: 373 - 377.
4. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. Oral Oncol 1998; 34: 63 - 71.
5. Raber-Durlacher JE. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 1999; 7: 71 - 74.
6. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. Dent Clin North Am Jan. 2005; 49: 167 - 184.
7. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003; 66: 253 - 262.
8. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001; 258: 481 - 487.
9. Sonis ST. Mucositis is as a biological process: a new hypothesis for development of chemotherapy-induced stoma-to-toxicity. Oral Oncol 1998; 34: 39 - 43.
10. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Intervenciones para la prevención 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.
11. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, Clark OA. Amifostine redu-

ces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 784 - 791.

12. Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2007; 18: 84 - 92.
13. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ. Comparative in vitro oxygen radical scavenging ability of zinc methionine and selected zinc salts and antioxidants. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 85 - 91.
14. Vacha P, Fehlaue F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, et al. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy amifostine in head and neck cancer: Is there evidence for radioprotection? *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 385 - 389.
15. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicentre phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7: 244 - 252.
16. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low-level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006; 124: 399 - 402.
17. Arora, H, Pai KM., Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 180 - 186.
18. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992; 92: 481 - 484.
19. Etiz D, Erkal HS, Serin M, Küçük B, Heparı A, Elhan AH, et al. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol* 2000; 36: 116 - 120.
20. Motalebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidı S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9: 40 - 47.

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

- Antonadou 2002
Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 739 - 747.
- Arun Maiya 2006
Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low-level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006; 124: 399 - 402.
- Bensadoun 1999
Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicentre phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7: 244 - 252.
- Biswal 2003
Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A preliminary study. *Support Care in Cancer* 2003; 11: 242 - 248.
- Bourhis 2000

Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, Lusinchi A, Lubinski B, et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1105 - 1108.

- Brizel 2000
Brizel DM, Wasserman TH, Henke H, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3339 - 3345.
- Buentzel 2006
Buentzel J, Micke O, Adamietz IA, Monnier A, Glatzel M, de Vries A. Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 684 - 691.
- Cengiz 1999
Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, Akyol F, Atahan IL, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 40 - 43.
- Cerchietti 2006
Cerchietti 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1330 - 1337.
- El-Sayed 2002
El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, Hay J, Balogh J, Gelinias M, et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3956 - 3963.
- Ertekin 2004
Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 167 - 174.
- Etiz 2000
Etiz D, Erkal HS, Serin M, Küçük B, Heparı A, Elhan AH, et al. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol* 2000; 36: 116 - 120.
- Huang 2000
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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 535 - 539.
- Kin-Fong 2006
Kin-Fong Cheng K, Ka Tsui Yuen J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs* 2006; 29: 423 - 430.
- Lin 2006
Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 745-50.
- Madan 2008
Madan PD, Sequeira PS, Shenoy K, Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial. *J Cancer Res Ther* 2008; 4: 3 - 8.

- Motallebnejad 2008
Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9: 40 - 47.
 - Putwatana 2009
Putwatana P, Sanmanowong P, Oonprasertpong L, Junda T, Pitiporn S, Narkwong L. Relief of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer. *Cancer Nurs* 2009; 32: 82 - 87.
 - Stokman 2003
Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EG, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2003; 88: 1012 - 1016.
 - Vacha 2003
Vacha P, Fehlaue F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, et al. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy amifostine in head and neck cancer: Is there evidence for radioprotection? *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 385 - 389.
 - Veness 2006
Veness MJ, Foroudi F, Gebiski V, Timms I, Sathiyaseelan Y, Cakir B, et al. Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Australas Radiol* 2006; 50: 468 - 474.
 - Wu 2007
Wu MH, Yuan B, Liu QF, Wang Q. Study of qingre liyan decoction in treating and preventing acute radioactive oral mucositis. *Chin J Integr Med* 2007; 13: 280 - 284.
- Referencias de los estudios excluidos de esta revisión
- NCI 2008
National Cancer Institute (NCI), Phase III comparison of oral capsaicin lozenge versus placebo lozenge for radiation-induced mucositis [completed] 2008. URL disponible en: www.clinicaltrials.gov ID: NCT00003610.
 - Arora 2008
Arora, H, Pai KM., Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 180 - 186.
 - Braaksma 2002
Braaksma M, Levendag P. Tools for optimal tissue sparing in concomitant chemoradiation of advanced head and neck cancer: subcutaneous amifostine and computed tomography-based target delineation. *Semin Oncol* 2002; 29: 63 - 70.
 - Carter 1999
Carter, DL, M. Hebert E, Smink K, Leopold KA, Clough RL, Brizel DM. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck* 1999; 21: 760 - 766.
 - Chauhan 2008
Chauhan A, Singh H., Sharma T, Manocha K. Gemcitabine concurrent with radiation therapy for locally advanced head and neck carcinomas. *Afr Health Sci* 2008; 8: 149 - 155.
 - Dörr 2007
Dörr W, T. Herrmann. Efficacy of Wobe-Mugos E for reduction of oral mucositis after radiotherapy: results of a prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blind phase III multicenter study. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 121 - 127.
 - Duncan 2005
Duncan, G. G., J. B. Epstein, D. Tu, S. E. Sayed, A. Bezjak, J. Ottaway, J. Pater, N. C. I. of Canada Clinical Trials Group 2005. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck* 2005; 27: 421 - 428.
 - Epstein 2002
Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert M., Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2002; 92: 875 - 885.
 - Ferreira 2004
Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck* 2004; 26: 313 - 321.
 - Giles 2003
Giles FJ, Miller CB, Hurd DD, Wingard JR, Fleming TR, Sonis ST, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial of iseganan for the prevention of oral mucositis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy (PROMPT-CT trial). *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1165 - 1172.
 - Giles 2004
Giles FJ, Rodriguez R, Weisdorf D, Wingard JR, Martin PJ, Fleming TR, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of iseganan for the reduction of stomatitis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy. *Leuk Res* 2004; 28: 559 - 565.
 - Grötz 1999
Grötz KA., Von Zepelin HH. Kohnen RB. Al-Nawas A. Bockisch J. Kutzner P, et al. Prospective double-blind study of prophylaxis of radioxerostomia with Coumarin/Troxerutine in patients with head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 397 - 403.
 - Grötz 2001
Grötz KA. Westenberg A, Kohnen RB. Al-Nawas A, Von Zepelin HH., Bockisch A, et al. Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troxerutine in patients with head and neck cancer -a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39: 34 - 39.
 - Hong 2000
Hong Ding Z. Prevention and treatment of oral mucositis caused by radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Ningxia Medical College*. 2000; 22 (2).
 - Penpattanagul 2007
Penpattanagul S. Reduced incidence and severity of acute radiation mucositis by WF10 (IMMUNOKINE) as adjunct to standard of cure in the management of head & neck cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1590 - 1600.
 - Peters 1999
Peters K, Mücke R, Hamann RD, Ziegler PG, Fietkau R. Supportive use of amifostine in patients with head and neck tumors undergoing radio-chemotherapy. Is it possible to limit the duration of the application of amifostine? *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 23 - 26.
 - Rashad 2009
Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2009; 123: 223 - 228.

- Schneider 1999
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: 175 - 180.
- Strasser 2008
Strasser F, Demmer R, Bphme C, Schmitz SF, B Thuerliemann., Cerny T, et al. Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Oncologist* 2008; 13: 337 - 346.
- Su 2006
Su YB, Vickers AJ, Zelefsky M J, D Kraus H, Shaha AR, Shah JP, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of granulocyte-colony stimulating factor during postoperative radiotherapy for squamous head and neck cancer. *Cancer J* 2009; 12: 182 - 188.
- Vacha 1999
Vacha P, Marx M, Engel A, Richter E, Feyerabend T. Side effects of postoperative radiochemotherapy with amifostine versus radiochemotherapy alone in head and neck tumors. Preliminary results of a prospective randomized trial. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 18 - 22.
- Veerasarn 2006
Veerasarn V, Phromratanapongse P, Suntorpong N, Lovidhaya V, Sukthomya V, Chitapanarux I, et al. Effect of Amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 2056- 2067.
- Warde 2002
Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, Kroll B, Lockwood G, Waldron J, et al. A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 9 - 13.
- Shen 2004
Shen YF, Ma BL, Huang H. Effect of vitamin B12 and dexamethasone on acute radiation stomatitis. *Chinese New Medicine*. 2004; 5: 509 - 510.



PROGRAMA:

ODONTOLOGÍA

SNIES 1097

Acreditación de Alta Calidad 517 del 6 de febrero de 2008

www.ustabuca.edu.coe-mail: mercadeo@mail.ustabuca.edu.co

6800801 Ext. 1801 - 1263 - 1264 - Línea Gratuita 01 8000 917044

Correos electrónicos de los autores:

Johanna Alejandra Otero Wandurruga: jaoterow@gmail.com,
 Harold Torres Pinzón: haroldtorpin@gmail.com,
 Ana María Pedraza Flechas: anipf@yahoo.com,
 Abel Ernesto González Vélez: aegonzalezv@gmail.com



INSTITUCIÓN DE EDUCACIÓN SUPERIOR SUJETA A INSPECCIÓN Y VIGILANCIA POR EL MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL