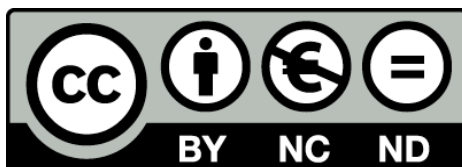


Cuidados bucales con llantén o clorhexidina versus bicarbonato sódico en el tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos

Sandra Cabrera Jaime



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència *Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.*

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia *Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.*

This doctoral thesis is licensed under the *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.*

TESIS DOCTORAL

Doctorado en Ciencias Enfermeras

Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Barcelona

**CUIDADOS BUCALES CON LLANTÉN O CLORHEXIDINA VERSUS
BICARBONATO SÓDICO EN EL TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Doctoranda:

SANDRA CABRERA JAIME

Directora:

DRA. M TERESA ICART ISERN

Barcelona, Octubre 2013

“¿Qué es lo que necesitamos?, tener en el fondo principios elevados. Sin esto, sin haber establecido nuestros cimientos, tiene poco sentido construir detalles. Es como si intentáramos prodigar cuidados de Enfermería sin ojos o manos... Si estableces tus cimientos sobre arenas movedizas, puede que construyas tu casa, pero seguro que se derrumba.”

Florence Nightingale

(1820-1910)

Agradecimientos

En primer lugar debo agradecer a la Dra. M Teresa Icart Isern su aceptación en la dirección de la presente Tesis Doctoral, así como destacar mi más sincero agradecimiento por su generosidad en el tiempo dedicado en cada una de sus revisiones y aportaciones que han permitido avanzar y mejorar en el desarrollo de la misma.

En segundo lugar, agradezco a las direcciones de los centros de estudio: Institut Català d'Oncologia (ICO) y Fundació Hospital Esperit Sant (FHES) haber apoyado el proyecto desde el primer momento, y haber permitido poner en marcha el ensayo clínico multicéntrico requerido, adoptando todas las consideraciones ético-legales necesarias y el cumplimiento de los protocolos establecidos por parte de sus profesionales. Así como a todos los participantes del estudio procedentes de las instituciones.

Hacer una mención especial al equipo investigador de cada uno de los centros, sin los cuales no hubiera existido el proyecto; agradecer su entusiasmo, profesionalidad y participación incondicional en todo momento. Destacar la labor de M^a Paz Fernández Ortega y Yolanda Luna del Pozo en la coordinación del estudio en los centros ICO Hospitalet y Fundació Hospital Esperit Sant, respectivamente; así como el soporte de todo el equipo investigador:

Olga Fernández Núñez, Enfermera oncológica ICO-HUGTIP

Montserrat Bleda Pérez, Enfermera Unidad de Soporte ICO-HUGTIP

Albert Abad Esteve, Dr. en Oncología Médica ICO-HUGTIP

Pilar Giner Boya, Dra. en Farmacia HUGTIP

José LuíS Pontón Sivilla, Farmacéutico ICO-HUGTIP

M^a Paz Fernández Ortega, Enfermera en investigación ICO-DIR

Anaís Hernández Marfil, Enfermera Oncológica ICO-DIR

Silvia Llorens Torromé, Enfermera Oncológica ICO-DIR

Yolanda Luna del Pozo, Enfermera Oncológica FHES

M^a Rosa Capellán Arribas, Enfermera Oncológica FHES

Agradezco a todo el equipo docente de la Escuela de Enfermería del Campus de Bellvitge de la Universidad de Barcelona, su generosidad a lo largo de mi formación como enfermera durante el pregrado, postgrado, máster y doctorado, mostrándome en todo momento el camino hacia la profesionalidad, mediante su ejemplo de lucha infatigable a las dificultades de nuestra profesión.

Agradezco a Núria Cuxart ser mi mentora a lo largo de mi camino profesional, trabajando “desde el margen” en la búsqueda de la máxima expresión de la profesionalidad enfermera; así como a Cristina Martínez por tantos años compartidos desde la más sincera amistad y autenticidad, fuera y dentro de nuestra profesión.

Agradezco a Llúcia Benito sus consejos en el tratamiento estadístico de los datos y dificultades compartidas a lo largo del desarrollo de nuestras tesis, junto al resto de compañeros del programa de doctorado y de la Universidad: Joan Maria, Jordi y Kike.

Y por último, mis más profundos y personales agradecimientos, por ser los que hoy me permiten estar aquí, son para Oriol y Marta, mis grandes amores que han compartido infatigablemente el desarrollo de mi tesis, mostrándose generosos durante mis períodos de ausencia y dedicación a ella; y a mis padres y familia por cuidar de Marta inconmensurablemente, mientras crecía con mi investigación.

Índice

Índice de contenidos

	Páginas:
I. Resumen	21
II. Introducción	31
2.1 Etiología y Epidemiología del Cáncer	33
2.1.1 Concepto de Cáncer	33
2.1.2 Incidencia	37
2.1.3 Mortalidad	39
2.1.4 Supervivencia	41
2.2 Estrategia Terapéutica	42
2.2.1 Prevención	42
2.2.2 Cirugía	44
2.2.3 Farmacoterapia o quimioterapia	45
2.2.4 Radioterapia	50
2.2.5 Efectos secundarios de la terapéutica oncológica.	52
2.3 Mucositis	65
2.3.1 Histología de la mucosa oral	65
2.3.2 Incidencia y bases biológicas de la toxicidad de la mucosa oral	66
2.3.3 Tratamientos oncológicos con efecto tóxico de la mucosa oral	70
2.3.4 Valoración y diagnóstico	73
2.3.5 Impacto de la mucositis oral	79
2.3.6 Tratamiento y evidencia	84
2.3.6.1 Evidencia en la prevención de la mucositis oral	85
2.3.6.2 Evidencia en el tratamiento de la mucositis oral	94
2.3.6.3 Estrategia de cuidados de la mucositis oral	104
2.3.7 Tratamiento mediante plantas medicinales	109
III. Justificación	113
IV. Objetivos e Hipótesis	117
4.1 Objetivos	119
4.2 Hipótesis	120

	Páginas:
V. Metodología	121
5.1 Ámbito de estudio	123
5.2 Diseño	123
5.3 Población y muestra	124
5.3.1 Población de estudio	124
5.3.2 Tamaño de la muestra	124
5.3.3 Selección de los sujetos	125
5.4 Intervención	126
5.4.1 Variables de estudio	126
5.4.2 Descripción del tratamiento	127
5.4.3 Plan de tratamiento	128
5.4.4 Normas específicas de manejo y almacenamiento de los fármacos de estudio	129
5.4.5 Duración del tratamiento	129
5.4.6 Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos	129
5.4.7 Desarrollo del Ensayo	130
5.4.7.1 Evaluación al inicio del estudio	131
5.4.7.2 Evaluación durante el tratamiento	132
5.4.7.3 Evaluación basal y remisión	132
5.5 Recogida de datos	132
5.5.1 Inclusión y aleatorización	132
5.5.2 Administración del tratamiento de estudio	133
5.5.3 Seguimiento del paciente y evaluaciones de la respuesta	134
5.6 Retirada de estudio	135
5.7 Acontecimientos adversos	135
5.8 Aspectos éticos	136
5.8.1 Consideraciones generales	137
5.8.2 Aprobación del protocolo por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)	137
5.8.3 Consentimiento informado	137
5.8.4 Confidencialidad	138

	Páginas:
5.8.5 Póliza de seguro	138
5.9 Financiación	138
5.10 Análisis de los datos	139
VI. Resultados	141
6.1 Descripción de la selección de la muestra	143
6.2 Características generales de la muestra a estudio	144
6.3 Estudio de normalidad de las variables principales	146
6.4 Estudio de la efectividad de las intervenciones a estudio en el tratamiento de la mucositis oral	152
6.4.1 Tiempo de tratamiento del proceso de mucositis	152
6.4.2 Grado y tiempo de curación del proceso de mucositis	156
6.4.3 Evaluación del control del dolor durante el proceso de curación	157
6.5 Evaluación del grado de conservación de la ingesta oral durante el proceso de mucositis	161
6.6 Estudio de la Calidad de Vida del paciente con mucositis oral	163
6.6.1 Calidad de Vida de los participantes	163
6.6.2 Evolución de la Calidad de Vida del paciente con mucositis	165
VII. Discusión	169
7.1 Interpretación de los resultados	171
7.1.1 Hallazgos y contraste de hipótesis del curso temporal de la mucositis oral	171
7.1.2 Curso temporal del dolor	178
7.1.3 Grado de conservación de la ingesta oral	179
7.1.4 Calidad de Vida percibida por los pacientes	180
7.1.5 Eficiencia de los protocolos de cuidados bucales	184
7.2 Limitaciones de estudio	185
7.3 Aportaciones a la Práctica Clínica	188
7.4 Líneas futuras de investigación	188

	Páginas:
VIII. Conclusiones	191
IX. Bibliografía	195
X. Anexos	235
Anexo 1: Estrategia y artículos incluidos en el metanálisis Cochrane prevención de la mucositis	237
Anexo 2: Estrategia y artículos incluidos en el metanálisis Cochrane tratamiento de la mucositis	243
Anexo 3: Cuaderno de registro de datos e instrumentos de evaluación	249
Anexo 4: Diario del Paciente	265
Anexo 5: Aprobación del protocolo por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y AEMPS	279
Anexo 6: Hoja de consentimiento informado y autorización	283
Anexo 7: Representaciones gráficas y tablas de normalidad de las variables secundarias	287
Anexo 8: Tabla de estadísticos descriptivos de la evolución del dolor	297

Índice de tablas

	Páginas:
Tabla 1: Fármacos dirigidos contra el ADN tumoral: quimioterapia	48
Tabla 2: Escala de toxicidad de la OMS	53
Tabla 3: Clasificación de la toxicidad en función del momento de aparición	55
Tabla 4: Riesgo de emesis según agente quimioterápico	60
Tabla 5: Pauta antiemética según riesgo de emesis	61
Tabla 6: Agentes quimioterápicos con capacidad tóxica en la mucosa oral	71
Tabla 7: Escalas generales de valoración de la mucositis oral	76
Tabla 8: Intervenciones para la evaluación de la prevención de la mucositis oral	88
Tabla 9: Intervenciones para la evaluación del tratamiento curativo de la mucositis oral	96
Tabla 10: Intervenciones para la evaluación del tratamiento del dolor ocasionado por la mucositis oral	97
Tabla 11: Grado de eficacia de las comparaciones de las intervenciones para la evaluación del tratamiento de la mucositis oral	100
Tabla 12: Grado de eficacia de las comparaciones de las intervenciones para la evaluación del tratamiento del dolor secundario a mucositis oral	103
Tabla 13: Estrategias de cuidado de la mucositis	105
Tabla 14: Estrategias de cuidado de la mucositis por la ONS	107
Tabla 15: Evaluaciones realizadas a los sujetos de estudio	130
Tabla 16: Esquema de las características del algoritmo de causalidad	136
Tabla 17: Distribución de la muestra según tipo de tumor	144

Tabla 18: Estudio de homogeneidad de los grupos de tratamiento	146
Tabla 19: Estudio de normalidad de los días de tratamiento	147
Tabla 20: Estudio de normalidad del dolor inicial	149
Tabla 21: Días de tratamiento recibido durante los 14 días	152
Tabla 22: Días de tratamiento recibido según enjuagues de Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-Clohrexidina	153
Tabla 23: Días de tratamiento recibido según enjuagues de Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-LLantén	153
Tabla 24: Distribución de la muestra total según grado de mucositis final y rama de tratamiento.	156
Tabla 25: Días de tratamiento recibido hasta el grado 0 de mucositis según rama de tratamiento.	157
Tabla 26: Contrastes multivariados	158
Tabla 27: Prueba de esfericidad de Mauchly	158
Tabla 28: Pruebas de efectos intra-sujetos	159
Tabla 29: Percepción de calidad de vida según funcionalidad	164
Tabla 30: Percepción de calidad de vida según presencia de síntomas	165
Tabla 31 y 32: Calidad de Vida Global según rama de tratamiento	166
Tabla 33: Coste de los enjuages bucales	185

Índice de figuras

	Páginas:
Figura 1: Esquema del crecimiento y control celular en células normales y cancerígenas	35
Figura 2: Casos incidentes anuales de cáncer y frecuencia relativa para los diez tumores más frecuentes según sexo en Cataluña	38
Figura 3: Incidencia de Cáncer en España por tipo de tumor (estimado año 2015)	39
Figura 4: Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de estómago, pulmón, colon y recto, mama, próstata en España (1975-2006)	40
Figura 5: Supervivencia global según género y país	42
Figura 6: Etapas del proceso de mucositis	68
Figura 7: Proceso de activación inflamatorio de la mucositis	69
Figura 8: Características de la mucositis oral según clasificación de la OMS	78
Figura 9: Llantén (Plantago mayor)	110
Figura 10: Diagrama de participación de la muestra a estudio	143
Figura 11: Histograma de los días de tratamiento para la rama Bicarbonato-Bicarbonato	147
Figura 12: Histograma de los días de tratamiento para la rama Bicarbonato-Clorhexidina	148
Figura 13: Histograma de los días de tratamiento para la rama Bicarbonato-Llantén	148
Figura 14: Diagrama de los días de tratamiento en los enjuagues de estudio	149
Figura 15: Histograma del grado dolor inicial para la rama Bicarbonato-Bicarbonato	150

Figura 16: Histograma del grado dolor inicial para la rama Bicarbonato-Clorhexidina	150
Figura 17: Histograma del grado dolor inicial para la rama Bicarbonato-LLantén	151
Figura 18: Diagrama de cajas del grado dolor inicial en los enjuagues de estudio	151
Figura 19: Tiempo de curación entre los enjuagues Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-Clorhexidina	154
Figura 20: Tiempo de curación entre los enjuagues Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-LLantén	155
Figura 21: Tiempo de curación entre los enjuagues Bicarbonato-Clorhexidina y Bicarbonato-LLantén	155
Figura 22: Evolución del dolor según enjuague aplicado	160
Figura 23: Tipo de mucositis inicial según enjuague aplicado	161
Figura 24: Tipo de mucositis final según enjuague aplicado	162
Figura 25: Evolución del peso según tipo de enjuague aplicado	163
Figura 26: Funcionalidad antes y después del tratamiento	167
Figura 27: Presencia de síntomas antes y después del tratamiento	167

Acrónimos y abreviaturas

α : Error alfa

ADN: Material genético

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

B-B: Enjuagues con Bicarbonato sódico al 5% - Bicarbonato sódico al 5%

B-C: Enjuagues con Bicarbonato sódico al 5% - Clorhexidina al 0,12%

B-LL: Enjuagues con Bicarbonato sódico al 5% - Llantén

BRCA: Gen supresor *breast cancer*

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

COIB: Colegio Oficial de Enfermería de Barcelona

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

COX-2: Cicloxigenasa-2

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

DM: Diferencia media

DS: Desviación estándar

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECAS: *European Cancer Anemia Survey*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EIQ: Emesis inducida por quimioterapia

EORTC: *European Organization for Research and Treatment for Cancer*

EUDRACT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*

EVA: Escala Visual Analógica

FHCRC: *Fred Hutchinson Cancer Research Center*

FHES: Fundació Hospital Esperit Sant

FIS: Fondo de Investigación Sanitaria

5FU: 5- fluorouracilo.

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GF: Factor de crecimiento de queratinocitos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocitos / macrófago

Gy: Gray

H₀: Hipótesis nula

H₁: Hipótesis alternativa

HUGTIP: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

HSV-1: Herpes simple tipo 1

IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer

IC: Intervalo de confianza

ICO: Institut Català d'Oncologia

ICO-DIR: Institut Català d'Oncologia Duran i Reynals

IG: Inmunoglobulina

IL-1 β : interleucina 1-beta

INE: Instituto Nacional de Estadística

ISCIH: Instituto de Salud Carlos III

KGF: Factores de crecimiento de queratinocitos

LB4: Leucotrienos B4

MAPK: Tirosin kinasas activadas por mitógenos

MASCC/ISOO: *Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the Internacional Society for Oral Oncology*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NCI: Instituto Nacional del Cáncer americano o *National Cancer Institute*

NCI-CTC: Escala de mucositis del Instituto Nacional del Cáncer

NF-k β : Factor de transcripción nuclear k β

NO: Óxido nítrico

OMI: Índice de Mucositis Oral

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONS: *Oncology Nurse Society*

ORL: Otorrinolaringología; Cabeza y cuello

ORMS: *Oral Mucositis Rating Scale*

PCA: Analgesia controlada por el paciente

PKPCA: Farmacocinética en perfusión continua

PI: Proyecto de investigación

PNT: Procedimientos Normalizados de Trabajo

PTA: Polimixina, Tobramicina, Anfotericina en pastillas o pasta

QLQ-C30: Cuestionario de Calidad de Vida para paciente con cáncer de la *European Organization for Research and Treatment for Cancer*

QT: Quimioterapia

ROS: Especies reactivas del oxígeno

RR: Riesgo relativo

RT: Radioterapia

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

\$: Dólares

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SNC: Sistema Nervioso Central

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

T: Toxicidad

TMO: Trasplante de médula ósea

TNF: Factor de necrosis tumoral

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VHC: Virus hepatitis C

VS: versus

VSA: *Visual Scale Analogic*

WCCNR: *Escala de Western Consortium for Cancer Nursing Research*

I. Resumen

Antecedentes:

El tratamiento del cáncer es cada vez más eficaz, pero frecuentemente se le asocian efectos secundarios a corto y largo plazo. Uno de los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia y radioterapia antineoplásica es la mucositis oral. En la actualidad no existe evidencia científica del mejor enfoque terapéutico en su prevención ni tratamiento, siendo necesario la identificación de nuevos productos mediante ensayos clínicos aleatorizados.

Objetivos:

- 1) Comparar la efectividad del cocimiento de llantén o la clorhexidina 0,12% versus la disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, en el tratamiento sintomático de la mucositis oral en pacientes oncológicos afectados de tumor sólido, atendidos en el Instituto Catalán de Oncología y la Fundación Hospital Esperit Sant durante el período 2006-2009.
- 2) Evaluar la percepción de calidad de vida del paciente que presenta un cuadro de mucositis oral.
- 3) Identificar la intervención más eficiente (coste/eficacia) en el cuidado bucal de los pacientes que presentan mucositis grado II-III.

Hipótesis:

El tiempo de curación de la mucositis oral grado II-III a grado 0-I, con disolución de cocimiento de llantén o clorhexidina al 0,12% será inferior al tiempo de curación en el grupo control (disolución acuosa de bicarbonato sódico 5%).

Metodología:

Estudio multicéntrico, experimental, ensayo clínico fase III aleatorizado, triple ciego, de evaluación de tres enjuagues para el tratamiento de la mucositis oral secundaria a quimioterapia. Se estimó una muestra de 45 pacientes (15 por rama) afectados de tumor sólido con mucositis grado II-III durante la quimioterapia, para un error α : 5% y β : 20. El período de reclutamiento fue de 24 meses, con un período total de estudio de 3 años.

Los pacientes fueron randomizados para recibir una de las tres ramas de tratamiento, con dos enjuagues durante un único brote de mucositis: **Rama A (control)*: Disolución acuosa de bicarbonato sódico 5% + Disolución acuosa de bicarbonato sódico 5%; **Rama B (experimental)*: Disolución acuosa de bicarbonato sódico 5% + Cocimiento de llantén; **Rama C (experimental)*: Disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% + Clorhexidina al 0,12%; durante un período de tratamiento de 14 días.

Las variables de estudio incluyeron datos sociodemográficos, niveles de neutrófilos, fármaco y dosis de quimioterapia recibida; el grado de mucositis diario (OMS) y el dolor (Escala visual analógica EVA). Se ha evaluado la calidad de vida mediante el cuestionario validado EORTC QLQ-C30 Versión 3.0 española. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas no paramétricas, el estudio inferencial de evaluación del tiempo de curación según enjuague aplicado ha sido realizado mediante el método de Kaplan-Meier, con comparativa el test de Log-rank, y la prueba de Kruskal-Wallis. El nivel de significación utilizado fue del 5%, para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS® V. 15.0 en español para Windows.

Antes del desarrollo del estudio fueron solicitados los permisos necesarios a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), según cumplimiento legal del Real Decreto de 223/2004. El protocolo de estudio y el consentimiento informado fueron evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia, así como por las Instituciones Hospitalarias donde se desarrolló la investigación. En todo momento el equipo investigador estuvo sujeto al cumplimiento de la normativa legal vigente y las Normas de la Buena Práctica Clínica.

Resultados:

Fueron evaluados 50 pacientes tras ser excluidos 10 de los 60 pacientes randomizados. Al 38% (19) de la muestra se les aplicó enjuague bucal con Bicarbonato-Clorhexidina (B-C), un 32% (16) recibió Bicarbonato-Bicarbonato (B-B) y el resto utilizó enjuagues de Bicarbonato-Llantén (B-LL).

El 52% (26) de los casos fueron mujeres. Todos los participantes pertenecían a raza caucásica, con una edad media situada en los 59,5 años (DS: 14,3). La media de ciclos de tratamientos quimioterápicos realizados se situó en 3,6 (DS: 3,2). El 65,3% (32) de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento mucotóxico en su último ciclo de quimioterapia.

Los participantes presentaron al inicio del estudio un nivel de mucositis de grado II en el 86% (43) de los casos, siendo para el resto de grado III. El dolor medio basal se situó en 4 puntos (DS: 2,6) según EVA. El tiempo medio de tratamiento para el global de la muestra se sitúa en 8,8 días (DS: 4,1), con un máximo de 14 días y un mínimo de 2.

De los 50 pacientes incluidos, 34 de ellos llegaron a la curación total o grado 0, presentando una diferencia de 2 días de evolución a favor del enjuague exclusivo de bicarbonato, 5 días [IC 95%: 3,99-6,55] frente a los grupos con clorhexidina 7 días [IC 95%: 5,33-8,98] y llantén 7 días [IC 95%: 5,27-8,53], no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,991$).

El grado de dolor de los pacientes evolucionó favorablemente durante los 14 días de tratamiento situándose al final del estudio con un EVA= 1 (DS: 1,8). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de dolor según aplicación de uno u otro enjuague bucal ($p=0,762$).

Al inicio del estudio el 86% (43) de la muestra presentaba un grado de mucositis II con ingesta conservada a líquidos y sólidos, y el resto grado III con tolerancia a líquidos. Al finalizar los 14 días de tratamiento, un 98% (49) de los pacientes presentó tolerancia a líquidos y sólidos, sin diferencias estadísticamente significativas por haber recibido uno u otro tipo de enjuague ($p=0,702$). El peso fue evaluado en los participantes basalmente y semanalmente durante el período de estudio, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en su evolución ($p=0,413$); así como tampoco en función del enjuague realizado ($p=0,417$).

Los participantes presentaron una percepción de calidad de vida global basal con una puntuación media de 53 puntos (DS: 21,2), máximo de 83 y mínimo de 0. No se observó mejoría tras la resolución de la mucositis oral, donde la calidad de vida se situó en 51,1 puntos (DS: 18,2) ($p=0,816$). Las áreas funcionales con mayor afectación inicial fueron la emocional con 67 puntos (DS: 29), y la social con 66 (DS: 28). Entre los síntomas presentes al inicio del estudio, debemos resaltar en primer lugar la fatiga, la cual fue valorada en 44,2 puntos (DS: 29,4) de media, y la anorexia con 36,1 puntos (DS: 35,7).

No se observó diferencia en la evolución de la calidad de vida de los pacientes entre el pre y el post tratamiento de la mucositis ($p=0,670$), ni según la aplicación o no de los diferentes tipos de tratamiento ($p=0,164$)

Conclusiones:

No existen diferencias concluyentes acerca del mejor enjuague en el tratamiento de la mucositis oral, si bien debe destacarse la relevancia clínica que aporta el uso de los enjuagues con bicarbonato sódico exclusivamente, los cuales mejoran el tiempo de curación respecto al resto de productos.

El propio proceso evolutivo de la mucositis oral provoca en todas las ramas de tratamiento una mejora en el control del dolor con el paso del tiempo, sin influencia de éste por la aplicación de los diferentes cuidados.

No se aprecian diferencias en la calidad vida de los pacientes al inicio y final del proceso de mucositis, siendo las áreas emocionales y sociales las de mayor afectación, así como la presencia de síntomas de anorexia y fatiga.

Palabras Claves:

Mucositis, cocimiento de llantén, plantago, clorhexidina, bicarbonato sódico, enjuague, calidad de vida, cuidados enfermeros.

BACKGROUND:

Cancer treatment is increasingly more effective, but frequently there are associated short and long term side-effects. One of the most common side-effects in cytotoxic chemotherapy and radiotherapy is oral mucositis. At present, there is no scientific evidence about the best therapeutic approach for prevention or for treatment, so research on the efficacy of new therapeutic products through randomized clinical trials is necessary.

Objectives:

- 1) To compare the effectiveness of Plantago major solution on the one hand and on the other Chlorhexidine 0.12% in the symptomatic treatment of oral mucositis compared to Bicarbonate 5% Aqueous solution on solid tumor cancer patients treated at the Catalan Institute of Oncology and the Hospital Spirit Sant Foundation between 2006 and 2009.
- 2) To evaluate patient perception of Quality of Life when affected by oral mucositis.
- 3) To identify the most efficient (cost / efficiency) intervention in oral care for patients with grade II - III mucositis secondary to chemotherapy.

Hypothesis:

Healing time for oral mucositis grade II-III to grade 0-I will be inferior with Plantago major solution or Chlorhexidine 0.12% than healing time in control group with to Bicarbonate 5% Aqueous solution.

Methodology:

Multicenter, experimental, randomized phase III clinical trial, triple-blind study with three types of rinses to evaluate treatment of oral mucositis secondary to Chemotherapy. We estimated a sample of 45 patients (15 for arm) affected by solid tumor with mucositis grade II-III during (α : 5% β : 20). The recruitment period was 24 months with total study period of three years.

Patients were randomized to receive one of three treatment arms, with two types of oral rinses during a single outbreak of mucositis: group control (A) with Sodium Bicarbonate 5% in Aqueous Solution + Sodium Bicarbonate 5% in Aqueous Solution, experimental group (B) with Sodium Bicarbonate 5% in Aqueous Solution + Plantago Major solution, experimental group (C) with Sodium Bicarbonate 5% in Aqueous Solution + Chlorhexidine

0.12%; during a treatment period of 14 days.

Variables included in the study were demographics, neutrophil level, drug and dose of chemotherapy received, severity of mucositis evaluated daily with WHO scale and pain intensity using Visual Analog Scale (VAS). Quality of life was measured with a validated questionnaire; EORTC QLQ-C30, Spanish version 3.0. For statistical analysis nonparametric tests were applied; inferential analysis assessment according to the type of rinse and healing time was conducting using the Kaplan-Meier method, with the Log-rank test for comparison, and the Kruskal-Wallis test. The level of significance used was 5%, and the data analysis was done with the SPSS statistical package version 15.0[®], Spanish version for Windows.

Before the study was carried out, the necessary permission was requested from the Spanish Agency for Medicines and Health Products (Competent Authority) in compliance with Royal Decree-Law 223/2004. The study protocol and informed consent were reviewed and approved by the Clinical Research Ethics Committee (CREC), as well as in each hospital institution where the research was carried out. At all times, the research team was bound to compliance with legal regulations and the Standards of Good Clinical Practice.

Results:

Fifty patients were evaluated after excluding 10 of the 60 randomised patients that were eligible. Of the patients enrolled 38% (n=19) of the sample received Bicarbonate rinses plus Chlorhexidine (BC), 32% (n=16) received Bicarbonate plus Bicarbonate (BB) and the rest used Bicarbonate rinses plus Plantago Major (BP).

Of the cases 52% (n=26) were women. All participants were Caucasian, with mean age 59.5 years (SD 14.3). The average of the chemotherapy treatment cycles performed was 3.6 (SD 3.2). 65.3% (32) of the patients received chemotherapy drugs with potential oral toxicity in the last cycle.

At baseline most participants 86% (n=43) presented grade II severity of mucositis, the rest of them were grade III. Baseline pain score was 4 points (SD 2.6) VAS. The average treatment time for the overall sample was at 8.8 days (SD 4.1), with a maximum of 14 and a minimum of 2 days.

Of the 50 patients enrolled, 34 (68%) achieved complete healing or degree 0, showing a difference of 2 days for the exclusive bicarbonate rinse - 5 days [CI 95%, 3.99-6.55] compared to Chlorhexidine groups - 7 days [CI 95%, 5.33-8.98] and Plantago Major - 7 days [CI 95%, 5.27-8.53].

The degree of pain of the patients evolved favorably during the 14 days of treatment reaching the end of the study with an EVA = 1 (SD 1.8). Differences on the degree of pain did not show statistical significance with regard to any of the rinses types (p=0.762).

At baseline, 86% (n= 43) of the sample had mucositis grade II and were able to intake liquids and solids and the rest with grade III were tolerant of liquids. At the end of 14 days of treatment, 98% (n= 49) of the patients tolerated liquids and solids, with no statistically significant difference for receiving either type of rinse (p=0.702). The participants weight was taken at baseline and weekly throughout the trial period, there were no statistical differences in evolution (p = 0.413), nor depending on the type of rinse (p=0.417).

The participants presented a perception of overall Quality of life at baseline with an average score of 53 points (SD 21.2), maximum 83 and minimum of 0. No improvement was observed after the healing of the mucositis, where Quality of life scored 51.1 (SD 18.2) (p=0.816). The functional areas most affected at baseline were emotional 67 points (SD 29) and social 66 (SD 28). Among the symptoms present at baseline the most important were fatigue, which was valued at 44.2 points (SD 29.4) on average, and anorexia with 36.1 points (SD 35.7).

No difference was observed in the evolution of the quality of life of patients between the pre and post treatment of mucositis (p=0.670), or with the application or not of different types of experimental treatment (p=0.164)

Conclusions:

The bicarbonate solution improved the healing time and decreased the symptoms such as pain, compared to the rest of solutions; however no conclusive difference between the efficacy of the three solutions were found among this population. Although it is important to emphasize the clinical relevance of the use of exclusively bicarbonate rinses, which improve the healing time.

The evolution of oral mucositis itself in all treatment arms improved pain control, and the duration was not influenced by the rinse applied.

There was no difference in the Quality of Life of patients between the beginning and end of the process of mucositis. Emotional and social areas were the most affected, and anorexia and fatigue symptoms were present.

Keywords: Mucositis, decoction of Plantago Major, Chlorhexidine, Sodium Bicarbonate, Quality of life, nursing care.

II. Introducción

2.1 Etiología y Epidemiología del Cáncer

El cáncer es una de las enfermedades con mayor impacto tanto en la salud de las personas como en su repercusión social. Su evolución en el aumento de la incidencia de casos, así como los avances terapéuticos, hace de este proceso de salud, una prioridad sanitaria.

A continuación se describen las características etiológicas y epidemiológicas del cáncer.

2.1.1 Concepto de Cáncer

El **cáncer** es un conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas (cancerígenas), con crecimiento y división más allá de los límites normales (mitosis celular), invasión del tejido circundante y capacidad de crear nuevos tumores satélites llamados metástasis ⁽¹⁻²⁾.

La metástasis es la propagación a distancia, por vía fundamentalmente sanguínea o linfática, de las células originarias del cáncer (tumor principal), provocando crecimiento de nuevos tumores en lugares distintos. La capacidad de metastizar diferencia los tumores malignos de los benignos, los cuales son limitados y no invaden ni producen metástasis.

El proceso de invasión tumoral se desarrolla mediante cuatro etapas claramente diferenciadas ⁽³⁻⁴⁾:

Angiogénesis o neovascularización: Es la capacidad de formar nuevos vasos sanguíneos por medio de la secreción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), los cuales son indispensables para la nutrición de las células tumorales.

Adherencia celular: Es el anclaje de la célula tumoral por medio de la adquisición de receptores específicos a la membrana basal y a la matriz extracelular. Estos receptores son proteínas de la familia de las integrinas, MAC y cadherinas.

Proteólisis: Es la destrucción de la membrana basal y de la matriz celular mediante la secreción de enzimas, como las colagenasas, que destruyen el colágeno, y así pueden abrirse camino entre estas estructuras para garantizar la invasión celular.

Movilidad: Es la migración de las células malignas a través de la matriz celular para llegar a un vaso sanguíneo o linfático y ser transportadas por la corriente sanguínea hasta lechos capilares distantes, extravasarse, y migrar a una cierta distancia para iniciar la formación de un nuevo tumor (metástasis).

El cáncer se origina en la célula, unidades básicas de vida del cuerpo. El cuerpo está formado de muchos tipos de células, las cuales crecen y se dividen en una forma controlada para producir más células según sean necesarias para mantener en equilibrio el cuerpo.

Cuando las células envejecen o se dañan, mueren y son reemplazadas por células nuevas. Sin embargo, algunas veces este proceso pierde su control natural. El material genético (ADN) de una célula puede dañarse o alterarse, lo cual produce cambios (*mutaciones*) que afectan tanto al crecimiento como a la división normal de las células. Cuando esto sucede, las células no mueren cuando deberían morir (proceso de *apoptosis* o muerte celular programada) y provocan la formación de una masa de tejido llamada tumor ⁽⁵⁾ (Figura 1).

Las células normales al sentir el contacto con las células vecinas inhiben la reproducción, pero las células malignas no tienen este freno. La mayoría de los cánceres forman tumores, exceptuando algunos tipos hematológicos, los cuales presentan la enfermedad como la expresión de células circulantes inmaduras y/o aumentadas, las cuales no realizan las funciones sanguíneas necesarias para el proceso vital.



Fuente: National Cancer Institute. Consultado (16.10.2011). Disponible: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tratamiento/terapias-dirigidas>

Figura 1: Esquema del crecimiento y control celular en células normales y cancerígenas

El cáncer puede afectar a todas las edades, pero el riesgo de sufrir un tumor aumenta con la edad, por el acúmulo de errores o mutaciones celulares.

El cáncer es causado por errores en el material genético de las células. Estos errores o anomalías pueden ser provocadas por agentes carcinógenos, como la radiación (ionizante, ultravioleta, etc.), algunos productos químicos (procedentes de la industria, del humo del tabaco y de la contaminación en general, etc.) o ciertos agentes infecciosos (papiloma virus, virus Epstein-Barr, VHC) ⁽⁶⁻⁷⁾.

El cáncer es una enfermedad genética producida por la mutación de determinados genes en una célula determinada, que adquiere las características destacadas con anterioridad. Existen complejas interacciones entre el material genético y los carcinógenos, motivo por el que algunos individuos desarrollan cáncer después de la exposición a carcinógenos y otros no ⁽⁶⁻⁸⁾.

Existen genes que son más susceptibles de sufrir mutaciones y desencadenar un cáncer, estos genes son de tres tipos ⁽¹⁾:

Oncogenes: Son genes mutados que proceden de otros llamados *proto-oncogenes*, encargados de la regulación del crecimiento celular. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante (la persona sólo necesita recibir el gen anormal de uno de los padres para heredar la enfermedad).

Genes supresores tumorales: Son los encargados de detener la división celular y de provocar la apoptosis. Cuando se mutan estos genes, la célula se divide sin control.

Genes de reparación del ADN: Cuando el sistema de reparación es defectuoso como resultado de una mutación adquirida o heredada, la tasa de acumulación de mutaciones en el genoma se eleva a medida que se producen divisiones celulares. Según el grado en que estas mutaciones afecten a oncogenes y genes supresores tumorales, aumentará la probabilidad de padecer neoplasias malignas.

Pero también debe considerarse el cáncer hereditario, en el cual las anomalías genéticas cancerígenas son adquiridas durante la replicación normal del ADN, al no corregirse los errores que se producen durante la misma, o bien son heredadas y, por consiguiente, se presentan en todas las células desde el nacimiento (causando una mayor probabilidad de desencadenar la enfermedad). Este tipo de cáncer representa el 5% del global de los cánceres ⁽⁶⁾.

Las anomalías genéticas encontradas en las células cancerosas pueden ser de tipo mutación puntual, *translocación* (cambio en la localización, en las cuales parte de un cromosoma se transfiere a otro cromosoma), *amplificación* (aumento en el número de copias de proto-oncogenes o sobreexpresión de una determinada proteína), *delección* (de anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma), y *ganancia/pérdida* de todo un cromosoma ⁽⁶⁾.

El cáncer es generalmente clasificado según el tejido a partir del cual las células cancerosas se originan, existiendo cánceres de tejidos sólidos o hematopoyéticos. Muchos cánceres pueden ser tratados y algunos curados, dependiendo del tipo, la localización y la etapa o estado en el que se encuentre. Una vez detectado, se trata con la combinación apropiada de cirugía, quimioterapia y radioterapia.

El diagnóstico de cáncer en pacientes está, en gran medida, influenciado por el tipo de cáncer, así como por la etapa o la extensión de la enfermedad. Con frecuencia, en estados iniciales suele ser confundido con otras patologías si no se realizan los diagnósticos diferenciales adecuados. La clasificación histológica y la presencia de marcadores moleculares específicos también pueden ser útiles en el diagnóstico, así como para determinar tratamientos individuales.

2.1.2 Incidencia

Uno de cada tres varones y una de cada cuatro mujeres serán diagnosticados de cáncer a lo largo de su vida. Cada año la incidencia del cáncer aumenta en España, pero también disminuye su mortalidad, reflejo de los avances que se están produciendo tanto en el diagnóstico precoz, como en el tratamiento del mismo ⁽⁹⁾. El cáncer es la primera causa de muerte en España, siendo por ello un problema de salud prioritario para el sistema sanitario.

El impacto del cáncer es medido a través de los conceptos de incidencia, supervivencia y mortalidad. La incidencia y tasas de morbimortalidad en cáncer (tasa de incidencia, incidencia acumulada y prevalencia) aumentan de forma constante en todo el mundo desarrollado, debido sobre todo al hecho de una mayor supervivencia y un crecimiento poblacional, en gran parte motivado por el proceso de envejecimiento.

La incidencia de cáncer en Cataluña en comparación con otros países europeos, se sitúa en una posición intermedia-alta, en especial para los hombres respecto a las mujeres ⁽¹⁰⁾.

Según datos publicados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ en el año 2007 (período 1998-2002), se diagnosticaron más de 320 nuevos casos por 100.000 personas/año. Estos datos muestran el constante crecimiento en la detección del cáncer si los comparamos con los publicados por la Unión Europea en 1996, los cuales reportaron alrededor de 1,5 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en Europa, es decir una incidencia de 250 casos por 100.000 personas/año ⁽¹²⁾.

Los principales tumores en la población Catalana, en orden de frecuencia, son el cáncer de próstata seguido por el de pulmón y el colorrectal en los hombres ⁽¹³⁾. En las mujeres, el cáncer más frecuente es el de mama, seguido por el colorrectal ^(10, 14-15) (Figura 2).

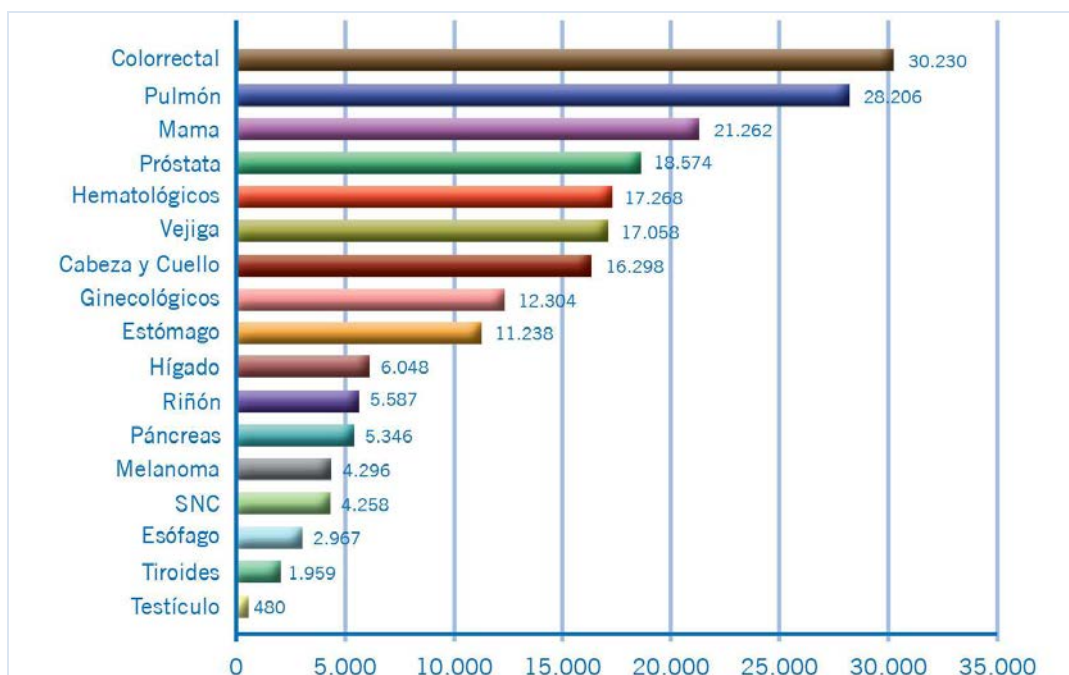
	CASOS	(%)			CASOS	(%)
Próstata	3.268	18,0		Mama	3.366	28,1
Pulmón	2.839	16,1		Colorrectal	1.845	15,2
Colorrectal	2.500	13,9		Cuerpo del útero	730	6,1
Vejiga	2.127	11,9		Limfoma no hodgkiniano	495	4,1
Cavidad oral y faringe	789	4,7		Estómago	469	3,8
Estómago	715	4,0		Ovario	453	3,7
Linfoma no hodgkiniano	583	3,3		Vejija urinaria	408	3,3
Laringe	530	3,0		Melanoma de piel	360	2,9
Hígado	481	2,7		Páncreas	344	2,8
Riñón	355	2,0		Cuello uterino	328	2,7

Fuente: Planificación y Evaluación. Plan Director de Oncología Objetivos 2010. (Consultado: 16.10.2011). Disponible en: www.gencat/salut/depsalut/pdf

Figura 2: Casos incidentes anuales de cáncer y frecuencia relativa para los diez tumores más frecuentes según sexo en Cataluña.

Cuando se comparan estos datos con las tasas nacionales podemos observar, que existen diferencias en el tumor más incidente, situándose el cáncer de pulmón en primer lugar en los hombres y el de mama en las mujeres, seguido en segundo lugar por el cáncer colorrectal para ambos sexos ⁽¹⁶⁾. Existen estudios que indican desigualdades en la distribución de la incidencia del cáncer, siendo ésta mayor en las poblaciones más desfavorecidas, en especial en lo que se refiere a los cánceres de cavidad oral, digestivos y de faringe, entre otros ⁽¹⁷⁾.

Para el año 2015, la incidencia global prevista de cáncer en población española es de 222.069 personas (136.961 varones y 85.108 mujeres), siendo el tipo de tumor más prevalente el cáncer colorrectal, en términos globales y por delante del cáncer de pulmón y el cáncer de mama ⁽⁹⁾ (Figura 3).



Fuente: Cáncer en España. Sociedad de Oncología Médica. (Consultado 16.10.2011). Disponible en: <http://www.seom.org/prensa/el-cancer-en-espanyacom>

Figura 3: Incidencia de Cáncer en España por tipo de tumor (estimado año 2015)

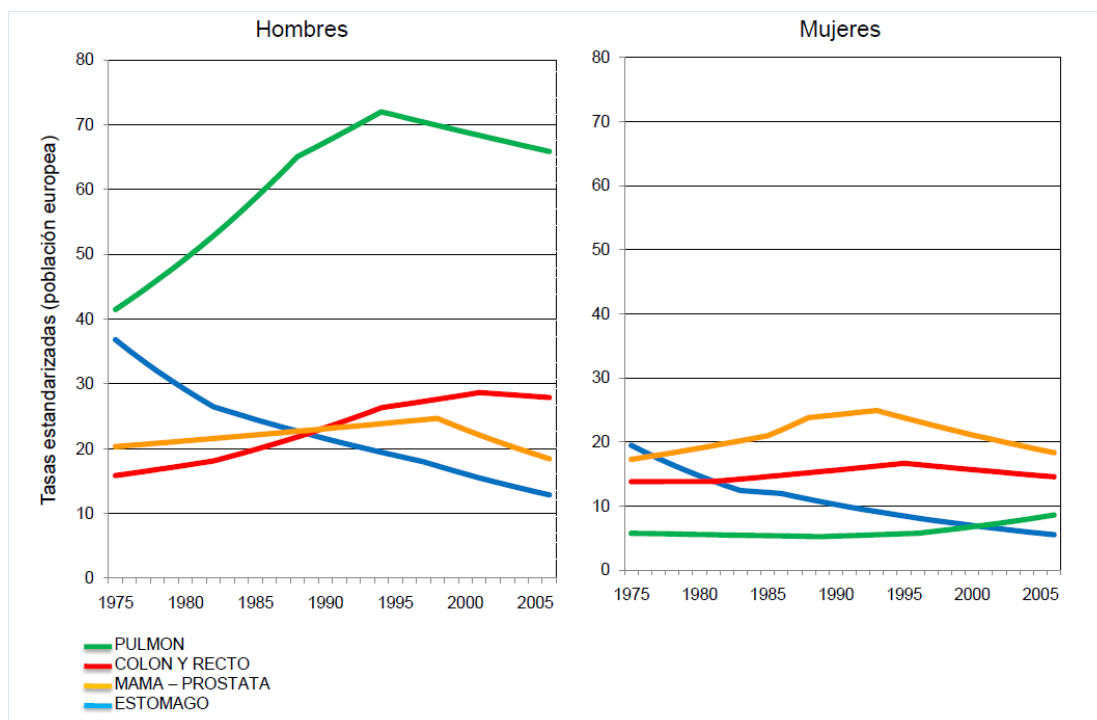
2.1.3 Mortalidad

Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio (Figura 4). Los datos de mortalidad del año 2006 proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), indican que se produjeron más de 98.000 defunciones por cáncer (61.184 en hombres y 36.862 en mujeres) es decir, tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer. Seis años después de la elaboración de este primer informe, el cáncer es la causa principal de muerte en España ⁽¹⁶⁾.

En términos de mortalidad absoluta, los tumores con una mayor mortalidad fueron para los hombres el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el de próstata, con 16.859, 7.703 y 5.409 muertes en el año 2006, y para las mujeres el cáncer de mama, colorrectal y pulmón, con 5.939, 5.631 y 2.624 muertes, respectivamente ⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, también se observa que para algunos tipos de tumores las tendencias de mortalidad y de incidencia se han invertido, indicando la posibilidad de que tanto las políticas de prevención como la mejora en los tratamientos estén siendo efectivas. Un

claro ejemplo, es la reducción del cáncer de pulmón y vejiga en aquellos países europeos con políticas de salud pública antitabaco desde hace años⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.



Fuente: La situación del cáncer en España, 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto De Salud Carlos III. (Consultada 16.10.2011).
 Disponible: www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf

Figura 4: Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de estómago, pulmón, colon y recto, mama, próstata en España (1975-2006)

2.1.4 Supervivencia

Uno de los métodos más habituales usados para evaluar el impacto de la intervención en el cáncer es determinar las tasas de supervivencia en un período fijo de tiempo después del diagnóstico inicial. La tasa de supervivencia a 5 años es una medida arbitraria habitual⁽¹²⁾.

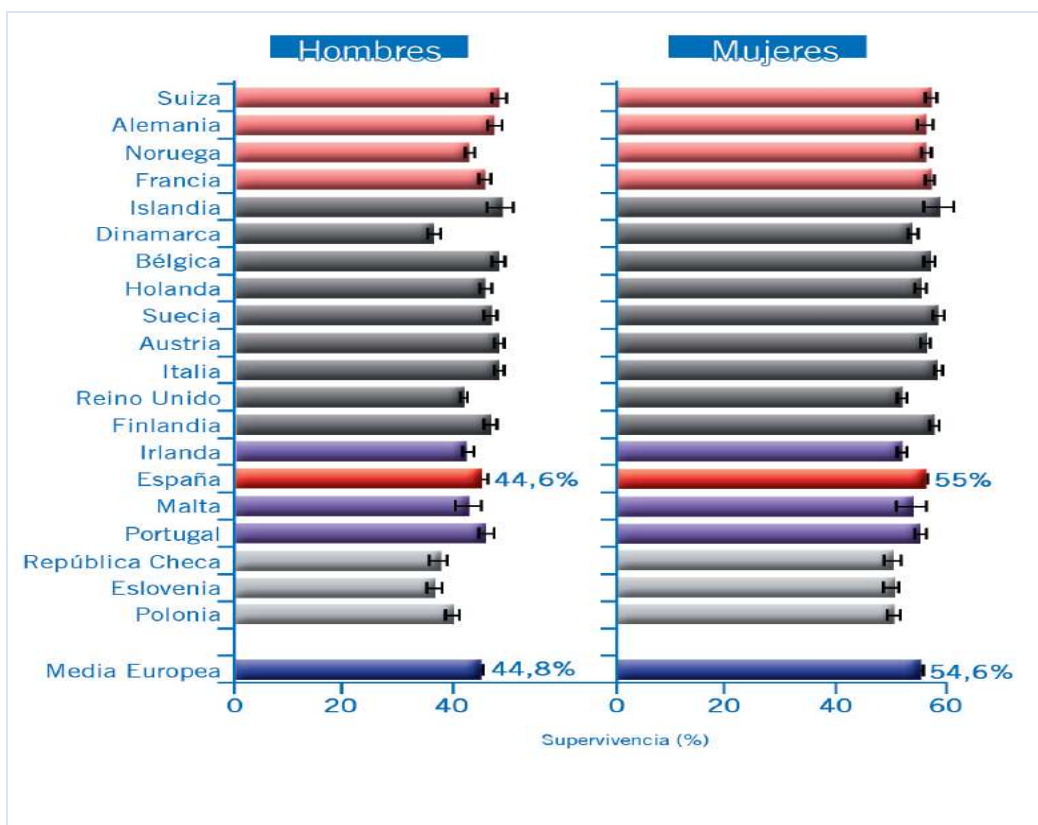
Cuando se analiza la supervivencia durante la última década, podemos observar que existe de forma global un descenso de la mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres. No obstante debe tenerse en cuenta, que una de las dificultades en la valoración de la supervivencia, que induce a sesgos, es el hecho de no contemplar de manera estratificada la supervivencia de la mayoría de los cánceres según el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico⁽²⁰⁾.

En el caso de los hombres españoles, la mortalidad por cáncer descendió una media de un 1,3% anual, en la mayoría de los tumores. En el caso de los cánceres de tipo digestivo (intestino delgado, colon y recto) o melanoma y páncreas sufrieron un ligero incremento de mortalidad anual, no superior al 2%⁽¹⁶⁾.

Las mujeres, siguen un patrón similar, en especial durante el período comprendido entre los años 1997 y 2006, donde la mortalidad por cáncer disminuye una media de 1% al año. El descenso es global en la mayoría de los tumores malignos, destacando el descenso producido en la mortalidad por cáncer de mama (un 1,8% anual) y la pronunciada caída de los tumores de piel, vesícula, estómago y huesos, con reducciones anuales superiores al 3%.

El dato más destacado es que, a diferencia de lo comentado en los hombres, la mortalidad por cáncer de pulmón y por otros tipos de cáncer vinculados al consumo de tabaco aumentó significativamente en las mujeres españolas (3,1% anual para el cáncer de pulmón, 0,4% para el de cavidad bucal y faringe, y 0,8% para el de laringe). También aumentó la mortalidad por cáncer de páncreas (1,3%) y por melanoma (0,6%)⁽¹⁶⁾.

Si comparamos nuestros niveles de supervivencia con los presentados por los países Europeos, se observan tasas similares a los de la comunidad Europea (Figura 5).



Fuente: Cáncer en España. Sociedad de Oncología Médica. (Consultado 16.10.2011). Disponible en: <http://www.seom.org/prensa/el-cancer-en-espanyacom>

Figura 5: Supervivencia global según género y país

2.2 Estrategia Terapéutica

La estrategia terapéutica del cáncer debe contemplar las diferentes fases de la enfermedad, incluyendo entre las medidas de abordaje acciones preventivas, curativas y/o paliativas.

2.2.1 Prevención

El proceso de abordaje terapéutico para el cáncer en la actualidad se fundamenta en la prevención de la aparición del mismo. El Instituto Nacional del Cáncer americano (NCI) define la prevención como: “La reducción de la mortalidad por cáncer a través de la reducción de su incidencia, lo que puede conseguirse evitando un agente carcinógeno o alterando su metabolismo, desarrollando estilos de vida o prácticas dietéticas que

modifican los factores causales o la predisposición genética y tratando con éxito las lesiones preneoplásicas”⁽²¹⁾.

La prevención del cáncer se lleva a cabo mediante la aplicación de estrategias de salud en tres niveles preventivos claramente diferenciados⁽¹²⁻²²⁻²³⁾.

La prevención primaria es la base de toda estrategia terapéutica, la cual se centrará en la adquisición de hábitos saludables y la eliminación o reducción de exposición a factores carcinógenos. Un caso claro son todas las medidas correctoras ambientales y laborales desarrolladas a lo largo del tiempo⁽²⁴⁾, así como la educación para la salud o hábitos saludables y deshabituación a tóxicos en la que trabajan de forma sistemática los profesionales de la salud mediante programas de salud consecuentes con las medidas legislativas pertinentes⁽²⁵⁻²⁷⁾.

La prevención secundaria o detección precoz, es el segundo eslabón preventivo en aquellos tumores más prevalentes de fácil diagnóstico y con un índice alto de curación, como son los tumores de colon y mama, mediante los programas de cribado y detección precoz establecidos de forma protocolizada por el sistema sanitario⁽²⁸⁻³²⁾.

Y por último la prevención terciaria, mediante la aplicación de cirugía profiláctica o quimioprevención⁽³³⁻³⁴⁾, aspecto de gran importancia en aquellos cánceres de tipo hereditario, como sería el uso de la mastectomía u ooforectomía profiláctica.

Una vez diagnosticado el cáncer, la estrategia terapéutica se fundamentará en el control y eliminación del tumor, el control de la enfermedad evitando su diseminación y/o en paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Para la consecución de dichos objetivos se utilizarán cuatro pilares terapéuticos⁽³⁵⁾: cirugía, quimioterapia, radioterapia y la terapia biológica, la cual incluye la hormonoterapia, inmunoterapia, y nuevas dianas terapéuticas no citotóxicas^(12,34).

2.2.2 Cirugía

La *cirugía* es la primera elección terapéutica para muchos de los tumores cancerígenos, y en algunos casos puede ser curativa con su única aplicación.

La cirugía implica la extirpación del tejido canceroso del cuerpo, pero además tiene aplicaciones en la confirmación del diagnóstico mediante el estudio anatomopatológico de la pieza tumoral, determinando también el estadio del cáncer en el paciente. Por otro lado, debe destacarse el uso o aplicación de la cirugía tanto en el alivio de síntomas provocados por la compresión de tejidos adyuvantes u oclusión del órgano en cuestión, así como el alivio del dolor ⁽³⁶⁾.

Existen diferentes tipos de cirugía:

Extirpación del tumor (cirugía curativa o primaria): Es el tipo más frecuente de cirugía oncológica la cual consiste en extirpar el tumor y tejido canceroso circundante. Esta estrategia de intervención puede utilizarse sola o en combinación con quimioterapia o radioterapia, que pueden administrarse antes o después de la intervención ⁽³⁷⁻³⁸⁾.

Diagnóstica: Realización de una biopsia o muestra tumoral para concluir un diagnóstico preciso, mediante escisión, incisión o aspiración de la zona sospechosa de malignización ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

Determinación del estadio: permite establecer la extensión del cáncer y si este se ha diseminado. Además de la evaluación y la operación del cáncer primario, la cirugía suele incluir la evaluación y la posible extirpación de los ganglios linfáticos y otros órganos del área ⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

Vaciamiento: Cuando la extirpación completa del tumor puede causar un daño excesivo al organismo, es posible utilizar la cirugía para extirpar la masa tumoral y recurrir a otros tratamientos, como la radioterapia o la quimioterapia, para tratar el cáncer remanente.

Paliación: La cirugía paliativa se utiliza para aliviar los efectos secundarios causados por el tumor. Desempeña un papel importante en la prolongación o la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado o diseminado, puesto que la compresión tumoral suele causar problemas de dolor ya sea por pinzamiento de terminaciones

nerviosas como por el efecto inflamatorio o necrótico del tejido tumoral, así como afectación de otros órganos circundantes provocando oclusiones de vasos, conductos u órganos. Y finalmente, esta cirugía sirve para paliar signos de riesgo como puede ser el sangrado, crisis convulsivas⁽⁴³⁻⁴⁴⁾, entre otros.

Reconstrucción: después de un cáncer primario donde se ha producido la extirpación de parte o totalidad de una zona corporal, esta intervención permite recuperar la apariencia física o funcionalidad del tejido corporal alterado (aplicación de prótesis)⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾.

Prevención: su objetivo es reducir el riesgo de desarrollar cáncer, en situaciones de lesiones premalignas (pólipos) o en aquellos casos donde el paciente tiene antecedentes de mutaciones genéticas hereditarias diagnosticadas (mastectomía u ooforectomía en mutaciones del gen BRCA1/2)⁽⁴⁷⁾.

2.2.3 Farmacoterapia o quimioterapia

La *quimioterapia* consiste en el uso de fármacos (llamados citostáticos o citotóxicos) cuya función es impedir la reproducción de las células cancerosas. Gran parte de los citostáticos utilizados tienen una escasa especificidad celular, provocan afectación en células y tejidos normales del organismo, que se encuentran en división activa, y ocasionan la destrucción de dichas células^(12,48).

El tratamiento de quimioterapia se utiliza tanto en aquellos tumores en los cuales no es posible el abordaje quirúrgico (hematológicos o de gran extensión) como en los que sí. En este segundo caso, la quimioterapia puede ser administrada neoadyuvante, adyuvante, como tratamiento principal monoterápico o complementario a otras (concomitante), e incluso con un enfoque paliativo en situaciones avanzadas.

Quimioterapia curativa: Estrategia monoterápica donde se puede curar la enfermedad cuya extensión es limitada.

Quimioterapia de inducción o neoadyuvante: Administración de quimioterapia previa al proceso quirúrgico, lo que logra una reducción del tumor realizando un tratamiento local más conservador.

Quimioterapia complementaria o adyuvante: Administración acompañada de otras estrategias terapéuticas; ayuda en el pronóstico en cuanto a supervivencia global o prolongación del intervalo libre de enfermedad.

Quimioterapia simultánea con radioterapia (RT): Refuerza el efecto de un tratamiento potencialmente curativo como la radioterapia.

Quimioterapia paliativa: Se administra cuando el cáncer ya no es curable y el objetivo del tratamiento es incrementar, en cierta medida, la supervivencia asintomática y aliviar los problemas clínicos.

Existen diversas vías de administración, tales como la intravenosa, oral, tópica, intramuscular, subcutánea, intrapleural, intraperitoneal, intravesical, intrarraquídea o intralesional ⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾; de todas ellas, la intravenosa es la más frecuente, realizándose diversas combinaciones entre los diversos fármacos según el tipo de tumor.

El avance en el campo de la biología molecular del cáncer ha permitido identificar los mecanismos genéticos y moleculares que causan la transformación celular maligna, abriendo puertas al desarrollo de bioterapias dirigidas contra dianas moleculares esenciales para las células malignas (fármacos anti-diana). Estos nuevos tratamientos poseen una mayor especificidad antitumoral que la quimioterapia convencional y por ello tienen una mayor eficacia con menores repercusiones en la calidad de vida del paciente oncológico, el cual presenta menos efectos secundarios desagradables ⁽⁵¹⁻⁵²⁾.

La *inmunoterapia* se nutre, como estrategia terapéutica, de los mecanismos de defensa naturales del cuerpo, los cuales producen respuestas específicas (anticuerpos) frente a la presentación de un antígeno, también utiliza terapias basadas en moléculas ya existentes en el cuerpo, evitando el riesgo de reacciones frente a entidades extrañas ⁽⁵³⁾.

A diferencia de las células normales, las tumorales presentan una menor dependencia de los estímulos exógenos para su crecimiento. Las estrategias moleculares que garantizan esta autonomía proliferativa se basan, en general, en la producción autocrina de sus propios factores de crecimiento, en alteraciones de los receptores transmembrana o bien de las cascadas señalizadoras intracelulares que traducen la señal proliferativa en acción. Se han descrito varios mecanismos de activación aberrante de los receptores: sobreexpresión, amplificación del gen, mutaciones activadoras, sobreexpresión del

ligando y/o pérdida de mecanismos de retroalimentación negativa. En ocasiones se observan alteraciones en las señales extracelulares de las células cancerígenas. La activación anómala de los receptores transmembrana y de sus vías de señalización se acompaña de un curso clínico más agresivo.

Por todo ello, se propone que dichos receptores pueden ser dianas terapéuticas óptimas para el tratamiento de estos tumores ⁽⁵⁴⁾. Estos productos buscan nuevas dianas de intervención terapéutica provocando una limitación de *la angiogénesis tumoral, la capacidad de división indefinida, de invasión tisular y metástasis, la insensibilidad a señales antiproliferativas y la evasión a la apoptosis*.

Los tratamientos disponibles pueden clasificarse en dos grandes categorías: las moléculas de bajo peso molecular (inhibidores de la tirosin quinasa de los receptores de crecimiento y vías de intracelulares de señalización) y los anticuerpos monoclonales (anti-EGFR).

A pesar del avance científico en la aplicación de estas nuevas estrategias terapéuticas, algunos de los fármacos o sus indicaciones tumorales se encuentran en fase de estudio experimental ⁽⁵⁴⁾, existiendo controversia en la eficacia y aplicaciones en diferentes estadios de la enfermedad o tumor de algunos de ellos, por lo cual se precisa de investigación que garantice la seguridad del paciente para su posterior legalización ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾.

Durante los últimos años, los fármacos anticancerígenos eran clasificados como quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia u otros, pero tal y como hemos visto los avances en el estudio del mecanismo de acción tumoral han permitido crear un gran número de fármacos, es por ello que en la actualidad se clasifican por su mecanismo de acción. En la tabla 1 se presentan aquellas moléculas de uso para el tratamiento del cáncer, incluyendo tanto moléculas comercializadas, como otras en fases clínicas avanzadas ⁽⁵⁷⁾.

Tabla 1: Fármacos dirigidos contra el ADN tumoral: quimioterapia (1:2)

Fármacos dirigidos contra el ADN tumoral: quimioterapia	
Lugar de acción	Fármaco
Rotura del ADN:	
Derivados mostaza nitrogenada	Ciclofosfamida, ifosfamida, melfarán, clorambucil, bendamustina, glucofosfamida, PR-104
Nitrosoureas	BCNU
Triazenos	Dacarbacina, temozolomida
Antibióticos	Bleomicina, mitomicina
Platinos	Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino, Satraplastino, Cisplatino liposomal
Proteínas del ADN:	
Antibióticos	Antraciclinas: Adriamicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitoxantrone
Podofilotoxinas	Etopósido
Inhibidores de topo I	Topotecán, Irinotecán, Rubitecán
Antimetabolitos	Antifolatos: Metotrexate, Trimetrexate Fluoropirimidinas: 5FU, Ftorafur, Capecitabina, S1 , Raltitrexed, Pemetrexed, Citarabina, Fludarabina, Gemcitabina, Análogos de Adenosina: Pentostatina, Claridribina
Otros	Amonafida, Trabectedina, Vorinostat
Fármacos dirigidos contra genes específicos del ADN tumoral	
Molécula	Fármaco
Esteroides	Prednisolona, Dexametasona
Antihormona	Antiandrógenos: Tamoxifén, Fulvestrant Antiandrógenos: Flutamida, bicalutamida Análogos de somastotatina
Retinoides	ASTRA, Fenretidina, Bexaroteno
Prostaglandinas	Calcitriol
Sistema Inmune	Interferón alfa, Interleucina 2, Terapia génica

Tabla 1: Fármacos dirigidos contra el ADN tumoral: quimioterapia (2:2)

Fármacos dirigidos contra receptores de membrana de la célula tumoral	
Lugar de acción	Fármaco
Dominio extracelular: Anticuerpos monoclonales	Rituximab, Ibritumomab-I, Tositumomab-I, Alemtuzumab, Gemtuzumab, Epratizumab, Galiximab, Siplizumaz, SGN-40, Trastuzumab, Pertuzumab, Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, MDX-447, Nimotuzumab, nAb806
Dominio intracelular: Inhibidores tirosin-quinasa	Erlotinib, Gefinitib, ZD6474, Lapatinib, AEE788, Canertinib, Kahalalide, Atrasentán, ZD4054, ARQ 197, XL880, IMC-A12, AMG479
Fármacos que actúan en el citoplasma de la célula tumoral	
Lugar de acción	Fármaco
Inhibidores de vías de señalización intracelular:	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, PF-562,271 Ras: Lonafarnib, Tipifarnib, Sorafenib Fosfatidil-inositol y proteína cinasa C: Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurina; Proteasoma: Bortezomib; Chaperonas: IPI-504 Cinasas dependientes de ciclinas: Flavopiridol, Roscovitina, Hidroxi-estaurosporina, AMG655, Apo2l/Trail PD, YM155
Inhibidores de la función de la tubulina	Alcaloides de la Vinca: Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina, Vinflunina Taxanos: Paclitaxel, Docetaxel, BMS-275183 Epotilonas: Ixabepilona, Patupilona Discodermolide (XAA296) Sarcodictinas A y B, Eleuterobina Estramustina
Fármacos dirigidos contra el endotelio y la matriz extracelular	
Lugar de acción	Fármaco
Factores de crecimiento endotelial:	Bevacizumab, Talidomida, Lenalidomida, Aplidina, Inhibidores Cox-2, AMG 386
Receptores del endotelio:	Sunitinib, Axitinib, Motesanib, Vatalanib, Cediranib, CDP791, Sorafenib, CP-868,596, Vandetanib, AEE788, ABT869
Interior de la célula endotelial	Combrestatina, Enzastaurina
Matriz extracelular	BMS-275291, Col-3, Vitaxin, Cilengitida, ABT-510

Fuente: Adaptado de Espinosa E, Gómez Raposo C, Zamora P. Principios del tratamiento médico y clasificación de fármacos. En Oncología Clínica. Vol. I. Patología General. Editado por González Barón M, Espinosa E, Feliu J, De Castro J, Zamora P. Ordoñez A, Redondo A, Belda C. 3ª ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana. 2010. p: 425-441

2.2.4 Radioterapia

La radioterapia, al igual que la quimioterapia, es un tipo de tratamiento oncológico, pero de tipo local, que pretende conseguir la erradicación de las células malignas allí donde se aplica. Se basa en el uso de radiaciones de características electromagnéticas (Rayos X y Gamma) y partículas aceleradas (electrones, neutrones, etc.).

Las radiaciones electromagnéticas se emiten por la desintegración de isótopos de Cobalto, Radio, Iridio y Cesio. La fuente de radiación más utilizada es la bomba de Cobalto 60⁽⁵⁸⁾. Las radiaciones con partículas emitidas por la desintegración de radioisótopos se aceleran mediante un acelerador lineal o circular. Existen diferentes modos de aplicación de la radioterapia, entre los más conocidos está la *teleterapia* o *radioterapia externa*⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾. En este caso la fuente de irradiación se encuentra situada a distancia del paciente mediante aparataje como son la unidad de Cobalto y el acelerador lineal de electrones. La radiación utilizada puede ser de rayos gamma, rayos X, electrones, protones o núcleos atómicos.

El segundo modo de aplicación sería la *braquiterapia*⁽⁶¹⁾, en la cual se colocan fuentes radioactivas encapsuladas dentro de la zona u órgano a irradiar en proximidad al tumor (*endocavitaria*) o atravesando el tejido tumoral (intersticial). Se puede combinar con teleterapia y siempre debe aislarse al paciente radioactivo mientras la fuente esté en el organismo e incluso unos días después⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

Los tejidos neoplásicos están sometidos a una actividad metabólica incrementada, con un consecuente consumo de oxígeno mayor, efecto que aumenta la sensibilidad de las células a la radiación⁽⁶³⁾. La técnica radiológica basa su uso en el efecto diferencial de las células tumorales con las sanas, puesto que al ser las primeras más radiosensibles, se obtiene un mayor daño con la misma dosis, y presentan una peor reparación del daño celular producido por la radioterapia, que las células sanas⁽⁵⁸⁾. Las radiaciones ionizantes destruyen las células mediante los efectos que producen sobre el ADN durante el proceso de división celular, es por ello que los tejidos con un alto recambio celular, como la mucosa oral o digestiva, tienen un mayor riesgo de captación y de presentar efectos adversos en zonas circundantes⁽⁶³⁾.

La evolución de la tecnología radioterápica ha permitido en la actualidad ofrecer diferentes abordajes, entre los que podemos destacar:

- *La Radioterapia Intraoperatoria*, en la que la irradiación se aplica en campo quirúrgico abierto, directamente sobre el lecho quirúrgico o sobre los restos de tumor macroscópicos, que no pueden ser extirpados totalmente al comprometer la funcionalidad del órgano.

- *La Radiocirugía estereotáxica*, es la basada en la utilización de haces muy finos de radiación, desde múltiples puertas de entrada, durante un tiempo muy breve, de modo que se administran altas dosis de radiación, de una manera muy precisa, en la lesión a tratar, tanto fraccionada como en dosis única.

- *Radioterapia de intensidad modulada* para lesiones localizadas en el área de cabeza y cuello y pelvis; esta técnica permite modular la intensidad del haz en cada campo morfológico, reduciendo la dosis administrada en órganos críticos.

- *Radioterapia guiada por imágenes*, para lesiones localizadas en el cerebro y en partes blandas; esta técnica permite mediante la tomoterapia helicoidal obtener múltiples imágenes que ajusten las altas dosis de radiación a los volúmenes cambiantes del blanco tumoral, con una menor exposición de los tejidos circundantes normales⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Las múltiples indicaciones, tanto curativas como paliativas, hacen de la radioterapia una técnica completamente integrada en la estrategia terapéutica del cáncer, donde la mitad de los pacientes diagnosticados de neoplasia, a lo largo de la evolución de su enfermedad, podrán recibir dicho tratamiento, es por ello que en la actualidad el uso de oncoguías ha significado un gran avance ya que proponen actuaciones basadas en la evidencia científica⁽⁶⁷⁾.

En conclusión, la elección de la estrategia terapéutica del cáncer dependerá del estadio y extensión del tumor, así como del estado de salud del paciente y sus recursos personales y sociales para afrontar los cuidados que le sean necesarios. En ocasiones, existe incapacidad terapéutica para curar algunos tipos de cáncer agresivos o en estados avanzados de evolución, debiendo dirigir el tratamiento antineoplásico hacia un enfoque paliativo que proporcione el menor grado posible de malestar y conduzca a una muerte digna, frente a un tratamiento curativo.

2.2.5 Efectos secundarios de la terapéutica oncológica

Como hemos podido observar, existen múltiples estrategias terapéuticas que han demostrado una gran eficacia en la lucha para el control de las neoplasias, aumentando las tasas de supervivencia al cáncer, pero a pesar de sus efectos positivos no deben menospreciarse los efectos secundarios que pueden aparecer de forma leve o con alto riesgo, comprometiendo la vida del paciente, en algunos de los casos más extremos.

Los tratamientos tanto quimioterápicos como radioterápicos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, las cuales a consecuencia de su proceso de mitosis acelerada son candidatas a una mayor captación de los tratamientos, debiendo destacar que de igual forma, las células sanas se ven sometidas, en mayor o menor grado, a los efectos de dichos tratamientos.

Las células sanas más afectadas por el efecto citotóxico de la quimio y radioterapia son aquellas células que comparten características similares a las tumorales, en especial a su efecto de multiplicación celular amplificada, como pueden ser las de la médula ósea, tubo digestivo, sistema reproductor o del folículo piloso ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

Los efectos secundarios deben ser considerados con gran atención, pues en algunos de los casos pueden provocar un gran impacto en la calidad de vida del paciente onco-hematológico, así como aumentar el riesgo de efectos desagradables de mayor importancia, como las infecciones secundarias, o ser motivo de dosis limitante (reducción de dosis) ⁽⁷¹⁻⁷²⁾.

El nivel de toxicidad durante el tratamiento oncológico debe ser evaluado a corto y largo plazo tanto a nivel físico como emocional, para poder garantizar una prevención y detección precoz que permita iniciar aquellas estrategias para paliar, mejorar o subsanar los daños ocasionados ⁽⁷³⁻⁷⁴⁾. Diferentes estudios refuerzan el uso de diarios del paciente para realizar un adecuado seguimiento de la aparición de dichos daños, para ayudar a garantizar su óptimo control ⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾.

Existen diferentes escalas de valoración de la citotoxicidad, entre las más conocidas se encuentran las del *National Cancer Institute (NCI)*, *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* o la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 2) ⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾.

Tabla 2: Escala de toxicidad de la OMS (1:2)

Tipo	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ALERGIA	Ausente	Edema leve	Broncoespasmo moderado	Broncoespasmo severo	Anafilaxia
CARDIACA					
Ritmo	Ausente	Taquicardia sinusal >100x	Arritmia atrial	Taquicardia grave	Taquicardia ventricular
Funcionamiento	Ausente	Asintomático pero con signos anormales	Disfunción pasajera	Disfunción sintomática	Disfunción que no responde a tratamiento
Pericardio	Ausente	Derrame asintomático	Sintomático, pero no requiere punción	Requiere punción	Requiere cirugía
CUTÁNEA	Ausente	Eritema	Descamación, prurito, vesiculación	Ulceración	Dermatitis exfoliativa, requiere cirugía
Capilar	Ausente	Pérdida mínima	Alopecia moderada	Total, pero reversible	Total, irreversible
Infección	Ausente	Menor	Moderada	Mayor	Mayor con chequeo
GASTROINTESTINAL					
Bilirrubina	Normal	>1,5 a 2,5 N	>2,5 a 5 x N	> 5,1 a 10 x N	>10 x N
Fosfatasa alcalina	Ausente	>1,5 a 2,5 N	>2,5 a 5 x N	> 5,1 a 10 x N	>10 x N
Oral	Ausente	Eritema	Eritema, úlceras, alimentos líquidos	Úlceras, no puede alimentarse	Imposible la alimentación
Náusea/vómito	Ausente	Náusea	Vómito transitorio	Vómito importante	Vómito incontrolable
Diarrea	Ausente	Transitoria	Vómito, transitorio controlable	Vómito importante requiere terapia	Vómito incontrolable, hemorragia, deshidratación
Estreñimiento	Ausente	Leve	Moderado	Distensión abdominal	Distensión y vómito

Tabla 2: Escala de toxicidad de la OMS (2:2)

Tipo	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
HEMATOLÓGICA					
Hemoglobina	>11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocitos	> 4,0	3,0- 3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Granulocitos	> 2,0	1,5- 1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquetas	> 100	75- 99,0	50-74	25-49	< 25
NEUROLÓGICAS					
Central	Consciente	Letargo transitorio	Somnolencia < 50% tiempo	Somnolencia > 50% tiempo	Coma
Periférica	Ausente	Parestesias	Parestesias debilidad leve	Parestesias graves con pérdida función motora	Parálisis
RENAL					
Urea	< 1,25 x N	1,25-2,5 x N	2,5-5,0 x N	5,1-10 x N	> 10 N
Creatinina	< 1,25 x N	1,25-2,5 x N	2,5-5,0 x N	5,1-10 x N	> 10 N
Proteinuria	Ausente	0,3 g/dl	0,3-1,0 g/dl	1,0 g/dl	Síndrome nefrótico
Hematuria	Ausente	Microscópica	Macroscópica	Coágulos	Uropatía obstructiva
PULMONAR	Ausente	Leve	Disnea de esfuerzo	Disnea de reposo	Requiere reposo absoluto
DOLOR	Ausente	Ligero	Moderado	Grave	Incontrolable

Fuente: Salazar Guzmán L. Castro Salguero R. Manual de Quimioterapia. Capítulo II: Escalas de toxicidad de la OMS. p: 18-20 (Consultado 27.01.2012). Disponible en: www.crece.org.gt/publicaciones/Manual%20de%20Quimioterapia.doc

Cabe destacar que la toxicidad tanto puede aparecer desde el mismo momento de la infusión hasta meses o años después de haber recibido tratamiento quimio o radioterápico (Tabla 3) ⁽⁷¹⁾, es por ello que una vez finalizado el tratamiento terapéutico establecido, será necesario en los posteriores controles de la enfermedad seguir evaluando aquellos efectos que pueden aparecer o perdurar.

Tabla 3: Clasificación de la toxicidad en función del momento de aparición

T. Inmediata Horas-días tras QT	T. Precoz Días-semanas tras QT	T. Retardada Semanas-meses tras QT	T. Tardia Meses-años tras QT
Vómitos	Alopecia	Ototoxicidad	Hipogonadismo/esterilidad
Fiebre	Aplasia medular:	Anemia	Leucemias agudas
Hiper/Hipotensión	leucopenia,	Aspermia	Linfomas
Flebitis	anemia,	Pigmentación	Encefalopatía
Insuficiencia renal aguda	trombopenia	cutánea	Cataratas
Reacciones alérgicas	Mucositis	Fibrosis pulmonar	Carcinogénesis
Rash cutáneo	Diarrea	Neuropatía periférica	Menopausia precoz
Cistitis hemorrágica	Íleo paralítico	Cardiotoxicidad	Fibrosis hepática/cirrosis
Necrosis tisular local	Hiperglucemia	Fibrosis del conducto lagrimal	Osteoporosis
	Psicosis	Fenómeno de Raynaud	
	Retención hídrica	Síndrome hemolítico-urémico	
	Síndrome pseudo gripal	Hiperpigmentación cutánea	

T: toxicidad

Fuente: ¿Cómo se evalúa la toxicidad? Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). (Consultado 27.01.2012) Disponible en: <http://www.seom.org/es/infopublico/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia/1075-icomo-se-evalua-la-toxicidad?format=pdf>

La aparición y severidad de los efectos secundarios dependerá de varios factores moduladores tanto intrínsecos como extrínsecos, tales como la genética y situación de salud de la persona, así como de la dosis, fármaco y tratamientos concomitantes administrados; pero debe destacarse que uno de los factores más importantes en la prevención y detección precoz es el manejo de los cuidados por parte del paciente y familia; mediante la educación recibida por parte de profesionales de salud, dichos cuidados deberán ser consensuados en protocolos basados en la evidencia científica ⁽⁷⁹⁻⁸²⁾.

De todos los efectos secundarios, los más comunes y precoces a los que se deberán afrontar el paciente y su familia destacamos:

Alopecia: La caída del cabello tras la administración del tratamiento con citostáticos es uno de los efectos secundarios más frecuentes y con mayor impacto psicológico, en especial en mujeres jóvenes.

El mecanismo habitual es el “efluvio anagénico” (caída brusca y masiva) secundaria al cese de la actividad mitótica de las células de la matriz de los folículos pilosos. Este proceso puede aparecer a la semana de la administración de algunos fármacos. La alopecia secundaria a la quimioterapia es reversible, pero frecuentemente, la repoblación posterior se produce con cambios tanto en la textura como el color del pelo ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

Anorexia y caquexia: La anorexia es la pérdida del apetito o del deseo de comer, mientras que se considera *caquexia* la consumición progresiva de la masa muscular esquelética y del tejido adiposo. Se estima que dos terceras partes de los pacientes con cáncer sufren de anorexia o pérdida significativa de apetito, lo que conduce a la disminución acentuada de peso y desnutrición, con repercusiones significativas en la calidad de vida y morbimortalidad de los afectados ⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾. La anorexia y la caquexia suelen ocurrir juntas. La caquexia puede ocurrir en personas que ingieren suficientes alimentos, pero que no pueden absorber los nutrientes. La patogénesis del síndrome de anorexia-caquexia es multifactorial, pero los factores más importantes son ⁽⁸⁷⁾:

- *Factores psicógenos y del SNC:* Existen síntomas, como la depresión, el dolor y la ansiedad que pueden tener efectos anorexígenos. Los productos tumorales de acción central o periférica pueden alterar el mecanismo reflejo del apetito, habiéndose demostrado niveles plasmáticos elevados del aminoácido triptófano. También se produce una alteración de las sensaciones gustativas y olfatorias, con elevación del umbral para sustancias dulces y descenso para las amargas.

- *Efectos producidos directamente por el tumor.* En función de la localización del tumor puede producir alteraciones en el funcionamiento del tubo digestivo (disfagia, obstrucción, fístulas, mala absorción), con disminución de la absorción de nutrientes a pesar de mantener una ingesta suficiente.

- *Efectos producidos por la terapia antineoplásica.* La presencia de náuseas, vómitos, diarreas, mucositis, xerostomía son aspectos frecuentes durante el tratamiento, así como la disminución de las secreciones digestivas, que alteran la ingesta y la absorción de nutrientes.

- *Mediadores endógenos.* La causa principal del desarrollo de la anorexia y la pérdida de peso en la caquexia tumoral parecen ser el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina-1, también relacionadas con la instalación de distintas condiciones patológicas⁽⁸⁹⁾.

Por todo ello, dentro de las estrategias de cuidado de los profesionales en la necesidad de alimentación durante el proceso oncológico es muy importante trabajar con el paciente, no tan sólo el aporte cuantitativo energético suficiente, sino evaluar aquellos aspectos sociales y creencias acerca del comer que ayuden a potenciar la motivación para una adecuada ingesta oral⁽⁹⁰⁾.

Astenia: es un síntoma subjetivo de agotamiento físico, emocional y mental persistente, pudiendo estar producido por la propia enfermedad o por sus tratamientos. Los pacientes suelen referir una sensación de falta de energía debilidad, cansancio continuo y agotamiento que les impide realizar lo que desean, una falta de fuerzas generalizada que no encuentra alivio con el descanso⁽⁴⁸⁾. Es considerado por los pacientes como uno de los efectos secundarios más molestos, no solo por su dimensión física, sino también psicológica: falta de motivación, desgana, irritabilidad frecuente, abandono de las relaciones sociales, afectando la calidad de vida. Su incidencia en mayor o menor grado está presente en el 90% de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento. Tras finalizar el tratamiento, puede persistir durante meses o años en más del 50% de los pacientes.

Entre las estrategias terapéuticas para el control de la fatiga, además de las medidas farmacológicas se deben considerar otras, los cuidados específicos, como: el soporte psicoemocional y la adaptación a las limitaciones presentes, el aporte nutricional y energético preciso, la educación y asesoramiento en la realización de ejercicios progresivos y adaptados a cada situación y la terapia del sueño⁽⁹¹⁻⁹²⁾. Por lo que respecta al uso del tratamiento farmacológico, las últimas revisiones sistemáticas publicadas sobre más de once productos utilizados en el control de la fatiga, presentaron escasas

evidencias sobre su eficacia en la mejora de dicho síntoma. Asimismo se recomiendan el estudio del uso de los corticoides, ampliamente utilizados a nivel asistencial, pero cuyo efecto real no ha sido evaluado hasta la actualidad ⁽⁹³⁾.

Mielodepresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia): La médula ósea es muy sensible a los citostáticos debido a su alta división celular. Teniendo en cuenta que la vida de las diferentes células hematológicas, las primeras alteraciones celulares surgen con la leucopenia (dentro de la serie blanca los más afectados son los neutrófilos), posteriormente la trombocitopenia y finalmente la aparición de la anemia ⁽⁴⁸⁾.

La aparición de *neutropenia* por supresión de la serie blanca (granulocitos) sitúa al paciente en un estado de alto riesgo para la adquisición de infecciones aumentando su morbimortalidad. Uno de los signos más frecuentes de neutropenia es la fiebre superior a 38º C con niveles de neutrófilos inferiores a 500/mm³ ⁽⁹⁴⁾.

La *trombocitopenia* se define como la disminución del recuento sanguíneo de plaquetas <100.000-150.000/l. Suele presentarse en forma de pequeños sangrados ante mínimos traumatismos, tales como el cepillado de dientes, golpes accidentales. Son poco frecuentes los grandes sangrados.

La *anemia* aparece como una disminución de los niveles de hemoglobina por debajo de 12g/dl. Su incidencia se sitúa entre el 17-46%, dependiendo del tipo de neoplasia. Según resultados del estudio *European Cancer Anemia Survey* (ECAS), el 72% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos, presentarán anemia en algún momento de su curso evolutivo desde el diagnóstico ⁽⁹⁵⁾. Su instauración es lenta en la prolongación de los tratamientos de quimioterapia, pero genera uno de los síntomas de mayor preocupación para el paciente oncológico: la astenia, la cual es limitante a largo plazo para el desarrollo de las actividades de la vida con normalidad ⁽⁹⁶⁾.

Es muy importante que al inicio del tratamiento que el paciente reciba información sobre los signos de alarma provocados por las afectaciones hematológicas, así como los cuidados y medidas preventivas para evitar infecciones u otras complicaciones que debe tener en cuenta ⁽⁹⁷⁾.

Asimismo, es usual que durante el tratamiento el paciente reciba tratamiento de soporte con eritropoyetina o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) ^(94,98).

Mucositis: Es la inflamación de las mucosas del tracto digestivo, tanto de la boca como a nivel gástrico o intestinal. Existen diferentes grados de afectación pudiendo presentarse como un simple eritema o como amplias lesiones ulcerativas con cierto grado de necrosamiento epitelial. Dicho cuadro se acompaña de dolor, limitación en menor o mayor grado de la ingesta oral, así como riesgo de sobreinfección. Su aparición está relacionada con el tipo de tratamiento y dosis recibida.

Mostrando una incidencia entre el 40-80% en quimioterapia y del 90-100% en pacientes que reciben radioterapia o trasplante medular. En la actualidad existen una baja evidencia del mejor enfoque preventivo y curativo de la afectación ⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾.

Náuseas y vómitos: Entendemos por *náusea* la sensación desagradable, subjetiva que se localiza en la parte posterior de la garganta y en el estómago, seguida o no del vómito. Las *arcadas* son movimientos esofágicos y gástricos sin expulsión de contenido digestivo y el *vómito* son contracciones potentes de los músculos abdominales con expulsión del contenido gástrico de forma violenta ⁽¹⁰¹⁾.

Las náuseas y vómitos están mediados por diversos mecanismos del sistema nervioso central, las náuseas son controladas a través del sistema nervioso autónomo, mientras que el vómito es fruto de la estimulación de un reflejo complejo ubicado en la formación reticular dorso lateral, próximo a los centros respiratorios medulares. El centro del vómito presuntamente recibe estimulación convergente aferente de varias vías neurológicas centrales ⁽¹⁰²⁾.

Se definen tres tipos de emesis inducida por quimioterapia (EIQ) ⁽¹⁰³⁾:

1. *Emesis aguda*: aparece en las primeras 24 h siguientes a la administración de la quimioterapia. Su máxima severidad corresponde a las 4-8 primeras horas.
2. *Emesis retardada o diferida*: se presenta después de las primeras 24 h de administrar la quimioterapia. Un 40% de los pacientes la presenta durante las 48-72 horas posteriores al tratamiento, pudiendo prologarse hasta 6-7 días más tarde.

3. *Emesis anticipada*: se trata de una respuesta condicionada en pacientes que han presentado náuseas y vómitos de manera significativa en los ciclos previos de quimioterapia, y de forma particular, en el primero. Después del tercer o cuarto ciclo, un 20-40% de los pacientes presentan este síndrome.

En la actualidad se ha producido un avance de los tratamientos antieméticos provocando una disminución de la incidencia de la EIQ; pero a pesar de que se conocen más de 30 neurotransmisores participantes en su proceso, tan sólo 3 receptores tienen una relevancia clínica en su control: los receptores D2 de la dopamina (Fenotiacinas, butirofenonas y benzamidas), los receptores 5-HT3 de la serotonina (Ondasetrón®, granisetrón®, palonosetrón®), y los antagonistas de la sustancia P (Aprepitant®) ⁽¹⁰⁴⁾.

La adecuada prevención de la emesis se rige por la aplicación de estrategias farmacológicas basadas en las directrices de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en el Cáncer (MASCC) y la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* ⁽⁷⁹⁾, así como su óptima evaluación mediante escalas de valoración consensuadas ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾. A continuación se muestran los agentes quimioterápicos con mayor efecto emetógeno y sus esquemas terapéuticos actuales (Tabla 4 y 5) ⁽¹⁰⁷⁾.

Tabla 4: Riesgo de emesis según agente quimioterápico

Efecto Emetógeno (Incidencia de vómito sin tratamiento)	Agente quimioterápico
Riesgo Alto (emesis >90%)	Cisplatino, Mecloretamina, Carmustina, Dactinomicina, Dacarbacina, Estreptozocina, Ciclofosfamida >1500 mg/m ²
Riesgo Moderado (emesis 30-90%)	Oxaliplatino, Citarabina >1g/m ² , Ciclofosfamida <1500mg/m ² , Ifosfamida, Carboplatino, daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Irinotecan.
Riesgo Bajo (emesis 10-30%)	Paclitaxel, Docetaxel, Etopósido, Cetuximab, Trastuzumab, Mitoxantrone, Topotecan, Mitomicina, Fluorouracilo, Citarabina <1g/m ² , Pemetrexed, Metrotexate, Gemcitabina, Bortezomib
Riesgo Mínimo (emesis <10%)	Bevacizumab, Bleomicina, Rituximab, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Busulfan, Fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina

Fuente: Fundación para la Excelencia y la Calidad Oncológica. (Consultado: 04.02.2012). Disponible en: http://www.fundacioneco.es/images/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/InformacionTumores/3.Toxicidad_de_Quimioterapia.pdf

Tabla 5: Pauta antiemética según riesgo de emesis

Riesgo Emesis	Antes Quimioterapia	48-72 horas tras Quimioterapia
Riesgo Alto (Emesis >90%)	Antagonistas receptores de la serotonina 5 HT ₃ + Dexametasona + Aprepitant	Dexametasona + Aprepitant
Riesgo Moderado (Emesis 30-90%)	Antagonistas receptores de la serotonina 5 HT ₃ + Dexametasona + Aprepitant	Aprepitant
Riesgo Bajo (Emesis 10-30%)	Antagonistas receptores de la serotonina 5 HT ₃ + Dexametasona Dexametasona	Antagonistas receptores de la serotonina 5 HT ₃ + Dexametasona Ninguno de rutina
Riesgo Mínimo (Emesis <10%)	Ninguno de rutina	Ninguno de rutina

Fuente: Fundación para la Excelencia y la Calidad Oncológica. (Consultado: 04.02.2012). Disponible en: http://www.fundacioneco.es/images/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/InformacionTumores/3.Toxicidad_de_Quimioterapia.pdf

Trastornos de ritmo intestinal (diarreas o estreñimiento): La *diarrea* viene determinada por la presencia del cambio del ritmo intestinal habitual, presentando heces acuosas, sueltas y con una frecuencia superior a 3 deposiciones diarias. La quimio y radioterapia produce diarrea por irritación directa de la mucosa intestinal, dando lugar a diarrea de tipo secretora. El riesgo y severidad de diarrea dependerá del tipo de citostático recibido así como de la dosis, y velocidad de infusión; los citostáticos que la producen con mayor frecuencia son: 5-fluorouracilo, irinotecán y topotecán. El mantenimiento de la diarrea de manera prolongada puede provocar severos problemas de deshidratación y desequilibrio nutricional, aumentando el riesgo por infecciones a causa de la destrucción de la flora intestinal ⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

El *estreñimiento* es la disminución del ritmo intestinal a menos de dos deposiciones a la semana con alteración en la dureza de las heces junto con la posibilidad de tenesmo rectal. Deben destacarse entre las manifestaciones más comunes la disminución y alteración de la cantidad de heces, presencia de dolor abdominal, náuseas y vómitos, anorexia, distensión abdominal y en casos extremos, pseudodiarrea.

Afecta tres veces más a mujeres que a hombres, afectando a un 40% de pacientes tratados con citostáticos, y pudiendo llegar su incidencia al 90% de pacientes tratados con opiáceos. El estreñimiento debe tratarse de manera precoz mediante una dieta adaptada y con soporte de un tratamiento laxante oportuno, puesto que una prolongación temporal puede inducir a complicaciones severas como la oclusión intestinal ⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾.

Xerostomía: Conocida habitualmente como “boca seca”, es uno de los efectos secundarios más presentes en los pacientes que realizan tratamiento con radioterapia de cabeza y cuello.

Las glándulas salivares: parótidas, submandibulares y sublinguales tienen un bajo índice mitótico, pero a pesar de ello de manera temprana se ven alteradas, reduciendo su contenido acuoso de la saliva con relación a la mucina y otras proteínas o contenido mineral presentes, dando lugar a una saliva pegajosa, con un pH más bajo que favorece la presencia de levaduras en la cavidad oral. Todo ello acompañado de las alteraciones en el gusto de los alimentos (disgeusia) ⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾, así como la dificultad en la masticación y la deglución ⁽¹¹³⁾.

Gran parte del tratamiento de la xerostomía irá destinado al mantenimiento de una correcta higiene bucal e hidratación de la misma, favoreciendo el estímulo de la misma mediante productos con sorbitol, xilitol o glucolactoperoxidasa, así como la aplicación de productos tópicos lubricantes, conocidos como saliva artificial.

Existen tres tipos de salivas artificiales: las que contienen mucina extraída de glándula submandibular de bovino, las que se preparan en base a carboximetilcelulosa y las que contienen sales minerales (SALIVAR® spray). Las soluciones artificiales que contienen mucina son las más aceptadas por parte de los pacientes, debido a que su viscosidad se asemeja más a la saliva natural, no poseen sabor y gracias a su capacidad lubricante que proporciona alivio a los tejidos blandos irritados. Soluciones con carboximetilcelulosa presentan alta viscosidad lo que puede disminuir su capacidad de lubricación de los tejidos. Las soluciones preparadas con sales como el potasio, cloro, sodio, magnesio, calcio, fósforo y flúor tienen como objetivo principal la remineralización de los tejidos duros ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁵⁾.

En casos extremos, se pueden utilizar fármacos para simpaticomiméticos como la pilocarpina, alcaloide natural estimulador de las glándulas exocrinas. Tiene una acción a los 15 minutos de ser administrada pero puede verse acompañada de sudoración, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea; además de poliuria, dolor de cabeza, síncope, temblores, alteraciones cardiovasculares, como hipotensión, bradicardia o arritmia ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁷⁾.

Como se observa en la tabla 2 la variabilidad en la toxicidad es amplia según el fármaco utilizado, así como la aparición de más de una de ellas a consecuencia de la administración de combinaciones de varios fármacos o estrategias terapéuticas.

Para finalizar, deberíamos destacar uno de los efectos secundarios que presenta una mayor repercusión o impacto psicosocial tanto en el paciente como en su entorno de pareja, y que con el actual aumento de la supervivencia no debe menospreciarse: *la toxicidad gonadal y alteración sexual*.

Toxicidad gonadal y alteración sexual: Los tratamientos tanto quimio como radioterápicos provocan en el hombre daños en el epitelio germinal testicular, con aplasia germinal provocando infertilidad por oligospermia y atrofia o fibrosis peritubular ⁽¹¹⁸⁾, así como en las mujeres destrucción folicular y fibrosis ovárica ⁽¹¹⁹⁾. La reversibilidad de este tipo de toxicidad es variable en función del tipo de tratamiento y edad del paciente o sexo. Existen diferentes métodos para poder conservar la capacidad reproductiva del paciente entre las que debemos destacar con mayor grado de éxito ⁽¹²⁰⁻¹²²⁾: la criopreservación de semen, embriones, ovocitos y tejido ovárico con el fin, tras finalizar el tratamiento, de conseguir cumplir el deseo de ser padres por parte de los pacientes y sus parejas.

Además de la toxicidad gonadal, debemos atender a la alteración de las necesidades sexuales de los pacientes. Su incidencia puede oscilar entre un 35-100% según patología y tratamiento, sufriendo alteraciones de sus relaciones sexuales de forma temprana y persistiendo, algunas de ellas, más allá del período de recuperación física ⁽¹²³⁾.

En el caso de las mujeres las neoplasias de mama y ginecológicas son las que provocan mayor trastorno a consecuencia de las alteraciones de la imagen corporal ^(124,125), así como por las secuelas de la cirugía y tratamiento directo en los órganos implicados. Entre las molestias que pueden aparecer debemos destacar ⁽¹²⁶⁾: incapacidad de orgasmo, dispareunia (dolor al coito), pérdida de sensibilidad o adormecimiento de la zona vaginal a consecuencia de la pérdida de elasticidad y sequedad tanto por el tratamiento recibido como por la aplasia ovárica y hormonal provocada.

En los hombres, la neoplasia de próstata es una de las más impactantes en lo que respecta a la sexualidad, así como la de pene, a pesar de que esta segunda es poco prevalente ⁽¹²⁷⁾. Los tratamientos quirúrgicos y radioterápicos en especial suelen provocar disfunción eréctil, anorgasmia (incapacidad para alcanzar el orgasmo), ausencia de eyaculación, eyaculación retrógrada (eyaculación que retrocede hasta la vejiga) ⁽¹²⁸⁾.

La presencia de algunas de estas alteraciones va a tener un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, en especial en su capacidad para relacionarse con la pareja y el desarrollo de roles en su entorno social ⁽¹²⁹⁾. En algunos de los casos, el afrontamiento y aceptación a las alteraciones permanentes, necesitarán de la ayuda de profesionales expertos para su superación ⁽¹³⁰⁻¹³¹⁾.

2.3 Mucositis

A continuación se describen las características patofisiológicas de la mucositis oral, así como su incidencia y tratamientos oncológicos con mayor grado de inducción a su toxicidad.

2.3.1. Histología de la mucosa oral

La cavidad bucal se encuentra situada en la parte inferior de la cara, dividida mediante dos arcos alveolo-dentarios que forman dos regiones diferenciadas: *el vestíbulo*: parte anterior de los arcos dentarios, limitada por los labios y mejillas; y *la boca*: parte comprendida por el interior de los arcos dentarios.

La mucosa que reviste ambas partes de la cavidad bucal es conocida como *mucosa oral*. La mucosa oral, al igual que otros tipos de mucosas, tiene una función protectora tanto de las lesiones que se pueden producir por el proceso de masticación, como barrera protectora de entrada de microorganismos a capas celulares más profundas. No debe olvidarse la gran función sensitiva de dicha mucosa, transmitiendo estímulos sensoriales como calor, dolor, frío, entre otros ⁽¹³²⁾.

La mucosa oral está formada por dos estratos celulares: el epitelio de revestimiento y el tejido conjuntivo subyacente o lámina propia, separados ambos por una fina membrana basal. Existen dos familias celulares en epitelio oral ⁽¹³³⁾:

a) *Células intrínsecas al epitelio*: formadas el 90% por queratinocitos, cuya función es migrar de las capas más profundas a las superficiales para sufrir la mitosis y especialización celular. Se diferencian formando en el epitelio los estratos: basal, espinoso, granuloso o corneo. Este proceso de renovación continuo celular tiene una vida media aproximada de 12 a 14 días.

b) *Células extrínsecas permanentes y transitorias*: células de origen ajeno al epitelio, destacando en un 9% los melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans; y en un 1% los granulocitos, monocitos y linfocitos que se filtran de manera ocasional.

Las funciones del epitelio son llevadas a cabo mediante la expresión de proteínas especializadas llamadas citoqueratinas, las cuales son necesarias para el mantenimiento de la forma, integridad, morfología y cohesión celular.

Se distinguen tres tipos de mucosa oral ⁽¹³²⁻¹³³⁾:

La mucosa de revestimiento: Tiene una función de protección. El tipo de epitelio es no queratinizado y cubre tejidos blandos de la cavidad bucal exceptuando encías y paladar duro. Reviste labios, mejillas, suelo de la boca y superficie ventral de la lengua y paladar blando.

La mucosa masticadora: Reviste las encías y paladar duro, zonas con gran carga tensional durante el proceso de masticación; se encuentra fijada al hueso y no presenta estiramiento.

La mucosa especializada: Tapiza la superficie dorsal de la lengua y contiene numerosas papilas sensoriales.

2.3.2 Incidencia y bases biológicas de la toxicidad de la mucosa oral

La mucositis consiste en la inflamación de las mucosas de todo el tracto gastrointestinal (desde la boca al ano) que conduce a la aparición de lesiones (abrasiones o ulceraciones) más o menos dolorosas; hablamos de mucositis oral cuando esta se encuentra limitada a la cavidad oral ⁽¹³⁴⁻¹³⁵⁾.

Normalmente, los pacientes comienzan a notar los síntomas entre 5 y 7 días después del inicio de la quimioterapia. Estos síntomas pueden durar entre 7 y 14 días antes de la curación total, en algunos pacientes la mucositis oral puede prolongarse.

El riesgo de desarrollar mucositis oral aumenta con cada ciclo de quimioterapia, y el hecho de haber padecido una mucositis previa, deja la mucosa debilitada para la presencia de nuevos casos en ciclos posteriores.

La frecuencia con que se presentan las complicaciones orales de los pacientes que reciben tratamiento oncohematológico varía según el tipo de tratamiento al cual se es sometido. La incidencia en pacientes sometidos a quimioterapia primaria puede llegar al 40-50%; para los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas es del 80% y en pacientes sometidos a radioterapia en zonas de la cabeza y el cuello que comprenden la cavidad oral puede ser del 100% ⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾.

Las lesiones que aparecen en la mucosa oral (estomatitis) tras la exposición a quimioterapia se caracterizan por ser úlceras múltiples, profundas, de gran tamaño, con suelo necrótico y escasa inflamación perilesional ⁽¹³⁹⁾. La clasificación de sus grados de extensión puede ser representada por múltiples escalas como posteriormente podremos observar, siendo una de las más reconocidas por su sencillez y concreción la escala de la OMS ⁽⁷⁸⁾.

Como muestra su incidencia, la mucositis oral es una complicación frecuente, presente tanto en el tratamiento de quimioterapia como de radioterapia. Gran parte de los pacientes afectados presentarán dolor, viendo deteriorada significativamente su capacidad de ingesta oral, calidad de vida, así como un riesgo clínico de sepsis en caso de neutropenia ⁽¹⁴⁰⁾.

En algunos pacientes, se convertirá en un factor limitante de la dosis-toxicidad, provocando el retraso de ciclos de tratamiento, o incluyendo el fraccionamiento avanzado o hiperfraccionado de los tratamientos contra el cáncer ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴¹⁾.

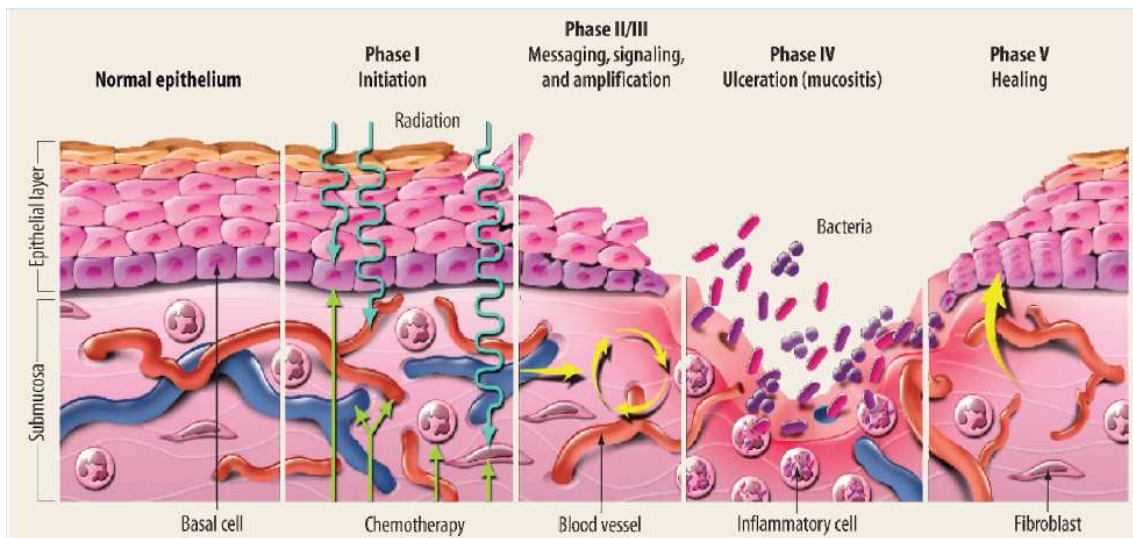
Tanto la quimioterapia como la radioterapia pueden reducir la capacidad regenerativa de la mucosa oral. El tipo de fármaco, su esquema de administración y la dosis son factores directamente relacionados con la frecuencia e intensidad de la estomatitis o mucositis oral. Existen otros factores como la edad, el sexo, la higiene dental previa, el estado nutricional, los cuidados de la boca durante el tratamiento y las sobreinfecciones asociadas que también determinarán el proceso de la misma ⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾.

Existen dos tipos de mucositis oral o estomatitis. Recibe el nombre de *estomatotoxicidad directa* el efecto específico de un fármaco citostático sobre la célula de la mucosa oral en fase de mitosis y que se manifiesta generalmente a los 5-7 días de la administración.

La *estomatotoxicidad indirecta*, es el resultado de la acción del fármaco a nivel medular que provoca mielosupresión y posible sobreinfección de la mucosa oral ⁽¹³⁵⁾.

Sonis ST et al. ⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁶⁾, en los últimos años, han descrito los mecanismos moleculares que se encuentran implicados en la toxicidad producida por la quimio-radioterapia en los tejidos celulares. Los tejidos sanos, contrariamente a los tejidos neoplásicos, tienen una alta capacidad de reparación del tejido celular frente a los agentes tóxicos.

Para la salud del epitelio celular es muy importante mantener su capacidad de división celular de forma rápida, es por ello que cuando un factor externo provoca una lesión del ADN celular, reduciendo su capacidad de recambio celular, se inician las 5 etapas de la biopatología celular de la mucositis ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾: iniciación, señalización, amplificación, ulceración y curación. Las cuatro primeras etapas son las propias del proceso patológico hasta completar el proceso de curación, aunque algunas de ellas se superponen en el tiempo (Figura 6) ⁽¹⁴⁸⁻¹⁴⁹⁾.



Fuente: En Rena L. Development and implementation of an oral care protocol for patients with cancer. CJON.2009; 13 (6): 718-722. Adaptado de: "A Biologic Approach to Mucositis," by S.T. Sonis. Journal of Supportive Oncology. 2004; 2 (1): 26.

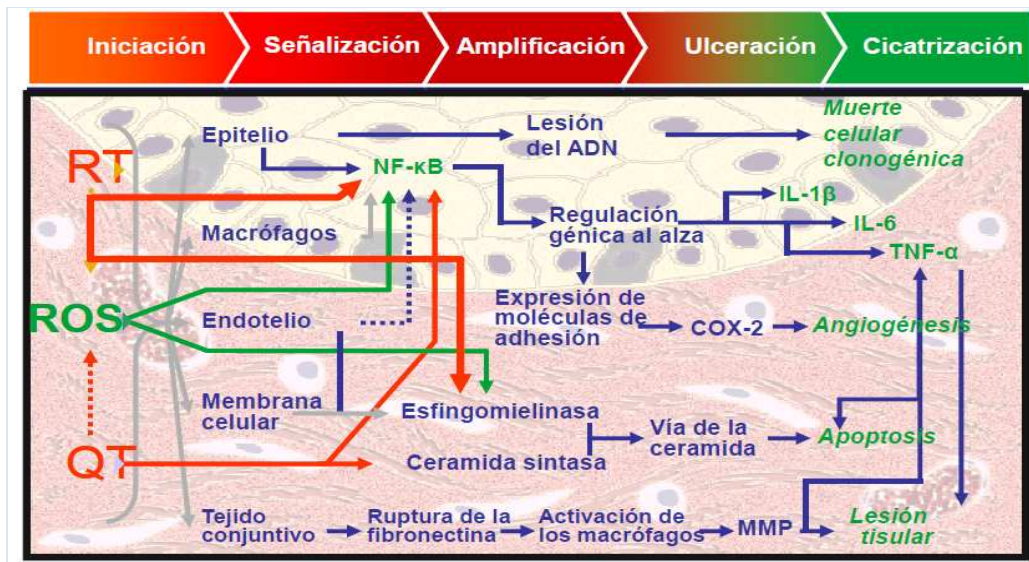
Figura 6: Etapas del proceso de mucositis

Iniciación: La primera etapa se basa en la lesión tisular producida tras recibir la quimio o radioterapia, en las células epiteliales de la mucosa y submucosa subyacente.

Se producen roturas de las hebras del ADN celular y se inicia el proceso inflamatorio del epitelio, a través de la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS), o mediante la activación del factor de transcripción enzimática. En esta etapa la mucosa aparentemente parece normal, sin embargo el proceso inflamatorio se encuentra activado ⁽¹⁴⁸⁾.

Señalización y Amplificación: En la segunda y tercera fase, el proceso de apoptosis celular del epitelio de la mucosa se encuentra en marcha. Se inicia el proceso de expresión de diversas moléculas proinflamatorias y proapoptóticas en las capas basales del epitelio y en el estroma subepitelial. Las señales inflamatorias de la etapa inicial se amplifican por la activación local del factor de transcripción nuclear kB (NF-kβ), aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la interleucina 1-beta (IL-1β).

Todo ello promueve la transcripción de genes que codifican tirosin quinasas activadas por mitógenos (MAPK), cicloxigenasa2 (COX2) y otras moléculas proteolíticas, como las metaloproteinasas. Estas citoquinas causan daño a los tejidos más profundos, amplificando las cascadas de señalización y del proceso de lesión, produciendo finalmente la aparición de la ulceración (Figura 7) ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵⁴⁾.



Fuente: Adaptado de: Dodd. MJ. The Pathogenesis and Characterization of Oral Mucositis Associated with Cancer Therapy. Oncology Nursing Forum. 2007; 31 (4):5-11

Figura 7: Proceso de activación inflamatorio de la mucositis

Ulceración: La fase ulcerativa de la mucositis oral es la más sintomática y asociada al proceso de mucositis. La pérdida de la integridad de la mucosa produce lesiones muy dolorosas. La lesión y la muerte de las células madre epiteliales basales resultantes de las fases previa y por cambios atróficos, culminan con diversos grados de deterioro y descomposición de la mucosa. Los componentes de la pared celular (lipopolisacáridos, ácido lipoteicoico, antígenos y alfa glucanos) penetran dentro de la mucosa (rica en macrófagos en ese momento) para estimular las células que secretan citoquinas proinflamatorias que inducen a la inflamación ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵⁴⁾.

Las rupturas en el epitelio de la mucosa proporcionan puertas de entrada a la colonización bacteriana y de microorganismos, siendo común la infección secundaria. Las bacterias que penetran en la submucosa contribuyen a agravar la condición mediante la estimulación de la infiltración macrófagos para producir y liberar citocinas proinflamatorias adicionales. En pacientes neutropénicos, las bacterias pueden invadir los vasos enteros submucosos causando bacteriemia o sepsis. Las úlceras pueden aparecer grisáceas, blancas con áreas centrales de necrosis ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵⁴⁾.

Curación: Es la etapa final de la mucositis oral. Señales procedentes de la submucosa inician el proceso de regeneración del epitelio. La proliferación, diferenciación y migración de células epiteliales se repite hasta restablecer la integridad de la mucosa y flora microbiana local, con apariencia de normalidad ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵⁴⁾.

2.3.3 Tratamientos oncológicos con efecto tóxico de la mucosa oral

Tal y como se ha indicado con anterioridad, la aparición de la mucositis es multifactorial tanto a nivel intrínseco del paciente (estado bucal, físico, nutricional, género o edad), como extrínseco (tratamiento, dosis y vía de administración) ⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾. Los pacientes menores de edad presentan una mayor incidencia de mucositis oral dada su mayor tasa mitótica del epitelio y mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio; también en el caso de los pacientes en proceso de trasplante medular, cuya mielosupresión es entre 2 a 3 veces mayor que en pacientes con tumor sólido ⁽¹⁵⁵⁾.

No todos los tratamientos antineoplásicos tienen el mismo efecto tóxico sobre las mucosas; la administración de citostáticos a dosis elevadas o mediante tratamientos en infusión continua o en periodicidades cortas, tales como el uso de 5-fluorouracilo (5FU), metrotexato, doxorrubicina; puede provocar una mayor incidencia de aparición de mucositis ^(135,137, 156-157).

Actualmente han aparecido nuevas moléculas con efectos citostáticos similares a las perfusiones continuas o prolongadas pero con una reducción tanto de la toxicidad, como de la complejidad de administración. Un ejemplo, es la administración oral de la capecitabina, antimetabolito que se transforma en 5-FU a nivel tumoral, el cual ha permitido la reducción de la incidencia de mucositis frente al tratamiento con bolus y/o infusión ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾. En la tabla 6 se presentan algunos de los fármacos con mayor capacidad de toxicidad oral.

Tabla 6: Agentes quimioterápicos con capacidad tóxica en la mucosa oral

Agentes alquilantes	Antimetabolitos	Taxanos	Alcaloides de la Vinca
Busulfán	Citosina arabinósido	Docetaxel	Vinblastina*
Ciclofosfamida	5-fluorouracilo*	Paclitaxel	Vincristina
Mecloretamina	Hidroxiurea		Vinorelbina
Procarbazina	Metrotexato*		
Tiotepa	6-mercaptopurina		
	6-tioguanina		
Antraciclinas	Antibióticos Tumorales	Otros	
Daunorrubicina	Actinomicina D	Etopósido*	
Doxurrubicina*	Amsacrina	Tenipósido	
Epirubicina	Bleomicina	Mostazas nitrogenadas	
	Mitramicina C		
	Mitomicina		

(*) Citostáticos con mayor incidencia de toxicidad oral

Fuente: Alonso P et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. Farmacia Hospitalaria. 2001; 25 (3):139-149.

La quimioterapia, no es la única estrategia con efecto tóxico de la mucosa oral, la mucositis rádica (secundaria a la radioterapia) está presente en el 100% de los pacientes con patología local de cabeza-cuello (ORL), que reciben dosis acumulativas de radiación de más de 30 Gy, que incluyen los campos de la mucosa bucal ⁽¹⁶⁰⁾.

Su aparición es posterior a la de la quimioterapia; suele aparecer a las 2-3 semanas, no desapareciendo hasta 2 semanas o meses después de la finalización del tratamiento ⁽¹³⁷⁾.

La técnica empleada para administrar la radioterapia (RT) puede tener también impacto en la intensidad y la duración de las úlceras orales. La RT hiperfraccionada o de intensidad modulada conlleva dosis menores administradas con más frecuencia, produciendo efectos secundarios menos intensos. La RT de intensidad modulada respeta los tejidos normales, reduciendo las úlceras orales, mientras que se sigue administrando la dosis de radioterapia plena o incluso una dosis mayor al cáncer ⁽⁷⁷⁾.

Durante la primera semana de tratamiento con RT, aparece eritema de la mucosa situándose en la fase de infiltrado inflamatorio o Grado I (según escala de la OMS. Posteriormente, a las dos semanas, con la depleción de la capa basal se inicia la formación de las pseudomembranas de aspecto blanquecino, instaurándose el II grado de la mucositis.

La mucositis por RT es sensible a los cambios de dosis por fraccionamiento; dosis de fracción entre 1,7-1,8 Gy provocarán grados de mucositis I-II, pero dosis de fracción superiores a 2 Gy desembocarán en grados III-IV ⁽⁷⁷⁾. Hasta un 70% de los pacientes sometidos a RT local de ORL necesitará un soporte nutricional enteral mediante sonda debido a la alteración de la cavidad oral por presencia de mucositis. Es usual, en caso de altas dosis, o imposibilidad de fraccionamiento de la RT, la instauración preventiva de sonda nasogástrica para cubrir dicha necesidad ^(77,161-162).

Es lógico pensar, que cuando el paciente recibe tratamiento concomitante de quimio-radioterapia, sus efectos se vean magnificados ⁽¹⁶³⁾.

2.3.4 Valoración y diagnóstico

Uno de los principales problemas para la evaluación del impacto de los tratamientos terapéuticos frente a la toxicidad producida, así como para la evaluación de las estrategias terapéuticas de prevención y tratamiento terapéutico de la mucositis oral, ha sido el consenso en la evaluación y medición de la misma, dada la gran variabilidad de escalas ^(140, 164).

En las últimas décadas la relevancia del impacto de la mucositis ha permitido que los investigadores hayan creado y validado escalas para su óptima medición. En la actualidad destacan dos grandes categorías de escalas: Escalas Generales (simples o múltiples) de valoración de la mucositis, compuestas generalmente por 4-5 variables que valoran el estado general de la boca y las Escalas Específicas, donde se valora la mucositis o el estado de salud oral respecto al tratamiento recibido ^(140,165-166).

A. *Escalas Generales*: La simplicidad de estas escalas ha hecho que en la actualidad la mayoría de investigadores se decanten por el uso consensuado de la escala de la OMS. Entre ellas, se distinguen las simples y múltiples:

A.1 *Escalas Simples*:

1) *Escala del Instituto de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson (FHCR)*: Se realiza una valoración en 5 grados: ninguna, leve, moderada, severa y de amenaza de vida. Los diferentes autores resaltan como un aspecto negativo relevante, que a pesar de que su clasificación es sencilla, carece de claridad y objetividad en su aplicación evaluativa.

2) *Escala de Lindquist/Hickey*: Valora 4 grados en función de la presencia de eritema, ulceración, capacidad de ingesta oral y dolor.

3) *Escala de la OMS*: Al igual que la escala anterior valora cuatro grados de severidad, con ponderación de la alteración de la mucosa, ingesta y dolor, y además incluye la alteración en el habla.

A.2 *Escalas Múltiples*: Incluye aspectos diferenciales como la extensión de las lesiones, aparición de otros signos o variables. Destacan las siguientes escalas:

1) *Escala de Beck*: Se distinguen 8 categorías donde se evalúan los labios, la lengua, la mucosa, las encías, la saliva, los dientes y la capacidad de hablar. La capacidad de ingesta se deja a la evaluación subjetiva del paciente

2) *Escala de Eilers*: Se avalúan 8 categorías: voz, deglución, labios, lengua, saliva, mucosas, encía y dientes al igual que la escala de Beck, pero se añade una ponderación del 1 al 3, donde 1 es “normal” y 3 “comprometido”. El problema de dicha escala es que requiere de entrenamiento para evitar la variabilidad de observación y el sesgo que de ello se deriva al ser utilizada durante las evaluaciones.

3) *Escala de Walsh*: Combina variables funcionales y subjetivas como las anteriores; una de las críticas que recibe es la presencia de variables evaluativas que pueden verse comprometidas por otras causas diferentes a la propia mucositis, tales como productos o fármacos que alteran la función salivar, severidad del dolor según tratamiento farmacológico, entre otros.

B. *Escalas Específicas*: Estas escalas de valoración incluyen cambios específicos según el tratamiento recibido por el paciente de quimioterapia, radioterapia o acondicionamiento para trasplante de médula ósea (TMO).

1) *Escala de Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR)*: Se basa en una combinación de las anteriores, con una ponderación de 4 puntos para cada apartado.

2) *Escala del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC)*: realiza una diferenciación según el tratamiento recibido, clasificando los diferentes grados según zona de aparición de las lesiones. Es una de las escalas más utilizadas conjuntamente con la de la OMS.

3) *Oral Mucositis Rating Scale (ORMS)*: creada para la valoración de la mucositis en pacientes de TMO. Evalúa el tipo y severidad de los diversos cambios presentes en la mucosa oral (atrofia, eritema, ulceración, hiperqueratosis, entre otros), con una ponderación de 0 a 3 (normalidad- severo).

4) *Índice de Mucositis Oral (OMI)*: Utilizada en pacientes sometidos a TMO, está compuesta de 34 ítems. Posteriormente han surgido diversas versiones más cortas de 20 ítems, que han permitido que sea aplicado por otros profesionales no específicos del ámbito odontológicos y con una menor variabilidad sin presencia de entrenamiento en su uso. Esta escala no evalúa aspectos como el dolor, ni el deterioro de la capacidad de ingesta oral.

5) *Escala de Spijkervet*: Utiliza variables tanto cuantitativas como cualitativas en su valoración. La valoración de la cavidad oral está dividida en siete áreas anatómicas con subáreas, utiliza una evaluación tanto de la variación de la coloración de la mucosa y el tipo de cambios de la ulceración, así como de su extensión en la superficie implicada.

Como se ha podido observar las escalas generales ofrecen una aplicabilidad sencilla siendo el método más simple para el uso de cualquier profesional, más allá de su entrenamiento en el manejo de la escala; además, evitan la variabilidad en la interpretación de los estadios de la mucositis. El uso de las escalas múltiples se recomienda para profesionales adiestrados y con interés, sirve para una valoración precisa y detallada de la extensión y localización de la mucositis ⁽¹⁶⁷⁾.

En el caso de pacientes pediátricos existen escalas específicas adaptadas a las peculiaridades del paciente pediátrico como la escala OMAS (de la OMS) aplicada en niños menores de 6 años ⁽¹⁶⁸⁻¹⁶⁹⁾. En la tabla 7 se describe los parámetros de resultado en las valoraciones según algunas de las escalas generales y específicas de evaluación de la mucositis oral más utilizadas ^(140, 165).

Tabla 7: Escalas generales de valoración de la mucositis oral (1:2)

Escala	Grado 0	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
FHCRC*	Ausencia de mucositis	Mucositis Leve	Mucositis Moderada	Mucositis Severa	Mucositis con amenaza de la vida
Lindquist /Hickey	Ausencia de mucositis	Eritema Ligero ardor	Eritema y ulceración o placas blancas. Dolor oral Ingesta conservada	Eritema y ulceración o placas blancas. Dolor oral Incapacidad de Ingesta oral	-
OMS**	Normalidad	Eritema generalizado Mucosa enrojecida Ingesta conservada a sólidos No dolor Voz normal	Eritema Úlceras poco extensas Ingesta conservada a sólidos Dolor ligero Voz normal	Úlceras extensas. Encías edematosas Saliva espesa Ingesta a líquidos conservada Dolor Dificultad para hablar	Úlceras muy extensas Encías sangrantes Infección Ausencia saliva Incapacidad de Ingesta oral con soporte nutricional Dolor extenso

* FHCRC: Fred Hutchinson Cancer Research Center

**OMS: Organización Mundial de la salud

Fuente: López-Castaño F et al. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. Med Oral Cir Bucal. 2005; 10: 412-21

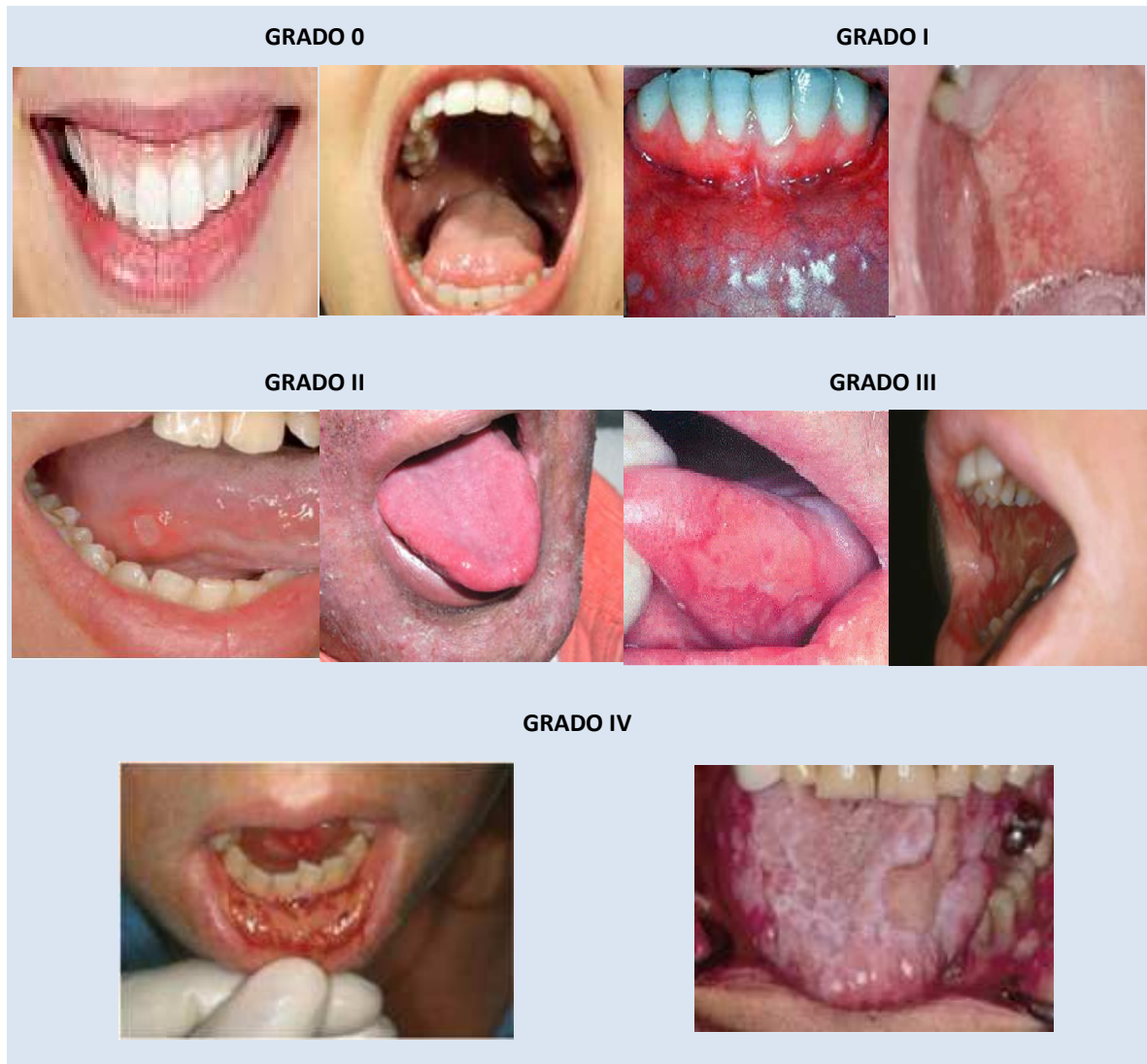
Tabla 7: Escalas generales de valoración de la mucositis oral (2:2)

Escala	Terapia	Grado 0	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
NCI-CTC	QT***	Normalidad	No dolor, úlceras, eritema. o Dolor leve en ausencia de lesiones.	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede comer y tragar.	Dolor, eritema, edema o úlceras. Requiere hidratación endovenosa.	Ulceración severa o requiere nutrición enteral o parenteral o intubación profiláctica
NCI-CTC	RT**	Normalidad	Eritema mucoso	Lesiones pseudo-membranosas irregulares (1,5 cm diámetro) no contiguas	Lesiones pseudo-membranosas confluentes >1,5 cm diámetro	Necrosis o ulceración profunda, puede incluir sangrado por traumas menores o abrasiones
NCI-CTC	TMO*	Normalidad	No dolor, úlceras, eritema. o Dolor leve en ausencia de lesiones	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede tragar.	Dolor, eritema, edema o úlceras que dificultan el tragar o que requieren hidratación enteral o parenteral o soporte nutricional.	Ulceraciones severas que precisan intubación preventiva o que resultan en una neumonía por aspiración
WCCNR	QT	Ninguna lesión Color rosa >50% No sangrado	Lesiones: 1-4 Color ligeramente rojo: >50%	Lesiones: >4 Color moderadamente rojo: >50% Sangrado con la comida o higiene	Lesiones confluentes en un 50% o más de la mucosa Color muy rojo: >50% Sangrado espontáneo	
RTOG/ EORTC	RT	Sin cambios	Eritema Dolor leve que no requiere analgesia	Mucositis parcheada Sangrado inflamación. Dolor moderado que requiere analgesia.	Mucositis confluyente Dolor severo	Ulceración Hemorragia
Escala de Spijkervet	TMO	No mucositis	Decoloración blanquecina > 1 cm	Eritema 1-2 cm	Pseudo-membranas 2-4 cm	Ulceración >4 cm

*** QT: quimioterapia ** RT: Radioterapia * TMO: Trasplante de médula ósea

Fuente: López-Castaño F et al. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. Med Oral Cir Bucal. 2005; 10: 412-21

En la figura 8 se ilustra los diferentes grados de la mucositis según escala de la OMS a través de imágenes de la cavidad bucal de pacientes.



Fuente: Consultado (10.02.2013). Disponible:
http://www.virtualmedicalcentre.com/uploads/VMC/Devices/gelclair_mucositis2_450.jpg y
<http://www.mouthsmadegood.com/ES-ES/about-OM.asp>

Figura 8: Características de la mucositis oral según clasificación de la OMS.

2.3.5 Impacto de la mucositis oral

El grado de mucositis y período de curación va a determinar una serie de alteraciones en la salud y calidad de vida del paciente. Como hemos visto con anterioridad, entre las diferentes alteraciones que pueden surgir, se encuentran la integridad de la mucosa oral y el riesgo de infección, la presencia de dolor, las alteraciones en la capacidad de ingesta oral y la afectación en la percepción de la calidad de vida ⁽¹⁷⁰⁾. Asimismo, la aparición de la mucositis puede ser dosis limitante para la óptima aplicación de la estrategia terapéutica del paciente ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴¹⁾; estos factores significarán a nivel asistencial, un aumento de la necesidad de los recursos sanitarios y de su costo ⁽¹⁷¹⁾.

Riesgo de Infección: Las mucosas son barreras naturales frente a los microorganismos endógenos y exógenos. La rotura de la integridad de la mucosa oral da paso a la entrada de microorganismos al torrente circulatorio, lo cual acompañado de la inmunosupresión del paciente provoca infecciones sistémicas ⁽¹⁴⁴⁾.

Existen diferentes estudios que han reportado la relación entre la presencia de mucositis y la presencia de infección; uno de los primeros estudios es el de Ruescher et al. ⁽¹⁷²⁾, el cual mediante una revisión de historias clínicas de pacientes sometidos a trasplante medular, determinó la correlación entre mucositis y el riesgo de sufrir bacteriemia por estreptococo y su coste económico asociado. En su estudio concluye que la mucositis es un factor de riesgo para presentar bacteriemia causada por el estreptococo alfa-hemolítico, los pacientes con mucositis ulcerativa llegan a presentar 3 veces mayor probabilidad de infección con respecto a los que no ($p < 0,05$). Santos KB et al. ⁽¹⁷³⁾ indica en su estudio, que los pacientes sometidos a trasplante medular (TMO) en estado de neutropenia, y con mucositis severa (grados III y IV) obtienen una tasa de infección más alta por bacterias gram positivo ($p < 0,001$). Comúnmente los pacientes desarrollan sobreinfecciones por *Candida albicans* y/o herpes simple tipo 1 (HSV-1) ⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁵⁾. Chen YK et al. ⁽¹⁷⁶⁾, indica una correlación significativa entre la presencia de mucositis y la aparición de fiebre y bacteriemia ($p < 0,001$), por infección de hongos o HSV-1.

Dolor: El grado o fase de mucositis presente en el paciente provocará un dolor directamente proporcional, es decir a mayor grado o fase avanzada de mucositis, la presencia de dolor severo será más frecuente. El 70% de los pacientes describe como mínimo dolor leve o moderado⁽¹⁷⁷⁾.

El cuidado básico del dolor en el paciente con mucositis consiste inicialmente en enjuagues bucales locales, aerosoles o geles viscosos de lidocaína al 2%, siendo importante la educación del paciente en el manejo óptimo de este tratamiento para evitar toxicidades⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾.

En los casos más graves, la morfina es el fármaco de elección, en sus diversos modos de administración. En casos menos severos se opta por el enjuague bucal⁽¹⁸¹⁾ y en los grados III-IV por la vía endovenosa. Los resultados publicados en varias revisiones sistemáticas Cochrane⁽¹⁸²⁾, sobre el control del dolor, y en los que se comparó el uso de la analgesia controlada por el paciente (PCA) versus el método de infusión continua, mostraron evidencia acerca de una mayor eficacia en el control del dolor con el uso de ambos métodos; sin embargo, debe destacarse que en el caso de la PCA el paciente requiere de menos opiáceo por hora, con una duración del dolor más breve, aspecto que puede ayudar a disminuir los efectos secundarios del fármaco.

Ingesta oral: A medida que se inicia el proceso de desarrollo de los diferentes grados de la mucositis, se va viendo comprometida la capacidad nutricional del paciente.

En el grado II de la mucositis, con la presencia de las aftas bucales, se inicia el proceso de disminución de la cantidad de ingesta oral. Dicha disminución se encuentra relacionada con la sensación de dolor o escozor que pueden generar los alimentos y bebidas por el mero hecho de entrar en contacto con la mucosa oral en el acto de masticación; a lo que se suma la inapetencia secundaria a las alteraciones del gusto producida por algunos tratamientos citostáticos, como el cisplatino, el cual provoca una sensación gustativa con sabor metálico⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾. Todos estos factores, acompañados de la xerostomía secundaria a los tratamientos recibidos, dificulta la degustación, la masticación y el proceso digestivo de los alimentos, causando en el paciente disfagia y anorexia⁽¹⁸³⁻¹⁸⁴⁾.

Cuando la mucositis progresa a grado III se inicia el proceso de disfagia e intolerancia a alimentos sólidos. Su incidencia puede llegar al 33% en pacientes que reciben quimioterapia, siendo necesaria, en algunos casos, la suplementación nutricional enteral, a consecuencia de la disminución de la cantidad y calidad del aporte energético del paciente ⁽¹⁸⁵⁾. La nutrición enteral por sonda nasogástrica también será un instrumento de elección para casi el 50% de los pacientes sometidos a quimio y radioterapia de ORL, dado su alto riesgo de desnutrición ⁽¹⁸⁶⁾.

En el caso del paciente sometido a trasplante, donde la incidencia de mucositis entre grados III-IV se sitúa en el 100%, se observa una pérdida de tolerancia a la ingesta incluso de los líquidos, entoces será necesario el soporte nutricional enteral.

Según Skop-Lewandowska A et al., el soporte nutricional enteral debe considerarse cuando la ingesta oral es igual o menor al 50% del requerimiento total de energía durante más de 2 días de evolución; esta situación se presenta en un 63,6% de los pacientes sometidos a trasplante alogénico y en el 54,3% de los pacientes sometidos a trasplante autólogo, según datos reportado por el estudio ⁽¹⁸⁷⁾.

El uso de nutrición parenteral deberá considerarse con precaución y sólo en casos extremos de colitis, puesto que el riesgo de sepsis en pacientes inmunodeprimidos puede ser criterio de exclusión ⁽¹⁸⁸⁻¹⁸⁹⁾.

Debemos destacar, que el paciente oncológico va a presentar durante su proceso de tratamiento pluritoxicidad; es decir, su proceso de mucositis podrá convivir temporalmente con la presencias de náuseas o vómitos o diarreas, afectando todo ello, aún más, la capacidad nutricional ^(103,107,109).

Algunos estudios como el de Morishita K et al. ⁽¹⁹⁰⁾ sugieren la necesidad de suplementación nutricional o terapia de apoyo de base en el paciente oncológico en tratamiento activo. En su estudio se compara la hipernutrición enteral versus el tratamiento con sueroterapia endovenosa en pacientes que realizan tratamiento de quimioterapia. A pesar que no existen diferencias ponderales a los 14 días de tratamiento, sí se encontraron diferencias de los niveles plasmáticos de albúmina y de mantenimiento de la caída de los linfocitos a favor de la nutrición suplementaria enteral frente a la hidratación endovenosa. En el estudio, también se observó que a pesar que la estomatitis se desarrolló en todos los pacientes, la severidad fue menor en el grupo de

hipernutrición enteral frente al de endovenosa. Estos resultados sugieren que la administración simultánea de nutrición suplementaria durante quimio-radioterapia concurrente para el cáncer oral, limita el deterioro de las condiciones nutricionales e inmunológicas, así como la gravedad de la estomatitis.

Actualmente, tal y como se indica en diversos análisis publicados en la Biblioteca Cochrane ⁽¹⁹¹⁾ existen escasos estudios experimentales que avalen la existencia de un método nutricional enteral óptimo de alimentación para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia o quimio y radioterapia, aspecto que debería ser considerado en futuros estudios.

Calidad de vida: La calidad de vida, fue definida por la OMS como no tan sólo la ausencia de la enfermedad sino como la percepción de bienestar físico, psíquico y social ⁽¹⁹²⁾. Su concepto multidimensional incluye la presencia de signos y síntomas, el estado físico, el desempeño del rol personal y social, el estado emocional, así como la situación económica de la persona ⁽¹⁹²⁾. En el caso del paciente oncológico, la percepción de calidad de vida se asocia también con la capacidad de adaptación a la enfermedad y respuesta al tratamiento.

La presencia de efectos secundarios a los tratamientos de quimioradioterapia, como: mucositis, dolor, náuseas y vómitos, pueden provocar un impacto negativo en la percepción de la calidad de vida, es por ello que en los últimos años, existe un esfuerzo común en reportar resultados, no tan sólo de los fármacos en estudio, sino del impacto de las diferentes propuestas terapéuticas en la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁹³⁾.

Además deben tenerse en cuenta las conclusiones de las revisiones Cochrane sobre el uso de la calidad de vida como un parámetro de resultado en las estrategias para el control de la mucositis ⁽¹⁹⁴⁾.

Existen más de 500 escalas de calidad de vida validadas ⁽¹⁹⁵⁾, aunque entre las más utilizadas en el paciente oncológico destacan las de la *European Organization for Research and Treatment for Cancer* (EORTC) ⁽¹⁹⁶⁾, concretamente, el Cuestionario de Calidad de Vida para paciente con cáncer: “QLQ-C30”.

Diversos estudios han mostrado la afectación que provoca la mucositis en la calidad de vida de los pacientes. Según Kim JW et al. ⁽¹⁹⁷⁾, tras el seguimiento de 344 pacientes durante dos ciclos de quimioterapia, se observó que el 45% presentaba mucositis, y que

su percepción de calidad de vida fue significativamente menor que en los pacientes que no la presentaron. Las puntuaciones generales de la evaluación funcional se situaron en $70,26 \pm 15,36$ y en $75,09 \pm 13,12$ (sobre 100), respectivamente ($p < 0,001$). En concreto, la evaluación física y el bienestar emocional fue menor en los pacientes con mucositis en comparación con los pacientes sin ella. Por otra parte, otros efectos adversos fueron más frecuentes en los ciclos de quimioterapia con mucositis en comparación con los ciclos de quimioterapia sin su presencia [cantidad de la ingesta de alimentos ($p < 0,001$), actividad física ($p = 0,008$), náuseas ($p < 0,001$), vómitos ($p < 0,001$), fiebre ($p = 0,002$), mialgias ($p < 0,001$) y neuropatía sensorial ($p < 0,001$)]. Otros enfoques cualitativos como el de Riordain et al. ⁽¹⁹⁸⁾, han mostrado como la presencia de las alteraciones de la mucosa oral influyen en la experiencia de la percepción de la vida diaria en las áreas de salud física y funcionamiento.

Para finalizar, cabe destacar que el impacto en la reducción de la calidad de vida del paciente es directamente proporcional al grado de mucositis presentado según la terapia practicada; es por ello que los pacientes que reciben RT, donde la aparición de dolor, la mucositis de alto grado y el deterioro nutricional van a estar presentes, se debe incrementar el abordaje precoz y una óptima evaluación de la percepción vital ⁽¹⁹⁹⁾.

Impacto económico: La aparición de mucositis va a suponer en algunos casos la aparición de infecciones secundarias, en especial en aquellos pacientes neutropénicos o en proceso de TMO, incrementando los costes asistenciales tanto en estancia hospitalaria, comorbilidad, como en tratamiento específico de las mismas ⁽²⁰⁰⁻²⁰¹⁾.

Como indica Sonis ST et al. ⁽²⁰²⁾, en un estudio realizado en 92 pacientes tratados con TMO, 42 autólogos y 50 alogénicos. Veintinueve pacientes con TMO autólogo y 41 casos el TMO alogénico presentaron mucositis superior a grado I. Los pacientes en TMO con presencia de mucositis presentan 2,1 veces un mayor riesgo de infecciones ($p < 0,01$), un consumo de 2,7 días adicionales del soporte nutricional parenteral ($p < 0,0001$), un uso de 2,6 días adicionales de tratamiento con opiodes para el control del dolor ($p < 0,0001$), una estancia de 6 días adicionales en el hospital ($p < 0,01$), y un aumento de 3,9 veces en la mortalidad ($p < 0,01$). En su estudio, el gasto asistencial fue de 42.749\$ superior en los pacientes con presencia de mucositis respecto a los que no la presentaron ($p < 0,06$).

Paralelamente, Elting LS et al. ⁽²⁰³⁾ en su estudio en pacientes con tumor sólido que recibieron tratamiento de quimioterapia a altas dosis, también reportó episodios de infección significativamente más frecuentes durante los ciclos con mucositis que durante los ciclos sin mucositis (73% vs 36%, $p < 0,0001$); además la duración media de hospitalización fue de 4, 6 y 12 días durante los ciclos de quimioterapia sin mucositis, con mucositis oral, y con mucositis gastrointestinal, respectivamente.

Más allá del tipo de neoplasia, la presencia de mucositis significa un incremento de la complejidad del proceso de tratamiento oncológico con un aumento del coste físico, psíquico y social para el paciente y económico para el sistema asistencial.

2.3.6 Tratamiento y evidencia

En la actualidad, la mucositis es uno de los efectos secundarios del tratamiento del cáncer al cual se le está dedicando un gran esfuerzo terapéutico para encontrar medidas farmacológicas, que reduzcan su incidencia, así como su impacto o gravedad debido a las consecuencias planteadas.

Tal es su magnitud, que las instituciones cuyo objetivo es la búsqueda de la evidencia científica destinan periódicamente sus esfuerzos a la actualización de metanálisis de los diversos estudios publicados, entre ellos debemos destacar el Centro Cochrane Iberoamericano ⁽²⁰⁴⁾, Instituto Joanna Briggs ⁽²⁰⁵⁾ y otras entidades oncológicas y profesionales del ámbito.

Para ilustrar el momento actual de la evidencia científica en las diferentes estrategias reportadas, tanto en la prevención como en el tratamiento de la mucositis, nos basaremos en contextualizar de manera resumida las aportaciones de la Biblioteca Cochrane y el Instituto Joanna Briggs.

2.3.6.1 Evidencia en la prevención de la mucositis oral

Desde mediados de los años 90, diversos autores han publicado revisiones acerca de las medidas preventivas de la mucositis, algunas de ellas centradas en alguna patología oncológica, pero con un escaso aporte de evidencia.

La última revisión sistemática del Instituto Joanna Briggs referida a los cuidados en la prevención y tratamiento de la mucositis oral data de 1998 ⁽²⁰⁶⁾, y cuenta con actualizaciones, en 2007 para el *Best Practice*, por esta razón utilizaremos la última revisión disponible de la Biblioteca Cochrane de 2011.

La Biblioteca Cochrane ha publicado diversas revisiones sistemáticas sobre el grado de evidencia de los cuidados dispensados hasta la actualidad al paciente oncológico con mucositis. Asimismo, se han editado diversas guías para la práctica clínica a cargo de la *Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the Internacional Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO)* ⁽²⁰⁷⁾, cuya última revisión completa publicada disponible es de 2007. Actualmente, en 2013, se trabaja en la actualización, así se informa en la revista *Support Care Cancer* ⁽²⁰⁸⁾.

Los resultados de las diversas revisiones han evolucionado con un aumento del número de ensayos clínicos realizados en este ámbito, así como con la aparición de nuevas estrategias terapéuticas y grado de eficacia.

De manera resumida, podemos destacar que las revisiones iniciales realizadas por Clarkson J et al. en el 2000 y 2003 concluyeron que existía efectividad de la aplicación de las *astillas de hielo* como medida preventiva durante la infusión del tratamiento quimioterápico, respecto al placebo u otras medidas utilizadas.

En 2011, la última revisión realizada por Worthington H et al. ⁽²⁰⁹⁾, reporta resultados de evidencia en dos tratamientos: *hielo y factores de crecimiento de queratinocitos* y una moderada eficacia en otras seis intervenciones terapéuticas.

Para poder conocer con mayor detalle el estado actual, se resumen los aspectos metodológicos, las intervenciones terapéuticas contempladas, los resultados y la discusión que contiene dicho metanálisis ⁽²⁰⁹⁾. En el anexo nº 1 se relaciona la estrategia de búsqueda y los artículos incluidos en el metanálisis.

Criterios de selección

Fueron incluidos ensayos clínicos controlados paralelos o cruzados con asignación aleatoria de intervenciones para prevenir la mucositis oral en pacientes que recibieron tratamiento para el cáncer, indistintamente de haber sido sometido a quimio o radioterapia, u otra intervención.

La medida principal de resultado contemplada en los estudios incluidos fue el grado de afectación de la mucosa tras las intervenciones aplicadas mediante puntuación de 0 a 4 puntos.

Método y tipo de intervenciones evaluadas

Inclusión de 131 ECAs con un total de 43 intervenciones diferentes más el cuidado oral básico, para un total de 10.514 pacientes.

Todos los 131 ensayos proporcionaron una descripción de las intervenciones, dosis y vía de administración, tanto para el grupo de intervención como para el grupo control. Las dosis de los agentes experimentales variaron para productos similares.

Treinta y seis ensayos compararon una intervención experimental sin control y ochenta y siete ensayos utilizaron un grupo control con placebo. En algunos ensayos, el placebo fue enmascarado en el sabor y el aspecto de la intervención experimental, y en otros, las siguientes intervenciones descritas como placebo fueron: el agua, la albúmina, la glicina, azúcar líquido, polycal, solución salina.

Dos ensayos incluyeron en el grupo de control tratamientos con diferentes protocolos de higiene oral. Tres ensayos con grupo control mediante placebo, realizaron diversas comparaciones en el grupo intervención:

- Dos dosis diferentes del factor de crecimiento de queratinocitos.
- Clorhexidina versus la povidona yodada en comparación con sal y soda
- Clorhexidina enjuague bucal contra astillas de hielo.

Otros dos ensayos compararon la medicina china con un grupo control llamado “solución de Dobell”, que es una solución de borato de sodio, bicarbonato de sodio, fenol y glicerol, que se utiliza como un lavado para las membranas mucosas.

Dos ensayos compararon los pacientes que reciben radioterapia en la mañana con los pacientes que recibieron radioterapia por la tarde.

Y otros cuatro ensayos compararon dos intervenciones experimentales: Cubos de hielo absorbidos por diferentes períodos de tiempo (30 minutos versus 60 minutos), granulocitos / macrófago factor estimulante de colonias (GM-CSF) frente a sucralfato, clorhexidina versus láser y polaprezinc versus azuleno. En la tabla 8 se enumeran las intervenciones de estudio y autores. En el anexo 1 se enumeran las publicaciones incluidas en la revisión.

Tabla 8: Intervenciones para la evaluación de la prevención de la mucositis oral (1:2)

Intervención	Autor/es	Intervención	Autor/es
Aciclovir	Bubley 1989	Enzimas hidrolíticas	Dorr 2007; Gujral 2001; Kaul 1999
Alopurinol enjuague bucal	Abbasi-Nazari 2007; Dozono 1989; Loprinzi 1990; Panahi 2009	Factor de crecimiento epidérmico	Wu 2009
Aloe vera	Puataweepong 2009; Su 2004	Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF)	Crawford 1999; Katano 1995; Schneider 1999; Su 2006
Amifostina	Antonadou 2002; Bourhis 2000; Brizel 2000; Buentzel 2006; Buntzel 1998; Haddad 2009; Hartmann 2001; Koukourakis 2000; Spencer 2005; Vacha 2003; Veerasarn 2006	Factor estimulador de colonias de granulocitos / macrófagos (GM-CSF)	Cartee1995; Chi1995; Dazzi 2003; Ifrah 1999; Makkonen 2000; McAleese 2006; Nemunaitis 1995; Saarilahti 2002 *; van der Lelie 2001
Antibiótico en pasta o pastilla	El Sayed 2002	Factor de crecimiento de queratinocitos (GF)	Blazar 2006; Brizel 2008; Freytes2004 *; Meropol 2003; Rosen 2006; Spielberg 2004; Vadhan-Raj 2010
Antibiótico sistémico (claritromicina)	Yuen 2001	Factor trébol intestinal	Peterson 2009
Anti-inflamatorios no esteroideos	Pillsbury 1986	Gel de histamina	Elad 2006
Azuleno	Watanabe 2010 *	Goma de mascar	Gandemer 2007
Benzidamina	Epstein1989; Epstein 2001; Kazemian 2009; Prada 1987	Glutamina	Anderson1998; Cerchiatti 2006, Choi 2007; Dickson 2000; He 2008; Huang 2000; Jebb 1994; Li 2006; Okuno 1999; Sornsuvit 2008
Beta Caroteno	Mills 1988	Hierbas Chinas	Huang 2003 *; Wang 2002*
Clorhexidina	ArunMaiya 2006 *; Dodd 1996; Ferretti 1988; Foote 1994; Madan 2008 *; McGaw 1985; Pitten 2003; Sorensen 2008; Spijkervet 1989; Wahlin1989.	Iseganan	Giles 2004; Trotti 2004
Crioterapia	Cascinu 1994; Gori 2007; Lilleby 2006; Mahood 1991; Roche1993 *; Svanberg 2007; Sorensen 2008 *	Láser	Antunes2007; Arun Maiya 2006 *; Bensadoun 1999; Chor 2010; Cruz 2007; Schubert 2007
Cuidado oral	Borowski 1994; Shieh 1997	Manzanilla	Fidler 1996

* Estudios con dos o más tratamientos activos diferentes

Fuente: Worthington et al. Intervenciones para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer en tratamiento. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 4. Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978

Tabla 8: Intervenciones para la evaluación de la prevención de la mucositis oral (2:2)

Intervención	Autor/es	Intervención	Autor/es
Miel	Biswal 2003; Motallebnejad 2008; Rashad 2008	Radiación: mañana o tarde	Bjarnason 2009*; Goyal 2009 *
Pentoxifilina	Attal 1993	Raíz de madera de Indigo	You 2009
Pilocarpina	Lockhart 2005; Scarantino 2006	Shenqi-fanghou	Hu 2005
PTA polimixina / tobramicina / anfotericina pastillas / pasta	Stokman 2003; Symonds 1996; Wijers 2001	Stent dental	Qin 2007
Polaprezinc	Watanabe 2010*	Superóxido dismutasa (SOD)	Tu 1998
Povidona yodada	Arun Maiya 2006; Madan 2008*; Rahn 1997; Vokurka 2005	Sucralfato	Carter 1999; Castagna 2001; Cengiz 1999, Epstein 1994; Evensen 2001; Franzen 1995; Lievens 1998; Makkonen 1994; Nottage 2003, Pfeiffer 1990; Saarilahti 2002*; Scherlacher 1990; Shenep 1988
Prednisona	Leborgne 1997	Sulfato de zinc	Ertekin 2004; Lin 2006
Propantelina anticolinérgico	Ahmed 1993	Traumeel (Homeopatía)	Oberbaum 2001
Prostaglandina	Duenas 1996; Hanson 1995; Labar 1993; Pillsbury 1986; Veness 2006	Yangygin-humo decoctalion	Dai 2009

* Estudios con dos o más tratamientos activos diferentes

Fuente: Worthington et al. Intervenciones para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer en tratamiento. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 4. Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978

Evaluación del sesgo y evidencia

Para la evaluación del sesgo, los evaluadores del metanálisis han considerado diversos parámetros de estudio, entre ellos destacan: la generalización adecuada de la secuencia de estudio (aleatorización), el adecuado enmascaramiento de la asignación (simple, doble o triple ciego), la presentación de resultados completos y criterios de selección, entre otros.

Destacamos entre los diversos parámetros evaluados, que en el caso del proceso de aleatorización, sólo el 21% de los estudios indicaron de manera adecuada el proceso de asignación, siendo considerado en ciento cuatro de los estudios como de riesgo incierto. Por lo que se refiere al proceso de enmascaramiento de la asignación, cabe destacar que diecinueve estudios (15%) describieron el tipo de método de ciego utilizado siendo considerados de bajo riesgo de sesgo. Cuarenta y cinco estudios (34%) no utilizaron ciego y fueron considerados de alto riesgo de sesgo. Y los sesenta y siete estudios restantes se consideraron inciertos por ausencia de información.

Resultados

Tras el metanálisis debe destacarse cierta evidencia en dos de las intervenciones estudiadas; por un lado el uso de la crioterapia (astillas de hielo) y el factor de crecimiento de queratinocitos (palifermin®) basado en los resultados de seis ECAs con un total de 550 pacientes de estudio para dichas intervenciones; debe tenerse en consideración la calificación de riesgo alto o incierto de los ECAs.

Crioterapia: La aplicación/masticación de astillas de hielo, resultó beneficiosa en la prevención de todas las categorías/niveles de mucositis RR: 0,74 (IC del 95% 0,57 a 0,95; p=0,02); para la mucositis moderada se obtuvo: RR: 0,53 (IC del 95%: 0,31 a 0,91; p=0,02) y para niveles graves RR: 0,36 (IC del 95%: 0,17 a 0,77; p=0,008) ⁽²¹⁰⁻²⁰¹⁶⁾.

Factores de crecimiento de queratinocitos (Palifermin®): Palifermin es una versión artificial de una proteína, producida naturalmente por el cuerpo, llamada el factor de crecimiento del queratinocito (KGF, por sus siglas en inglés). El KGF estimula el crecimiento de los tejidos. Resultó beneficiosa en la prevención de todas las categorías/niveles de mucositis RR: 0,82 (IC del 95% 0,71 a 0,94; p=0,005); en la moderada RR: 0,74 (IC del 95%: 0,62 a 0,89; p=0,002); en la grave RR: 0,72 (IC del 95%: 0,58 a 0,90; p=0,004) ⁽²¹⁷⁻²²³⁾.

Otras ocho intervenciones presentaron un grado de evidencia de efectividad débil/poco fiable, basado en el análisis de grupos más pequeños (entre 2-5 ECAs) con unos 90 a 350 participantes. El riesgo de sesgo atribuido a dichos ECAs ha sido de alto o incierto. Las intervenciones contempladas son:

Aloe Vera: Planta natural con acciones antiinflamatorias, espasmolíticas antibacterianas y propiedades antifúngicas. Los resultados del metanálisis indicaron resultados débiles y poco fiables del beneficio del uso de la disolución de aloe vera para la prevención de la mucositis moderada a grave: RR: 0,74 (IC del 95%: 0,58 a 0,96; p=0,02) (224-225).

Amifostina: Principio activo que protege de forma selectiva los tejidos normales, pero no los tumorales, frente a la citotoxicidad de las radiaciones ionizantes, de los agentes quimioterápicos que se unen al ADN (agentes alquilantes) y los análogos de platino. Los resultados fueron débiles y poco fiables en 11 ensayos de baja calidad: ocho ensayos con riesgo de sesgo alto y tres con sesgo incierto de que la amifostina fuera beneficiosa para la prevención de cualquier mucositis: RR: 0,95 (IC del 95%: 0,91 a 0,99; p=0,007) y de la mucositis moderada a grave: RR: 0,75 (IC del 95%: 0,58 a 0,96; p=0,02) (226-236).

Glutamina (intravenosa): Aminoácido no esencial precursor de la síntesis protéica que interviene en la replicación celular activa. Los resultados del metanálisis indicaron pruebas débiles y poco fiables de que la glutamina administrada por vía intravenosa fuera beneficiosa para la prevención de la mucositis grave RR: 0,25 (IC del 95%: 0,10 a 0,62) (237-246).

Factor estimulante de colonias de granulocitos: (G-CSF): Citoquinas que regulan la hematopoyesis y modulan la función de los leucocitos. Los resultados del metanálisis indicaron pruebas débiles de que el G-CSF fuese efectivo para la prevención de la mucositis grave RR: 0,36 (IC del 95%: 0,15 a 0,86; p=0,02) (247-250). (Conclusiones basadas en al menos un ensayo con bajo riesgo de sesgo)

Miel: Se le atribuyen propiedades antibacterianas y epitelizantes sobre la mucosa. Los resultados del metanálisis indicaron pruebas débiles y poco fiables, con una heterogeneidad considerable, de que la miel pueda ser beneficiosa para la prevención de cualquier mucositis RR:0,70 (IC del 85%: 0,56 a 0,88; p=0,002); moderada a grave RR:0,48 (IC del 95%: 0,31 a 0,74; p=0,0009) grave RR:0,26 (IC del 95%: 0,13 a 0,52; p=0,0002) (251-253).

Láser: Las radiaciones por láser aceleran la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización. Los resultados del metanálisis muestran

pruebas débiles y poco fiables de que el láser sea beneficioso para la prevención de la mucositis grave: RR: 0,20 (IC del 95%: 0,06 a 0,62; p=0,006) ⁽²⁵⁴⁻²⁵⁹⁾.

Polimixina/Tobramicina/Anfotericina (PTA) en pastillas/pasta: Antibióticos con bajo nivel de absorción. Los resultados del metanálisis indicaron pruebas débiles y poco fiables de que las pastillas de PTA puedan ser beneficiosas para la prevención de cualquier mucositis: RR: 0,87 (IC del 95%: 0,78 a 0,96; p=0,008). Las conclusiones se basan en al menos un ensayo con bajo riesgo de sesgo ⁽²⁶⁰⁻²⁶²⁾.

Sucralfato: Sal de aluminio utilizada como anti ulceroso protector de la mucosa digestiva. Los resultados del metanálisis indicaron que el sucralfato es efectivo en la prevención de la mucositis grave, con una reducción del 33% de la mucositis grave en el grupo de sucralfato en comparación con el placebo RR: 0,67 (IC del 95%: 0,48 a 0,92; p=0,01) ⁽²⁶³⁻²⁷⁵⁾.

Discusión y aplicabilidad en la práctica diaria

Con los resultados obtenidos debe plantearse el concepto de “efectividad” más allá del análisis estadístico y valorar los resultados clínicamente relevantes y aplicables en la realidad; con ello se quiere plantear el posible uso de las intervenciones con efectividad destacada en el metanálisis, y su posible traslado al uso cotidiano por parte del paciente.

Para ilustrar dicha reflexión se debe observar, que a pesar que el tratamiento con *factores de crecimiento de queratinocitos* es sin duda la intervención con resultados más relevantes frente a las mucositis de alto grado en pacientes complejos como son los hematológicos en proceso de trasplante de médula bajo tratamiento mieloablatoivo, el coste actual del producto (4.876,56€ seis viales) y su vía de administración (endovenosa: 3 primeras dosis antes del tratamiento mieloablatoivo con un margen de 24 horas previas y 3 viales pos tratamiento en el mismo día de la infusión de las células madre) ⁽²⁷⁶⁾ hacen que en la actualidad no sea poco factible su implementación de manera protocolizada. Asimismo el uso de palifermina en tumores sólidos plantea el problema de un posible efecto de crecimiento del tumor, aspecto que está siendo evaluado en actuales estudios.

Algunos estudios como el de Elting LS et al, indican un ahorro económico sanitario a pesar de su alto coste ⁽²⁷⁷⁾ en el paciente sometido a trasplante por su alta complejidad, calculado en alrededor 3.595 dólares por paciente (IC 95%: 2.090- 5.103\$), pero serán

necesarios más estudios que avalen la conveniencia de su uso en los momentos económicos actuales.

Contrariamente, la aplicación de *crioterapia* presenta un bajo coste y es fácil de administrar. Se han realizado estudios piloto en su aplicación a nivel capilar ⁽⁸³⁾ y oral ⁽²⁷⁸⁻²⁷⁹⁾, pero existe controversia respecto a la posible vasoconstricción resultante ⁽²⁸⁰⁾ y la adecuada distribución del fármaco citostático en todas las zonas del cuerpo donde se aplique dicho método. Este aspecto, en algunos casos ha evitado su implementación de manera protocolizada.

Otro aspecto a considerar, es la disminución de la temperatura local que provoca la crioterapia, aspecto que no sería tolerado en el caso de pacientes sometidos a algunos tratamientos quimioterápicos, como es el uso del oxaliplatino.

En la actualidad en el Institut Català d'Oncologia Badalona (ICO-Badalona) se aplica prevención mediante crioterapia, como prueba piloto, en los pacientes afectos de trasplante hematopoyético con tratamiento de Melfarán[®]; ámbito de estudio donde se centran los resultados obtenidos.

Respecto a los ensayos incluidos en el metanálisis debemos destacar que el uso de *factores de crecimiento de queratinocitos* ha sido exclusivo en pacientes sometidos a tratamiento hematológico de trasplante y en altas dosis de Melfarán[®], es por ello que su evidencia debe ser circunscrita a tal marco de tratamiento, siendo necesaria en un futuro la replicación de nuevos estudios con especificidad de patología y tratamiento.

Para el resto de intervenciones con un bajo grado de evidencia, destacan como limitaciones el que los estudios se realizaron en pacientes con afectación de cabeza y cuello para el aloe vera, antibióticos PTA y miel, o sucralfato en caso de radioterapia. La amifostina, la glutamina, láser y resto de factores de crecimiento diversificaron el perfil de pacientes tanto de tumor sólido, hematológico o sometido a quimioradioterapia. Mayoritariamente los estudios se realizaron en pacientes que recibieron tratamiento con 5-fluorouracilo.

De la aplicabilidad del láser, debe remarcarse la variabilidad que provoca la destreza de los profesionales en su aplicación, así como el coste instrumental necesario, aspecto que cuestiona y limita su implementación.

2.3.6.2 Evidencia en el tratamiento de la mucositis oral

Para el análisis de la evidencia respecto a las intervenciones en el tratamiento terapéutico de la mucositis oral, se procederá a comentar los resultados presentados en el último metanálisis de la Biblioteca Cochrane en 2010 ⁽¹⁸²⁾. Esta revisión incorpora las cuatro revisiones sobre la prevención y el tratamiento de la mucositis oral y la candidiasis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (Worthington 2007a; Clarkson 2007; Worthington 2007b). En el anexo nº2 se describe la estrategia de búsqueda del actual metanálisis.

La revisión consta de dos partes: una donde se evalúa la efectividad de los agentes para tratar la mucositis y la otra el tratamiento del dolor asociado con el trastorno.

Crterios de seleccin

Se incluyó cualquier ensayo clínico controlado aleatorizado que compararan intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia, o ambas. Las intervenciones de estudio incluidas fueron las destinadas al tratamiento del proceso de mucositis y/o dolor asociado. Los parámetros de resultado fueron el tipo de mucositis oral, tiempo de curación de la mucositis, dolor oral, duración del control del dolor, disfagia, infección sistémica, cantidad de analgesia, duración de la hospitalización, costo y calidad de vida.

Método y tipo de intervenciones evaluadas

De los 32 ensayos incluidos en el metanálisis (1.505 pacientes), en 21 de ellos se evaluó la eficacia de los agentes de tratamiento para la mucositis, y en 14, la eficacia de los agentes en el tratamiento del dolor.

El tipo de población estudiada fue en veintiocho de los 32 ensayos pacientes adultos con cáncer, y sólo en cuatro ensayos se incluyeron pacientes pediátricos.

Respecto al tipo de tumor: Catorce ensayos incluyeron pacientes tratados por una combinación de leucemia y tumores sólidos, ocho ensayos incluyeron pacientes con cáncer de cabeza y cuello, seis ensayos evaluaron pacientes tratados por diferentes tipos

de tumores sólidos y dos ensayos estudiaron pacientes afectados únicamente por leucemia. El tipo de cáncer fue incierto en dos ensayos.

Por lo que hace referencia al tipo de tratamiento aplicado, debe destacarse que de los 32 ensayos, en once de ellos los pacientes recibieron un trasplante de médula ósea o células madre. Y si se clasifica según el tipo de tratamiento terapéutico aplicado, podemos observar que:

- Los pacientes recibieron sólo quimioterapia en veintidós de los ensayos
- En ocho ensayos, los pacientes recibieron únicamente radioterapia
- Y en dos ensayos, los pacientes recibieron tratamiento combinado de quimioterapia con radioterapia.

Veintiún estudios evaluarón 15 intervenciones para el tratamiento de la mucositis, en diez se realizaron comparaciones con placebo y en once ensayos se realizaron otras comparaciones. En la tabla 9 y 10 se enumeran las intervenciones de estudio con los respectivos autores. En el anexo nº2 se enumeran las publicaciones incluidas en la revisión.

Tabla 9: Intervenciones para la evaluación del tratamiento curativo de la mucositis oral

Intervención	Autor/es	Intervención	Autor/es
Alopurinol	Porta 1994	El extracto de placenta humana	Kaushal 2001
Antimicótico enjuague*	Papila 2003	Láser	Genot-Klasterky 2008; Kuhn 2009
Bencidamina HCl	Kim 1985; Schuber 1987	Magia" (lidocaína solución de difenhidramina y clorhidrato de suspensión de hidróxido de aluminio)	Dodd 2000
Bicarbonato*	Dodd 2000, 2003	Mucaine*	Barber 2007
Clorhexidina	Dodd 2000	Inmunoglobulina intramuscular	Schedler 1994
Desbridamiento	Cubukcu 2007	Povidona Yodada*	Hejna 2001;
Disprin *	Kaushal 2001	Sucralfato	Chiara 2001; Loprinzi 1997; Dodd 2003
Gelcaire	Barber 2007	Tetraclorodecaóxido	Malik 1997
Factor estimulador de colonias de granulocitos /macrófagos (GM-CSF)	Masucci 2005; Valcarcel 2000; Hejna 2001; Papila 2003	Vitamina E	Wadleigh 1992; El-Housseiny 2007
Fenitoína enjuague bucal	Baharvand 2010		

* Estudios con dos o más tratamientos activos diferentes o considerados control

Fuente: Clarkson J, Worthington H, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 10. Art. N.º.: CD001973. DOI: 10.1002/14651858: CD001953

Tabla 10: Intervenciones para la evaluación del tratamiento del dolor ocasionado por la mucositis oral

Intervención	Autor/es	Intervención	Autor/es
Alfentanil	Hill 1992	Infusión continua de morfina	Hill 1990 Mackie 1991; Pillitteri 1998
Analgesia controlada por el paciente (PCA) morfina	Hill 1990; Mackie 1991; Pillitteri 1998; Zucker 1998	Infusión farmacocinética (PKPCA) morfina	Hill 1991
Antidepresivos tricíclicos	Ehrnrooth 2001	Morfina	Coda 1997; Ehrnrooth 2001; Hill 1991
Comportamiento cognitivo	Syrjala 1992; Syrjala 1995	Petidina de administración controlada	Zucker 1998
Diclofenaco	Kostrica 2002	Sufentanilo	Coda 1997
Hidromorfona	Coda 1997	Terapeuta	Syrjala 1992; Syrjala 1995
Hipnosis	Syrjala 1992; Syrjala 1995	Terapia relajación y visualización	Syrjala 1992; Syrjala 1995

Fuente: Clarkson J, Worthington H, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 10. Art. Nº.: CD001973. DOI: 10.1002/14651858: CD001953

A continuación se describen las características de actividad de los agentes con mayor trayectoria en su uso en la práctica clínica y estudio de efectividad clínica en el metanálisis^(8, 281):

Alopurinol: Inhibidor competitivo de la xantina oxidasa y de la orotidilato decarboxilasa, enzimas implicados en el metabolismo tóxico del 5- fluorouracilo. Ha sido utilizado a dosis bajas (100 mg), en forma de enjuagues, en la profilaxis de la estomatitis producida por 5-fluorouracilo, demostrándose su ineficacia. Sin embargo, en otros estudios en los que se utiliza a dosis superiores (300-600 mg/día en enjuagues o 900 mg/día en cápsulas) parece ser eficaz, tanto en la profilaxis como en el tratamiento.

Bencidamina: Sustancia antiinflamatoria no esteroídica que posee también propiedades analgésicas y anestésicas locales. Para su uso tópico como colutorio se utiliza a una concentración del 0,15%, 15 ml cada 2-3 horas.

Bicarbonato sódico: Molécula alcalinizante que en combinación con la saliva previene el sobrecrecimiento de las bacterias acidúricas como la albicans. Fluidifica la saliva y estimula las glándulas salivares.

Clorhexidina: Es un antiséptico de amplio espectro antimicrobiano, bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático (actividad sobre cándida). Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral. Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día, y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día.

Extracto de placenta humana: Produce un efecto estimulante de las células epiteliales.

Gelcaire[®] (*polivinilpirrolidona, hialuronato sódico, ácido glicirretínico*): Gel oral que recubre la superficie de la boca formando una fina película protectora en lesiones de cavidad oral. Incluyen agua purificada, Maltodextrina, Propilenglycol, Polivinilpirrolidona (un polímero hidrofílico que actúa como muco adherente y formador de película, que aumenta la hidratación de los tejidos y acelera la curación), ácido hialurónico (fluido viscoso que promueve la curación por hidratación de las membranas mucosas y actúa como una sustancia de recubrimiento), extracto de Licorice que media la curación a través de propiedades antiinflamatorias como un inhibidor de la ciclooxigenasa.

GM-CSF (factor estimulante de monocitos y granulocitos): Son citoquinas que estimulan la hematopoyesis y modulan las funciones de los leucocitos. Existen resultados contradictorios, no se puede demostrar un claro efecto beneficioso del enjuague bucal que contenga GM-CSF.

Inmunoglobulina (Ig): Moléculas del sistema inmunitario producidas por los linfocitos B tras su estimulación por un antígeno. No se conoce muy bien el mecanismo por el cual las Ig ejercen su acción en esta patología.

El efecto observado después de su aplicación, tanto profiláctica como terapéuticamente, muestra una reducción de la inflamación local de la mucosa y un incremento de las defensas inmunológicas locales. Se han utilizado diferentes pautas de administración, una de 800 mg/semana por vía intramuscular profilácticamente, antes del tratamiento citostático, o bien cuando la mucositis empieza a aparecer y otra pauta con 0,2 g/kg de peso en perfusión de 24 horas tras la administración.

Sucralfato: Fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva. Actúa principalmente uniéndose a dicha mucosa formando una barrera protectora contra sustancias o situaciones que puedan dañarla. Ejerce una acción protectora de la mucosa, de forma indirecta, al incrementar la producción local de prostaglandina E2, conduciendo a un aumento en la producción de mucus y bicarbonato y a un incremento del flujo sanguíneo y de la actividad mitótica de la mucosa. La dosificación utilizada en la mayoría de estudios es de 1 g de sucralfato en suspensión administrado 4 veces al día (1 hora antes de las comidas y antes de acostarse, y siempre separado 30 minutos antes y después de los antiácidos).

Vitamina E: Es un antioxidante potente que protege de la oxidación a ciertos componentes necesarios para el metabolismo celular. Se utiliza alfa-tocoferol sobre la cavidad bucal a dosis de 200-400 mg de 1 a 2 veces al día, después de las comidas, en pacientes con mucositis grado III y IV secundaria al tratamiento quimioterápico.

Evaluación del sesgo y evidencia

La ocultación de la asignación fue uno de los criterios críticos evaluado por los revisores. De los estudios incluidos fue adecuado en 9 (28%) de los 32 ensayos siendo dudoso en los 23 restantes. Ningún ensayo fue considerado inadecuado. En siete ensayos donde se evaluaba el dolor del paciente, no se cegó la intervención. El evaluador de resultados fue cegado en 18 de los restantes 24 ensayos.

Resultados principales

Tratamiento evolutivo de la mucositis:

Veintiún ensayos evaluaron la eficacia de los agentes de tratamiento de los signos clínicos de la mucositis: diez fueron controlados con placebo y once tenían otras comparaciones. A continuación se describen las comparaciones realizadas y su grado de significación (Tabla 11).

Tabla 11: Grado de eficacia de las comparaciones de las Intervenciones para la evaluación del tratamiento de la mucositis oral (1:2)

Intervención	Significación
Alopurinol vs placebo	Estadísticamente significativo a favor del alopurinol para la mejora de la mucositis (RR: 6,33; IC: 2,18 a 18,37). p: 0,0007; la erradicación (RR:19; IC:1,17 a 307,63) p:0,04 y el tiempo de curación (DM:-4,50; IC: -5,77 a -3,23) p:<0,001
Bencidamina vs placebo	No diferencias estadísticas significativas
Clorhexidina vs sal y bicarbonato	No diferencias estadísticas significativas
Desbridamiento vs ningún desbridamiento	Beneficio estadísticamente significativo para el desbridamiento respecto a los días de resolución clínica o disminución de la gravedad.
Gelcaire vs sucralfato y Mucaïne	No hubo diferencias estadísticamente significativas
GM-CSF (factor estimulante de monocitos y granulocitos) vs ningún tratamiento	Beneficio estadísticamente significativo para la mejoría en la mucositis al final de la radioterapia.
GM-CSF vs placebo	No diferencias estadísticas significativas
GM-CSF vs povidona yodada	Beneficio estadísticamente significativo para GM-CSF en la mejoría del tiempo de curación (DM:-3,50; IC: -4,14 a -2,86) p:<0,001
GM-CSF vs enjuague bucal antimicótico	Beneficio estadísticamente significativo para GM-CSF en la mejoría del tiempo de curación (DM:-2,40; IC: -4,15 a 0,65) p:<0,007
Extracto de placenta humana vs Disprin	Beneficio estadísticamente significativo para el extracto de placenta humana para la mejora en la mucositis (RR:4,50; IC: 2,29 a 8,86) p:0,001
Láser vs tratamiento simulado	Láser de intensidad baja mostró una reducción en la mucositis grave en comparación con el procedimiento simulado; (RR: 5,28; IC: 2,30 a 12,13).

IC: Intervalo de confianza del 95% / DM: Diferencia media

Tabla 11: Grado de eficacia de las comparaciones de las Intervenciones para la evaluación del tratamiento de la mucositis oral (2:2)

Intervención	Significación
Magia" (lidocaína solución de difenhidramina y clorhidrato de suspensión de hidróxido de aluminio) vs sal y soda	No diferencias estadísticas significativas
Fenitoína enjuague bucal vs placebo	Diferencia estadísticamente significativa en la calidad de vida a los 7 días favoreciendo la fenitoína. (DM:-15,10; IC:-26,04; 4,16) p:<0,007
Inmunoglobulina intramuscular vs placebo	Beneficio estadísticamente significativo para la inmunoglobulina en la mejora de la mucositis (RR:1,81; IC: 1,24 a 2,65) p:0,002
Sucralfato vs placebo	No diferencias estadísticas significativas
Sucralfato vs sal y bicarbonato	No diferencias estadísticas significativas
Tetraclorodecaóxido vs placebo	No diferencias estadísticas significativas
Vitamina E vs placebo	No diferencias estadísticas significativas
Vitamina E (tópica) vs vitamina E	Beneficio estadísticamente significativo para el vitamina E tópica para la mejora de la mucositis

IC: Intervalo de confianza del 95% / DM: Diferencia media

Fuente: Adaptado de Clarkson J, Worthington H, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 10. Art. Nº.: CD001973. DOI: 10.1002/14651858: CD001953

Tratamiento del dolor provocado por la mucositis

Catorce ensayos evaluaron la eficacia del control del dolor en pacientes con mucositis mediante diferentes estrategias terapéuticas y de administración de la terapia del dolor. Siete ensayos incluyeron un grupo que recibió morfina y cuatro ensayos compararon la infusión controlada por el paciente versus la infusión continua de fármaco programada, para el control del dolor.

Sólo tres comparaciones incluyeron más de un ensayo para el control del dolor:

- Analgesia controlada por el paciente (PCA) en comparación con el método de infusión continua
- Aplicación de terapia mediante terapeuta versus control
- Aplicación de terapia cognitivo-conductual versus control.

No se observó diferencia en la puntuación media del dolor entre la técnica de PCA y la infusión continua; sin embargo, los resultados indican que se utilizaron menos opiáceos por hora para la técnica de PCA, diferencia de medias 0,65 mg/hora (IC del 95%: 0,09 a 1,20), y la duración del dolor fue de menos de 1,9 días (IC del 95%: 0,3 a 3,5). En la tabla 12 se describen las comparaciones realizadas y su grado de significación.

Discusión y aplicabilidad en la práctica diaria

Los autores destacan que existe escasa evidencia sobre la efectividad de las intervenciones terapéuticas en estudio, dado su tamaño escaso y poder muestral, así como la utilización de diferentes instrumentos o períodos de evaluación. Es por ello que su grado de eficacia debe ser considerado con precaución.

En el caso de los factores de crecimiento, su aplicación en pacientes con presencia de neutropenia es una de las estrategias terapéuticas de elección, usualmente aplicado por vía subcutánea. Contrariamente, su aplicación en forma de enjuagues no se encuentra avalada por la evidencia científica, dado que se desconoce su estabilidad y actividad del fármaco por dicha vía.

En el caso del tratamiento con láser a intensidad baja es beneficioso para reducir la gravedad de la mucositis, pero sugiere las mismas limitaciones prácticas que en el caso de su uso para la prevención, es decir inversión en aparataje y adiestramiento de los profesionales.

No se han encontrado pruebas contundentes de que la analgesia controlada por el paciente sea mejor que el método de infusión continua en el control del dolor. Sin embargo, se utilizan menos opiáceos por hora, y la duración del dolor se reduce levemente con analgesia controlada por el paciente. Este aspecto que puede ser introducido en la práctica clínica.

Debe destacarse que en la actualidad las mucositis de grado I-II son tratadas de forma protocolizada con el anestésico tópico de lidocaína gel al 2%, como indican gran parte de las guías clínicas publicadas, dejando el uso de otros escalones analgésicos para los grados III-IV.

Tabla 12: Grado de eficacia de las comparaciones de las Intervenciones para la evaluación del tratamiento del dolor secundario a mucositis oral

Intervención	Significación
Alfentanilo versus morfina	Beneficio estadísticamente significativo para el Alfentanilo
Analgesia controlada por el paciente (PCA) versus continuo entrega infusión de morfina	No existen diferencias estadísticamente significativas en la puntuación media del dolor. Ingesta diaria media de opiáceos mg por hora y este resultado mostró una diferencia estadísticamente significativa reducción en el consumo de opiáceos medio que favorece la morfina PCA grupo, con una DM (reducción) de 0,65 mg/hora (IC: 0,09 a 1,20) p: 0,02. Duración del control del dolor (días) mostró una reducción estadísticamente significativa en el día de favorecer dolor PCA, con una DM de -1,87 (IC: -3,49 a -0,25) p: 0,02.
Comportamiento cognitivo versus control	No diferencias estadísticamente significativas.
Diclofenaco versus placebo	No diferencias estadísticamente significativas.
Hidromorfona versus morfina	No diferencias estadísticamente significativas.
Hipnosis versus control	No diferencias estadísticamente significativas.
Infusión farmacocinética (PKPCA) morfina versus PCA para la entrega de la morfina	Diferencia estadísticamente significativa a favor del PKPCA morfina por menos dolor, pero más opiáceos por hora (DM: 3,60; IC:-1,47 a 5,73) p:<0,0009.
Fenitoína enjuague bucal versus placebo	No diferencias estadísticamente significativas.
Morfina vs antidepresivos	Diferencia estadísticamente significativa a favor de la morfina por menos el dolor (DM:-19,10; IC:-31,01; 7,19) p:<0,002.
PCA versus personal de la entrega controlada de petidina	No diferencias estadísticas significativas.
Terapeuta versus control	No diferencias estadísticas significativas.
Terapia de relajación e imaginería versus control	No diferencias estadísticas significativas.
Sufentanil versus morfina	No diferencias estadísticas significativas.

IC: Intervalo de confianza del 95% / DM: Diferencia media

Fuente: Adaptado de Clarkson J, Worthington H, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 10. Art. N°.: CD001973. DOI: 10.1002/14651858: CD001953

2.3.6.3 Estrategia de cuidados de la mucositis oral

Como hemos podido observar existe un amplio número de intervenciones utilizadas para la prevención y tratamiento de la mucositis, pero a pesar de ello no se dispone de resultados concluyentes con un alto grado de evidencia científica. El hecho de realizar múltiples estudios con diversas intervenciones, la variabilidad en los esquemas de tratamiento y las muestras insuficientes, son factores que no permiten concluir evidencia en algunos de los resultados positivos que pueden haber mostrado algunas de las intervenciones. Es necesaria la replicación de estudios con las estrategias terapéuticas más prometedoras para ratificar su potencial terapéutico.

En la actualidad la última actualización de la guía de práctica clínica de la *Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the Internacional Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO)* se encuentra pendiente de publicación ^(208,282), es por ello que de modo resumido indicaremos el grado de evidencia reportado en su publicación de 2007 ⁽²⁸³⁾, así como por el Instituto Joanna Briggs en su última actualización del *Best Practice* ⁽²⁸⁴⁾ y la *Oncology Nurse Society (ONS)* ^(140, 285).

El Instituto Joanna Briggs y la MASCC/ISOO diferencian cuatro niveles de evidencia científica, el nivel más alto o nivel I es aquel que se obtiene de los datos reportados mediante revisión sistemática de los estudios con diseño de ensayo clínico randomizado; el nivel II es aquel que se obtiene mediante al menos un ensayo clínico aleatorizado; el nivel III.1 es la evidencia obtenida mediante ensayos clínicos sin asignación aleatoria; nivel III.2. Estudios de cohortes o caso control multicéntricos; nivel III.3, evidencia con estudios de casos temporales con o sin intervención; nivel IV, corresponde a la opinión de profesionales y expertos de reconocido prestigio.

En la actualidad, las recomendaciones de la buena práctica clínica se centran en el cuidado bucal oral y la prevención de la mucositis mediante el uso de crioterapia o estimuladores de los queratocitos, según indicación.

En la tabla 13 se destaca las recomendaciones en la práctica clínica según grado de evidencia.

Tabla 13: Estrategias de cuidado de la mucositis

Cuidados orales y buena práctica clínica	
Evidencia nivel IV. Protocolo de Cuidado Oral	
Evaluación oral mediante instrumentos validados	
Cuidado bucal mediante protocolo establecido y personalizado: higiene bucal y cepillado, enjuagues suaves equilibrantes, hidratación y medidas dietéticas adecuadas (no alimentos abrasivos)	
Educación en el autocuidado y evaluación bucal	
Evaluación periódica del dolor	
Uso de anestésicos tópicos u otros agentes para el confort oral	
Evidencia nivel II. Opciones de tratamiento	
Pacientes ORL en RT	Pacientes en QT o/y RT
<i>a) Prevención:</i>	<i>a) Prevención:</i>
Benzidamina, Pastillas de PTA	La crioterapia para los pacientes que reciben quimioterapia mucotóxica en bolus con vida media corta como 5-Fluorouracilo o melfarán.
<i>b) Tratamiento síntomas:</i>	Palifermin para los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas.
Benzidamina, Clorhidrato de diclonina	<i>b) Tratamiento síntomas:</i>
	Diclonina, lidocaina tópica

Adaptado de: Evidence based Practise Information Sheets for Health Professionals. Prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients. Best Practice; 1998; 2 (3): 1-6

La ONS clasifica según el método SCHEMA ⁽²⁸⁵⁾ la aplicabilidad de los cuidados según la evidencia, teniendo en cuenta el rigor metodológico de los estudios revisados, en seis posibles categorías:

Recomendaciones para la Práctica: Intervenciones cuya efectividad ha sido demostrada mediante pruebas contundentes de estudios rigurosamente diseñados con aleatorización controlada, metanálisis o revisiones sistemáticas, y para el cual la expectativa de daño es pequeña en comparación con los beneficios.

Es probable que sea eficaz: Intervenciones para las que se ha demostrado la eficacia de la intervención mediante el apoyo de ensayos controlados bien diseñados, con muestras

pequeñas o directrices desarrolladas a partir de la evidencia y el apoyo de la opinión de expertos.

Beneficios equilibrados: Las intervenciones en las que los profesionales y los pacientes deben sopesar los efectos beneficiosos y perjudiciales de acuerdo a las circunstancias y prioridades individuales.

No se ha establecido la eficacia: Intervenciones para las que los datos son insuficientes o contradictorios, o datos de escasa calidad sin una clara indicación de la intervención a estudio.

Eficacia Improbable: Intervenciones con ausencia de eficacia demostrada o resultados negativos, mediante la realización de un único ensayo controlado. Aportación de evidencia mediante ensayos controlados con muestras pequeñas y el apoyo de la opinión de expertos.

No es recomendable para la práctica: Intervenciones en las que existe ausencia de eficacia o presencia de nocividad demostrada, por evidencia sólida de los estudios llevados a cabo con rigor, metanálisis o revisiones sistemáticas. Los daños asociados a la intervención superan los beneficios y costo esperados.

En la tabla 14 se sintetizan las estrategias de cuidado tanto en la prevención como en el tratamiento de la mucositis según la ONS ⁽¹⁴⁰⁾ las cuales concluyen favorablemente respecto al cuidado bucal y al tratamiento específico en la prevención.

Tabla 14: Estrategias de cuidado de la mucositis por la ONS

Evidencia de las Intervenciones de la mucositis oral																							
Recomendada para la práctica	Cuidado bucal mediante protocolo establecido y personalizado																						
Puede ser eficaz	La crioterapia para los pacientes que reciben quimioterapia mucotóxica en bolus con vida media corta como el 5-Fluorouracilo o Melfarán. Palifermin para los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas.																						
Eficacia no establecida	<table border="0"> <tr> <td>Aloe vera (enjuagues)</td> <td>G-CSF /GM-CSF</td> </tr> <tr> <td>Alopurinol</td> <td>Inmunoglobulina</td> </tr> <tr> <td>Agentes antimicrobianos</td> <td>L-alanil-L-glutamina</td> </tr> <tr> <td>Amifostina</td> <td>Miel</td> </tr> <tr> <td>Antiinflamatorios (enjuagues)</td> <td>Multiagente ("magia" o "milagro")</td> </tr> <tr> <td>Bencidamina HCl</td> <td>Pilocarpina</td> </tr> <tr> <td>Caphosol</td> <td>Povidona-yodo (oral)</td> </tr> <tr> <td>Clorhexidina</td> <td>Terapia con láser de baja intensidad</td> </tr> <tr> <td>El fluoruro goma de mascar,</td> <td>Tetracaína</td> </tr> <tr> <td>Flurbiprofen parche de dientes</td> <td>Suplementos de zinc</td> </tr> <tr> <td>Gelclair ®</td> <td></td> </tr> </table>	Aloe vera (enjuagues)	G-CSF /GM-CSF	Alopurinol	Inmunoglobulina	Agentes antimicrobianos	L-alanil-L-glutamina	Amifostina	Miel	Antiinflamatorios (enjuagues)	Multiagente ("magia" o "milagro")	Bencidamina HCl	Pilocarpina	Caphosol	Povidona-yodo (oral)	Clorhexidina	Terapia con láser de baja intensidad	El fluoruro goma de mascar,	Tetracaína	Flurbiprofen parche de dientes	Suplementos de zinc	Gelclair ®	
Aloe vera (enjuagues)	G-CSF /GM-CSF																						
Alopurinol	Inmunoglobulina																						
Agentes antimicrobianos	L-alanil-L-glutamina																						
Amifostina	Miel																						
Antiinflamatorios (enjuagues)	Multiagente ("magia" o "milagro")																						
Bencidamina HCl	Pilocarpina																						
Caphosol	Povidona-yodo (oral)																						
Clorhexidina	Terapia con láser de baja intensidad																						
El fluoruro goma de mascar,	Tetracaína																						
Flurbiprofen parche de dientes	Suplementos de zinc																						
Gelclair ®																							
Eficacia Improbable	Isegranán, Misoprostol, Vitamina E (tópica), Wobe Mugsos-E																						
No recomendado en la práctica	La clorhexidina (a base de alcohol); Colonias de granulocitos macrófagos factor estimulante (enjuague), Sucralfato																						

Adaptado de: Putting Evidence into Practice. (Consultado: 16.10.2012) Disponible: <http://www.ons.org/Research/PEP/Topics>

Finalmente, cabe destacar las recientes publicaciones de la MASCC/ISOO durante 2013 en la revista Support Care Cancer, previas a la actualización de su última guía clínica de 2007, donde se destacan de las últimas revisiones sistemáticas realizadas, nuevos hallazgos:

- *Ausencia de evidencia de la Amifostina* (agente modulador de los radicales libres anti-ROS) en la prevención y tratamiento de la mucositis oral tal y como se indicaba en la guía. Evaluación basada en 30 estudios incluidos en la revisión sistemática de artículos indexados en Medline entre 1966 y diciembre de 2010 (286).

- La *recomendación para el uso de la crioterapia oral* para la prevención de la mucositis oral en pacientes tratados con fluorouracilo en bolus (5-FU) se mantiene de acuerdo con las directrices de 2007. Se incluye una nueva recomendación del uso de la crioterapia en la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben altas dosis de melfalán como régimen de acondicionamiento para TMO. Evaluación basada en 32 estudios y 2 metanálisis incluidos en la revisión sistemática de artículos indexados en OVID/MEDLINE, antes del 31 de diciembre de 2010 ⁽²⁸⁷⁾.

- Existe una *creciente evidencia en el uso de las terapias de luz en el tratamiento de la mucositis oral*. Es por ello que se incluyen dos nuevas recomendaciones:

El uso del láser de bajo nivel [con longitud de onda de 650 nm, potencia de 40 mW, y dosis de energía de tejido de 2 J/cm² (2s/punto)] en la prevención de la mucositis oral en pacientes adultos tratados durante TMO y en el proceso de acondicionamiento con altas dosis de quimioterapia, con o sin irradiación corporal total.

Y el uso del láser de bajo nivel (con longitud de onda de alrededor de 632,8 nm) para la prevención de la mucositis oral en pacientes sometidos a radioterapia, sin quimioterapia concomitante, cáncer de cabeza y cuello. No ha sido incluido el uso de láser en otras poblaciones ni otras fuentes de luz por falta de pruebas. Evaluación basada en 24 estudios incluidos en la revisión sistemática de artículos indexados en OVID/MEDLINE, antes del 31 de diciembre de 2010 ⁽²⁸⁸⁾.

- Se recomienda el uso del factor de crecimiento de queratinocitos del ácido recombinante desoxirribonucleico KGF-1 (Palifermin[®]) a una dosis de 60 mg/kg por día, durante 3 días antes del acondicionamiento y 3 días post-trasplante, en la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia y radioterapia corporal total durante el TMO. No se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos en enjuague bucal en la prevención de la mucositis oral, durante el tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de TMO autólogo o alogénico. Evaluación basada en 64 estudios incluidos en la revisión sistemática de artículos indexados en OVID/MEDLINE, antes de diciembre de 2010 ⁽²⁸⁹⁾.

- Por lo que respecta a otras intervenciones estudiadas, deben considerarse tres nuevas aportaciones: No se recomienda el uso de supositorios de misoprostol para la prevención de la proctitis aguda inducida por la radiación. Se sugiere el beneficio del uso del probiótico que contiene *Lactobacillus spp* para la prevención de la diarrea inducida por la quimio-radioterapia en pacientes con neoplasias de la región pélvica. Y en tercer lugar, se sugiere el uso de oxígeno hiperbárico como tratamiento de la radiación inducida por proctitis. Por último, debe tenerse en cuenta el nuevo conflicto creado en el uso de la glutamina, donde en la anterior guía se desaconsejaba su uso a consecuencia de su alta toxicidad. Tres recientes estudios, indican resultados favorables sin toxicidad, no permitiendo realizar una recomendación firme basada en la evidencia científica. Las nuevas evaluaciones han examinado 251 estudios clínicos en 29 intervenciones en OVID/MEDLINE, antes del 31 de diciembre de 2010⁽²⁹⁰⁾.

2.3.7 Tratamiento mediante plantas medicinales

Según la OMS, casi el 80% de la población mundial utiliza en alguna ocasión tratamientos basados en plantas medicinales, a pesar del desarrollo de la industria farmacéutica las terapias naturales están muy presentes en las estrategias terapéuticas de la población.

A pesar de la complejidad del proceso de la mucositis, los cuidados basados en plantas medicinales, tales como el aloe vera o manzanilla, productos con indicaciones en los procesos de cicatrización, antiinflamatorio, antiséptico o emolientes, han sido probados; pero, el hecho de existir pocos estudios con tales intervenciones no ha conseguido reportar resultados clínicos relevantes.

Una de las plantas medicinales utilizadas, pero menos conocida es el llantén o plantago (*major, coronopus, media, lanceolata, lagopus*). El plantago mayor, llantén mayor, plantago mayor o llantén común es una planta de la familia de las plantagináceas caulescentes o acaules, con hojas basales generalmente en roseta, flores pequeñas, regulares, hermafroditas, dispuestas en espigas. Presenta un cáliz cuadripartido, con corola tuberosa y su limbo dividido en 4 lacinias. Sus hojas perennes poseen propiedades antisépticas, astringentes y emolientes⁽¹³⁵⁾.

Dada la astringencia de sus hojas ha sido utilizada como cicatrizante en quemaduras y heridas. Sus propiedades antiinflamatorias indican su uso para el tratamiento de las afecciones bucales: gingivitis y aftas ⁽²⁹¹⁻²⁹²⁾. Los mucílagos del llantén ejercen una acción emoliente sobre las mucosas, disminuyendo su sensibilidad dolorosa. En la figura 9 pueden observarse las características de la planta de llantén.



Fuente: Hierbas medicinales. (Consultado: 18.01.2013)
Disponible: <http://hierbamedicinal.es/los-beneficios-medicinales-del-llanten>

Figura 9: Llantén (Plantago mayor)

Usualmente, su aplicación y utilización en los centros asistenciales es mediante enjuagues bucales en forma de infusión o cocimiento, a continuación se describen los componentes de dicha fórmula magistral ⁽¹³⁵⁾:

Cocimiento de Llantén

Infusión de Llantén al 5%	120g
Clorato potásico	8g
Bicarbonato sódico	6g
Rodomiél	60g
Resorcina	6g

En la actualidad es utilizado en diversos hospitales en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia, así como recomendado por el Grupo de trabajo en farmacia oncológica en su Manual de terapias naturales⁽²⁹³⁾, pero a día de hoy no existen estudios que evalúen su eficacia clínica⁽¹³⁵⁾, así como se desconoce su tiempo máximo de conservación, el cual se estima en un máximo de 1 a 3 meses de estabilidad desde su preparación mediante refrigeración.

Son escasos los estudios que han analizado la capacidad de curación del llantén en heridas, la mayoría de ellos se encuentran en fases preclínicas mediante el estudio de la proliferación celular epitelial, como el estudio in vitro con células epiteliales orales de Zubair M et al.⁽²⁹⁴⁾, en él se probaron diferentes concentraciones de plantago mayor de hojas frescas y secas en agua o etanol. Los resultados mostraron un aumento de la proliferación de las células epiteliales orales con ambos extractos en comparación con el control. La concentración óptima se estimó de 1mg/ml a 10mg/ml; concentraciones de 10 mg/ml tuvieron efectos muy negativos sobre la proliferación celular.

Otros autores como Rahimi R⁽²⁹⁵⁾, Vigo E⁽²⁹⁶⁾ y Herod A et al⁽²⁹¹⁾ han destacado en sus estudios, como las diferentes especies del plantago tienen un efecto medicinal debido a su capacidad inmunomoduladora, antioxidante y antibacteriana, la cual permite disminuir el proceso de cascada inflamatoria producida por el factor nuclear (NF)-kappa B, óxido nítrico (NO), la ciclooxigenasa-2 (Cox-2), y los leucotrienos B4 (LB4); algunos de los factores relevantes en el proceso de desarrollo inflamatorio de la mucositis.

III. Justificación

3. Justificación

El Institut Català d'Oncologia (ICO) es un centro público y monográfico de atención al paciente y familia con cáncer, creado en 1995. En la actualidad dispone de tres centros de atención situados en Barcelona (Hospitalet de Llobregat), Girona y Badalona; los cuales desarrollan su atención bajo el modelo *Comprehensive Cancer Centres* agrupando en la misma organización el proceso de atención, prevención, investigación y formación especializada; gracias al trabajo conjunto con tres centros hospitalarios universitarios del Institut Català de la Salut (hospitales universitarios de Bellvitge, Dr. Josep Trueta, y Germans Trias i Pujol, respectivamente).

Su red de colaboración se extiende a 16 hospitales comarcales, dando respuesta a 11 comarcas, siendo el centro oncológico de referencia para el 40% de la población adulta de Cataluña (2,5 millones de personas).

En el transcurso de los años, con la última integración de sus centros, surgió la pregunta de si se debía abordar una misma situación de salud (mucositis) en una misma institución con diversas estrategias terapéuticas, o por lo contrario unificar protocolos en función de la evidencia y experiencia clínica.

En las unidades de ICO Badalona, la ausencia de evidencia de efectividad en el tratamiento de la mucositis, los posibles efectos secundarios de algunos de los productos, así como el coste para el paciente de algunos de los agentes comercializados hasta la actualidad, llevó a nuestra unidad hospital de día a instaurar un protocolo para la prevención y tratamiento de la mucositis mediante productos no farmacológicos, basándonos en la experiencia de las observaciones realizadas durante años, en el tratamiento con pacientes oncohematológicos.

Entre las medidas aplicadas se encuentran las medidas preventivas de cuidado bucal con cepillado y enjuague con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% ^(135, 284-285) y el posterior tratamiento de la mucositis grado II-IV con cocimiento de llantén. Todo ello enmarcado en nuestro marco conceptual de autocuidado.

El uso del llantén en nuestra institución sólo se utiliza protocolizado en el tratamiento ante la presencia de la mucositis, no en la prevención, a pesar de los hallazgos presentados durante la exposición anterior de sus interacciones en el proceso inflamatorio.

ICO Hospitalet (Duran y Reynals) comparte las medidas preventivas, pero trata la mucositis con enjuagues con agua con bicarbonato sódico y clorhexidina al 0,12%, por ser un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostáticos y fungistáticos. Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual.

Como hemos podido observar, existen varios estudios publicados con conclusiones dispares sobre el uso de la clorhexidina. Algunos de ellos, concluyen que los enjuagues de clorhexidina, usados profilácticamente, reducen significativamente la incidencia y la carga microbiana oral.

Soares et al. en su estudio con niños, sugiere una posible relación entre los estafilococos coagulasa negativos y el desarrollo de mucositis oral ⁽²⁹⁷⁾, viéndose reducida ésta con el uso de la clorhexidina. Nashwan AJ et al. también destaca su uso profiláctico y reductor de la flora microbiana, pero sin llegar a mostrar efectividad significativa en la reducción de la incidencia de la mucositis frente a otras intervenciones ⁽²⁹⁸⁾. Madan PD et al. ⁽²⁹⁹⁾, en su ensayo clínico, destacan una mayor eficacia del enjuague yodado frente a la clorhexidina en el control de la prevención de la mucositis en pacientes que reciben radioterapia; asimismo, como destaca Potting CM et al. ⁽³⁰⁰⁾ en su revisión realizada, los pacientes reportan aspectos desagradables o efectos secundarios negativos en el uso de la clorhexidina, incluyendo decoloración de los dientes y la alteración del gusto, en dos de los cinco estudios sobre clorhexidina contemplados.

La ausencia de estudios clínicos con llantén y las discrepancias en el uso de la clorhexidina, así como la heterogeneidad del cuidado ofrecido a nivel institucional, motivó la realización del presente ensayo clínico, basando nuestra estrategia de cuidado mínima en el enjuague y cuidado bucal protocolizado con disolución de bicarbonato sódico al 5% y poniendo a prueba el cocimiento de llantén y la clorhexidina en el proceso curativo de la mucositis.

IV. Objetivos e hipótesis

4.1 Objetivos

1. Objetivo General:

Comparar la efectividad del cocimiento de llantén o clorhexidina 0,12% versus la disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, en el tratamiento sintomático de la mucositis oral en pacientes oncológicos afectos de tumor sólido, atendidos en el Institut Català d'Oncologia y la Fundació Hospital Esperit Sant durante el período 2006-2009.

Objetivos Específicos:

- a) Evaluar el tiempo de curación de la mucositis según el tipo de cuidado bucal aplicado: llantén, clorhexidina o bicarbonato.
- b) Evaluar el grado de control del dolor en el proceso de curación de la mucositis según el tipo de cuidado bucal aplicado: llantén, clorhexidina o bicarbonato.
- c) Evaluar el grado de conservación de la ingesta oral durante el proceso de curación de la mucositis según el tipo de cuidado bucal aplicado: llantén, clorhexidina o bicarbonato.
- d) Identificar el protocolo más eficiente (coste/eficacia) en el cuidado bucal de los pacientes.

2. Objetivo General:

Evaluar la percepción de calidad de vida del paciente que presenta un cuadro de mucositis oral en el Institut Català d'Oncologia y la Fundació Hospital Esperit Sant durante el período 2006-2009.

Objetivos Específicos:

- a) Identificar si existen diferencias de calidad de vida entre el momento de inicio de presentación de la mucositis y la curación.
- b) Identificar las áreas funcionales con mayor afectación durante el brote de mucositis.
- c) Identificar los síntomas más prevalentes durante el brote de mucositis que limitan la calidad de vida.

4.2 Hipótesis

Hipótesis Conceptual:

El tiempo de curación de la mucositis oral grado II-III a grado 0-I, con disolución de cocimiento de llantén o clorhexidina al 0,12% será inferior al tiempo de curación en el grupo control (Disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%).

Hipótesis Operativa:

El tiempo de curación de la mucositis oral grado II-III a grado 0-I, con disolución de cocimiento de llantén o clorhexidina al 0,12% será como mínimo 2 días inferiores al tiempo de curación en el grupo control (Disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%).

Hipótesis Estadística:

H_0 : No Existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de curación de la mucositis tratada con cocimiento de llantén o clorhexidina versus la tratada con disolución acuosa de bicarbonato sódico.

H_1 : Existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de curación de la mucositis tratada con cocimiento de llantén o clorhexidina versus la tratada con disolución acuosa de bicarbonato sódico.

V. Metodología

5.1 Ámbito de Estudio

El estudio ha sido desarrollado en las áreas de atención ambulatoria de oncología de los centros Institut Català d'Oncologia Duran i Reynals (ICO-DIR), Institut Català d'Oncologia Badalona y Fundació Hospital Esperit Sant (FHES) durante el período comprendido entre enero de 2006 a diciembre de 2009.

El tiempo total de reclutamiento activo ha sido de 24 meses teniendo en cuenta la gran especificidad del perfil de paciente, y el paro temporal del estudio por ampliación de criterios de exclusión en el momento de utilización de fármacos monoclonales que causan alteraciones cutáneas, aspecto que provocó el envío de enminedas a los CEICs y AEMPS, siendo necesario un período total de estudio de 36 meses.

5.2 Diseño

Se ha aplicado un diseño de ensayo clínico aleatorizado grupo control pretest-postest, paralelo y triple ciego, en fase III.

El estudio se desarrolló de manera prospectiva mediante tres ramas de tratamiento (paralelas) en el cual fueron randomizados los pacientes para recibir:

Brazo A: Disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% + Disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% (brazo control)

Brazo B: Disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% + Cocimiento de llantén (experimental)

Brazo C: Disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% + Clorhexidina 0,12% (experimental)

La administración de los productos de estudio se realizó durante un solo brote de mucositis por sujeto incluido. Siendo incluidos los pacientes al margen del tipo de brote (primer brote o posterior) dado que dicho episodio se encuentra limitado temporalmente en su proceso de curación respecto a posteriores episodios y se encuentran relacionados

con la toxicidad de los fármacos en la mucosa oral o estado neutropénico del paciente, variable de confusión ya controlada durante el ensayo.

Los pacientes sólo fueron incluidos una vez en el estudio para garantizar el ciego, puesto que de haber sido incluido en un segundo brote, podría crear alteraciones en la percepción subjetiva de la eficacia del tratamiento frente al control del dolor o episodio, así como interpretaciones de la eficacia del tratamiento por parte del profesional evaluador.

5.3 Población y muestra

A continuación se describen las características de la población a estudio, así como los mecanismos para su selección.

5.3.1 Población de estudio

La población de estudio ha estado formada por pacientes afectados de tumor sólido, que presentaron mucositis oral grado II o III (según escala de la OMS) ^(78,165), durante su tratamiento activo con quimioterapia en las unidades de hospital de día de oncología en los centros indicados.

5.3.2 Tamaño de la muestra

La muestra estimada inicialmente para el estudio fue de 45 pacientes (15 pacientes por rama), calculada utilizando como variable principal el tiempo de curación, entendido como aquel período de tiempo necesario para conseguir la curación completa de las úlceras bucales (grado 0-I) o reducción de 2 grados partiendo de mucositis grado II-III.

Para el cálculo de la muestra se ha asumido una media de período de curación para el grupo control de aproximadamente 7 días, resultados extraídos del estudio observacional previo realizado en la unidad de ICO-Badalona ⁽³⁰¹⁾, y partiendo de la hipótesis que dicho período se vería reducido en los grupos experimentales en 2 días. Así, se fijó una media para el grupo experimental de 5 días (DE: 2). Para el cálculo se fijó un valor para el error tipo I o alfa del 5% y un valor para el error tipo II o Beta del 20% (potencia del 80%), mediante el programa Epicalc[®] 2000.

5.3.3 Selección de los sujetos

El muestreo utilizado ha sido de tipo no probabilístico de caso accidental y consecutivo (aparición de un nuevo caso que cumplía los criterios de inclusión en los tres centros oncológicos que participaron en el estudio); siendo necesario cumplir con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

1. Paciente diagnosticado de tumor sólido en tratamiento activo de quimioterapia
2. Paciente con edad superior a 18 años.
3. Sujetos de ambos sexos y cualquier raza.
4. Presentar mucositis de grado II (eritema y úlceras dolorosas, con ingesta conservada a sólidos) o III (úlceras muy dolorosas, que puedan ingerir dieta líquida) según escala de la OMS.
5. Obtención del consentimiento del paciente de acuerdo con los requisitos del Comité Ético de Investigación Clínica.

Criterios de exclusión

1. Realizar tratamiento de radioterapia en cabeza y cuello.
2. Pacientes con patología hematológica.
3. Estar en el momento del brote con tratamiento para la mucositis que no fueran las medidas higiénicas bucales protocolizadas.

4. Que su situación física, psíquica y emocional le incapacitaran para seguir correctamente las instrucciones del protocolo.
5. Estar recibiendo factores de crecimiento o tratamiento antibiótico, antivírico o antifúngico
6. Estar en tratamiento activo de Erbitux®, Iressa®, Tarceva® (provocan alteraciones cutáneas)
7. Haber participado en otro ensayo clínico con productos en investigación con el mismo fin (tratamiento de la mucositis), en las cuatro últimas semanas.

Criterios de retirada

1. Petición de retirada voluntaria por parte del paciente.
2. Progresión de la mucositis a grado IV
3. Inicio de tratamiento con antibióticos, antifúngicos, antivíricos o factores de crecimiento durante el proceso de estudio.

5.4 Intervención

A continuación se definen las variables de estudio, concretamente, las características de las variables intervención o independientes y sus efectos o variables dependientes. Asimismo, se enumeran las variables confusoras controladas durante el estudio.

5.4.1 Variables de Estudio

Entre las variables debemos destacar:

Variables Principales:

- *Variables independientes:* Los tratamientos correspondientes a las diferentes ramas de enjuagues bucales: bicarbonato sódico, clorhexidina y llantén.
- *Variables dependientes:* La evolución del grado de mucositis hasta la curación y la evolución del grado de dolor hasta la curación.

- *Otras*: Las variaciones ponderales (peso) del paciente durante el proceso de afectación de la mucositis, la variación en la percepción de la calidad de vida durante el proceso de curación de la mucositis y el coste de los productos de enjuague.

Variables secundarias:

Variables sociodemográficas: edad, sexo y raza, tratamiento concomitante, presencia de prótesis dental.

Variables de confusión:

Aquellas que pueden influir en el proceso y evolución de la mucositis: tipo y dosis de tratamiento (el fluorouracilo es el citostático al cual se le asocia mayor toxicidad); niveles de neutrófilos (número de células/mm³), (la neutropenia puede provocar un aumento del tiempo de curación, consideramos neutropenia la disminución del número de neutros por debajo de las 1.000 cel/mm³).

5.4.2 Descripción del tratamiento

Disolución de Bicarbonato

Composición: Solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%

Presentación: Envasado frasco cristal topacio de 250ml

Conservación: entre 2 y 8º C

Forma de administración: Enjuagues Bucales

Cocimiento de Llantén

Composición por 200g:

1. Cocimiento de Llantén 5%	120g
2. Clorato Potásico	8g
3. Bicarbonato Sódico	6g
4. Rodomiel	60g
5. Resorcina	6g

Presentación: Envasado frasco cristal topacio de 250ml.

Conservación: entre 2 y 8º C

Forma de administración: Enjuagues Bucales.

Clorhexidina 0,12%:

Composición: Clorhexidina digluconato 0,12%

Presentación: Envasado frasco cristal topacio de 250ml

Conservación: entre 2 y 8º C

Forma de administración: Enjuagues Bucales

5.4.3 Plan de tratamiento

Brazo A:

Enjuague con envase nº1: 8 ml de disolución acuosa de Bicarbonato sódico al 5% durante 5 minutos, a repetir cada 6 horas.

Enjuague con envase nº2: 8 ml de disolución acuosa de Bicarbonato sódico al 5% durante 5 minutos, a repetir cada 6 horas. Éste se realizó con un espacio de tiempo de 15 minutos respecto al inicial.

Brazo B:

Enjuague con envase nº1: 8 ml de disolución acuosa de Bicarbonato sódico al 5% durante 5 minutos, a repetir cada 6 horas.

Enjuague con envase nº2: 8 ml de Cocimiento de Llantén durante 5 minutos, a repetir cada 6 horas. Éste se realizó con un espacio de tiempo de 15 minutos respecto al inicial.

Brazo C:

Enjuague con envase nº1: 8 ml de disolución acuosa de Bicarbonato sódico al 5% durante 5 minutos, a repetir cada 6 horas.

Enjuague con envase nº2: 8 ml de Clorhexidina 0,12% durante 5 minutos, a repetir cada 6 horas. Éste se realizó con un espacio de tiempo de 15 minutos respecto al inicial.

5.4.4 Normas específicas de manejo y almacenamiento de los fármacos en estudio

La medicación fue elaborada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTIP), donde se envaso y codificó, para su posterior administración en el Área de Hospital de Día de Oncología o Unidad de Toxicidad según inclusión de los sujetos de estudio. Así como el envío al servicio de farmacia de los centros ICO-DIR y FHES.

Asimismo, en el servicio de farmacia de HUGTIP se realizaron los controles analíticos pertinentes durante su elaboración, mediante la creación de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) y cumplimiento de la Garantía de Calidad vigente.

Cada 15 días se procedía al reenvío de enjuagues de la farmacia central (HUGTIP) a las locales, para así garantizar la caducidad mínima reportada de un mes, es decir 15 días de almacenamiento tras su producción, más 14 días de tratamiento por parte del paciente.

5.4.5 Duración del tratamiento

Los sujetos participantes realizaron tratamiento con la rama de estudio adjudicada hasta la remisión del cuadro de mucositis, con un máximo de 14 días de seguimiento.

5.4.6 Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos

No se permitió la toma de ninguna otra medicación para el tratamiento de las aftas a lo largo del estudio ni la administración de factores de crecimiento. En caso necesario, el paciente fue retirado del estudio.

En caso de necesidad, bajo criterio del investigador, se permitió la administración de analgésico o anestésico local (según protocolo de la unidad) para paliar el dolor intenso. Dicha administración ha sido registrada en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).

5.4.7 Desarrollo de Ensayo

En este punto se indican los controles realizados a los participantes en cada uno de los períodos de estudio. En la tabla 15, podemos observar de modo general el seguimiento realizado.

Tabla 15: Evaluaciones realizadas a los sujetos de estudio.

C.R.D	BASAL	DIARIAMENTE	AL 7º DÍA	AL 14º DÍA	REMISIÓN
Historia Clínica y Datos Personales	X ⁽¹⁾		(*)	(*)	(*)
Exploración Bucal (Escala de la OMS)	X ⁽²⁾	X	X	X	X
Monitorización del dolor (EVA)	X	X	X	X	X
Valores Hematológicos	X ⁽³⁾		X	X	X
Cuestionario Calidad de Vida	X ⁽⁴⁾				X

(*) La valoración, a cargo de la enfermera de ensayos clínicos, se realizó personalmente el primer y séptimo días y a la remisión. La monitorización diaria, la efectuó la enfermera referente mediante interrogatorio telefónico al paciente.

(1) Se registraron: datos sociodemográficos, tratamiento y última dosis recibida de tratamiento quimioterápico antes de la presencia del brote de mucositis, niveles de neutrófilos en la fecha de administración del tratamiento quimioterápico.

(2) Se registraron diariamente cada uno de los aspectos de valoración de la escala OMS: eritema, presencia de aftas, dolor y tipo de ingesta. Se indicó numéricamente la situación del paciente a diario.

(3) Se registraron los niveles de neutrófilos.

(4) Se administró el Cuestionario de Calidad de Vida EORTC QLQ-C30 versión 3.0 española, que el paciente completó personalmente.

5.4.7.1 Evaluación al inicio del estudio

Historia Clínica y Exploración física.

- Edad, sexo, raza y peso (fue registrado basalmente, a la semana y a la remisión)
- Descripción estado bucal: presencia de prótesis fijas o móviles.
- Grado de mucositis: eritema, presencia de aftas
- Dolor (Escala EVA)
- Limitaciones en la ingesta
- Tipo de neoplasia.
- Tratamiento antineoplásico: Fármacos y dosis

Datos de Laboratorio

- Registro de Neutrófilos:
 - Día -N (Administración del Tratamiento Quimioterápico)
 - Basal/ Día 0 (Inclusión en el protocolo por presencia de mucositis)

Cuestionario de Calidad de Vida.

Se administró el Cuestionario de Calidad de Vida EORTC QLQ-C30 de manera autocumplimentado. Se trata de un instrumento validado compuesto de dos subescalas que permite cuantificar la calidad de vida global, así como evaluar de manera individual la “funcionalidad” de la persona en el desarrollo de sus actividades de la vida diaria, en varias esferas como son la física, rol, emocional, cognitiva y social; o identificar aquellos “síntomas” presentes, evaluados mediante la presencia de anorexia, estreñimiento, diarrea y problemas económicos, entre otros.

La calidad global tiene una ponderación de 100 puntos (0 ninguna calidad- 100 mucha calidad), la subescala de funcionalidad es ponderada de forma similar a la global (0 ninguna capacidad funcional- 100 mucha capacidad), y finalmente la escala de síntomas, con una ponderación inversa (0 ninguno - 100 máximo grado de manifestación).

5.4.7.2 Evaluación durante el tratamiento

Exploración Física:

- Exploración física de la mucosa oral según Escala de Mucositis de la OMS:
 - Eritema, presencia de aftas
 - Dolor (Escala EVA)
 - Limitaciones en la ingesta

Datos de Laboratorio:

- Registro de Neutrófilos: Día basal, día 7, día 14 y remisión

5.4.7.3 Evaluación basal y remisión:

- Cuestionario de Calidad de Vida EORTC QLQ-C30, de manera autoadministrado, para valorar la influencia de la mucositis en su percepción de salud y calidad de vida.
- Registro del peso

5.5 Recogida de Datos

El proceso de recogida de datos se inició con la inclusión y aleatorización del paciente para posteriormente aplicar las evaluaciones establecidas. A continuación se detalla el proceso de seguimiento del paciente.

5.5.1 Inclusión y aleatorización

Inicialmente, durante el período de planificación del circuito se realizaron las pruebas piloto del grado de comprensión y facilidad de cumplimentación del CRD y del diario del paciente. En este pretest, participaron 3 pacientes escogidos a conveniencia, con características similares a la población de estudio. Los participantes de la prueba piloto no formaron parte de la muestra de estudio final.

Iniciado el período de reclutamiento, para la asignación aleatoria de las ramas de tratamiento del estudio, se procedió a la aleatorización de los pacientes mediante tabla de números aleatorios equilibrada y balanceada a 6 casos, creada con el programa estadístico SPSS® versión 15.0 para Windows, versión española.

La randomización corrió a cargo del servicio de farmacia del HUGTIP, cuyo responsable en ensayos clínicos (Dra Giner P.) otorgó la rama de tratamiento, a través de la mencionada tabla, y previa notificación mediante fax o correo electrónico de los datos codificados de inclusión del paciente.

La medicación fue elaborada para los tres centros de estudio de forma centralizada en el Servicio de Farmacia del HUGTIP, donde era enviada y codificada, para su posterior administración en el Área de Hospital de Día de Oncología de los centros participantes, según inclusión de los sujetos de estudio, a través de servicio de mensajería interno.

Se ha garantizado el triple ciego (paciente, evaluador, estadístico) mediante el uso de enjuagues contenidos en dos envases de igual tamaño, color (envase opaco) y tinción de los productos, todo ello refrigerado y codificado numéricamente desde el laboratorio. Los códigos de los enjuagues no han sido desvelados por la responsable de farmacia hasta la finalización del análisis de los datos de estudio.

5.5.2 Administración del tratamiento de estudio

La enfermera responsable de la inclusión en los centros de estudio fue la persona que dispensó y educó al paciente en el manejo del tratamiento en estudio, así como se encargó de la recogida de datos, valoración y toma de datos clínicos.

En los paquetes de los enjuagues de estudio fue incluido un diario y una hoja de instrucciones para el paciente sobre el uso y conservación de los enjuagues.

Los pacientes realizaron los enjuagues cada 6 horas con 8 ml de producto de cada envase, durante 5 minutos y con un intervalo entre cada enjuague de 15 minutos. El diario del paciente disponía de la escala visual analógica para la valoración de la progresión del dolor (EVA).

La enfermera responsable en ningún caso conocía la rama de tratamiento asignada ni el color ni otras cualidades de los enjuagues, cualidades las cuales fueron modificadas

durante su proceso de elaboración por el servicio de farmacia, sin alterar sus cualidades medicinales, para evitar sesgos de evaluación.

Los paquetes de tratamiento facilitados disponían de material para las dos semanas de tratamiento. Los quites dispensados a los centros eran repuestos cada quince días para garantizar una caducidad máxima de un mes del producto: 15 días de almacenamiento refrigerado en el servicio de farmacia y 14 días de tratamiento.

5.5.3 Seguimiento del paciente y evaluación de la respuesta

La enfermera referente e inclusora del caso registró basalmente (día de inclusión o día 0) la siguiente información: datos sociodemográficos, fármaco y dosis de quimioterapia recibida, peso, valoración del grado de mucositis en todos sus aspectos según escala de la OMS y dolor mediante escala visual analógica (EVA) validada (Anexo 3). También se realizó una determinación analítica (hemograma) para la valoración de los niveles de neutrófilos y cumplimentación, de forma auto administrado por parte del paciente, del cuestionario de calidad de vida validado EORTC QLQ-C30 versión 3.0 española⁽¹⁹⁶⁾.

Se monitorizó, diariamente, el grado de mucositis y dolor, mediante entrevista telefónica de la enfermera responsable, y por parte del paciente a través del diario (Anexo 4). Se establecieron visitas presenciales en los días séptimo y catorceavo de evolución de haber iniciado el tratamiento de estudio, así como a la curación del brote de mucositis, en la unidad y centro de referencia. En todo momento se registró: el grado de mucositis, peso y niveles hematológicos (Anexo 3). A la curación se autoadministró de nuevo el cuestionario de calidad de vida.

5.6 Retirada del estudio

Dado el carácter voluntario de la participación en el estudio, los sujetos pudieron abandonar el estudio sin necesidad de especificar las razones que motivaron su retirada. Asimismo, el investigador, según su criterio, retiró a los sujetos de estudio necesarios por incumplimiento de los controles establecidos, así como por dificultades en el manejo del producto de estudio.

Aquellos pacientes que al finalizar el estudio presentaron ausencia de curación o progresión de la mucositis al finalizar los 14 días de tratamiento, se procedió a aplicarles todas aquellas medidas o tratamientos complementarios necesarios para su curación según los protocolos institucionales, prestando toda la asistencia necesaria hasta su resolución.

5.7 Acontecimientos adversos

Acontecimiento adverso es cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto sometido a investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, independientemente que se considere o no relacionado con ese producto farmacéutico. Cualquier signo (incluyendo la alteración de un parámetro de laboratorio), síntoma o enfermedad, desfavorables y no intencionados, que se presenten asociados temporalmente con el uso de un producto medicinal puede constituir un acontecimiento adverso.

Se considera un acontecimiento adverso **grave** aquel que produce:

- la muerte del sujeto
- amenaza la vida
- produce incapacidad permanente
- da lugar a hospitalización o prolonga la misma

Se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos. Los acontecimientos adversos inesperados son aquellas experiencias no descritas (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del investigador.

Para la comunicación de posibles acontecimientos adversos atribuibles al tratamiento de estudio se aplicó en todo momento el algoritmo de relación de causalidad establecido por la clasificación de Karch y Lasagna ⁽³⁰²⁾, tabla 16.

Tabla 16: Esquema de las características del algoritmo de causalidad

Valoración de la relación causal	Cierta	Probable	Posible	Improbable
1. Secuencia temporal razonable	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2. Respuesta al fármaco conocida	SÍ	SÍ	SÍ	NO
3. La reacción mejora al retirar el fármaco	SÍ	SÍ	SÍ o NO	SÍ o NO
4. La reacción reaparece al repetir la administración	SÍ	?	?	?
5. Existe relación causal alternativa para esta reacción	NO	NO	SÍ	NO

Fuente: Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1977; 21: 247-254.

5.8 Aspectos éticos

En el presente apartado, se indican los requerimientos y aspectos ético-legales contemplados para el óptimo cumplimiento de las buenas prácticas clínicas en el desarrollo del estudio.

5.8.1 Consideraciones generales

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas dictadas por la Declaración de Helsinki enmendada en Tokio, Venecia, Hong Kong, Sudáfrica y Seúl, y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica dictadas por la Comunidad Europea. También se ha cumplido con lo establecido por la legislación española vigente por lo que respecta al cumplimiento de la normativa del Real Decreto 223/2004 acerca de los ensayos clínicos con medicamentos.

Asimismo, se procedió al registro y solicitud de EUDRACT (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*) (2005-000689-38) en la AEMPS durante 2005 y reaprobación de las enmiendas realizadas al protocolo durante 2007 (Anexo 5).

5.8.2 Aprobación del protocolo por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

Antes del inicio del estudio, el protocolo junto con el consentimiento informado y la hoja de información al paciente fueron sometidos a la aprobación de los tres Comités Éticos de Investigación Clínica de referencia de los centros participantes en el estudio (Anexo 5).

Se ha tenido en cuenta como condición ética y recomendación explícita de las actualizaciones de la Declaración de Helsinki de 2008, el mantener como rama control aquellas medidas básicas consensuadas para el tratamiento de la mucositis (enjuague nº1 de bicarbonato sódico al 5%) y garantizar el control de dolor con analgesia, siendo registrada adecuadamente en el cuaderno de registro de datos, en los casos necesarios.

5.8.3 Consentimiento informado

Antes de su reclutamiento y entrada en el estudio, se proporcionó una explicación completa del mismo a cada una de los pacientes susceptibles de participar en este estudio. Una vez proporcionada esta información esencial a los pacientes y habiéndose asegurado el investigador de que el candidato de manera individual comprendía las implicaciones de participar en este estudio, se solicitó el consentimiento del mismo para participar en el estudio.

Ningún participante requirió de pariente o tutor legítimo para dar su consentimiento, pero se hizo participar a la familia en la información y comprensión de la naturaleza, importancia y alcance de los riesgos asociados con el ensayo clínico. Se dió respuesta a todas sus dudas o aclaraciones pertinentes y se informó sobre la posibilidad de revocar su consentimiento y seguir siendo tratado con las máximas garantías (Anexo 6).

5.8.4 Confidencialidad

Los datos obtenidos en este estudio han sido revisados y utilizados exclusivamente para obtener conclusiones científicas. La identidad de los pacientes es confidencial y sólo ha sido conocida por el investigador y sus colaboradores, los auditores, monitores e inspectores de las autoridades competentes, en caso necesario.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, pudiendo ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos.

5.8.5 Póliza de seguro

Como promotores del estudio se contó con una póliza de seguros (00000019156652) contratada con la compañía Zurich, que cubrió cualquier tipo de riesgo derivado del estudio, tanto para los sujetos como para los investigadores participantes, cumpliendo los puntos especificados al respecto en el Real Decreto 223/2004.

5.9 Financiación

Para la realización y puesta en marcha del estudio se ha contado con el soporte económico de las becas del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y Colegio Oficial de Enfermería de Barcelona (COIB), las cuales han permitido la financiación de la elaboración, mantenimiento y envío de las muestras, así como la contratación a lo largo del proceso de estudio del seguro de responsabilidad civil.

Los investigadores y equipo colaborador no han percibido ninguna retribución económica durante el desarrollo del estudio.

5.10 Análisis de los datos

Durante el proceso de recogida de datos se crearon tres bases de datos, una por centro de inclusión, mediante el programa Access[®], las cuales recopilaron en formato digitalizado el contenido de las hojas de los cuadernos de registro de datos que utilizaron las enfermeras durante el seguimiento del paciente. Posteriormente, fueron unificadas y depuradas para su análisis mediante el paquete estadístico SPSS[®] V. 15.0 para Windows versión española.

Se ha realizado un análisis descriptivo uni y bivalente, así como inferencial para el contraste de las hipótesis de estudio planteadas.

Para la evaluación de la distribución y normalidad de las variables principales de estudio, se ha contemplado el estadístico de Shapiro-Wilk dado que el tamaño muestral de las ramas de estudio se sitúan por debajo de treinta casos.

Inicialmente se describen las características sociodemográficas y de salud de la muestra participante, así como las características de homogeneidad de los pacientes según rama de tratamiento: bicarbonato, clorhexidina o llantén.

En el análisis descriptivo univariante, para las variables cualitativas se facilita el porcentaje, así como el número de casos o frecuencias; para las variables cuantitativas se ha calculado la media y la desviación típica, la mediana, así como el valor máximo y mínimo, e intervalos de confianza.

En el estudio de homogeneidad para la evaluación de las características cualitativas o categóricas según ramas de tratamiento se han utilizado tablas de contingencia mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. En el caso de las variables cuantitativas se aplicó la comparación de medias mediante la prueba de Kruskal-Wallis, dado el tamaño muestral de los grupos de estudio y ausencia de normalidad en algunas de las variables principales.

Para el estudio bivalente, al estudiar la relación de dos variables cualitativas, la descripción se realiza mediante tablas de contingencia incluyendo porcentaje y número

de casos de cada celda. El estudio de la posible inferencia, se realiza mediante test de Chi-cuadrado.

En el caso de una variable cuantitativa frente a una cualitativa de 3 o más categorías, la descripción bivalente que se llevó a cabo fue el cálculo de los valores medios o medianas y desviaciones típicas para cada uno de los subgrupos implicados. En nuestro caso, al tener tres tratamientos con una muestra inferior a 30 casos por grupo se aplicó la prueba no paramétrica test de Kruskal-Wallis.

Como una de las principales variables evaluadas en el presente estudio es el tiempo necesario hasta la curación, se ha representado la evolución de los casos durante el estudio mediante un gráfico de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier.

Para el cálculo de la diferencia del curso temporal del grado de mucositis se ha empleado el test de Log-rank. También ha sido evaluado la evolución del dolor, según el tipo de enjuague aplicado, mediante el Multivariante Test con la prueba de esfericidad de W de Mauchly para estadístico F univariado.

El estudio de la evolución de los valores de las variables con datos apareados, tales como: el nivel de neutrófilos o peso, ha sido realizado mediante la prueba de Friedman; y en el caso de la evolución de la calidad de vida se aplicó la prueba de Wilcoxon. También se aplicó el test Multivariante para la comparación de dichas variables según las ramas de enjuagues utilizadas.

Los resultados se representan mediante tablas de frecuencia y contingencia, así como mediante gráficos de barras, histogramas, gráfico de líneas y diagramas de cajas.

En todos los casos se utilizaron aproximaciones bilaterales (a dos colas), siendo el nivel de significación empleado del 5% para error de tipo I ($\alpha = 0,05$).

VI. Resultados

6.1. Descripción de la selección de la muestra

La muestra incluida en este estudio estuvo formada por 60 pacientes que cumplieron los criterios de selección y dieron su consentimiento a la participación en el mismo. Durante el período de reclutamiento fueron evaluados 264 pacientes, que no cumplieron los criterios de inclusión por dos motivos relevantes: en primer lugar por el hecho de utilizar otras medidas de enjuague bucal que no fueran las protocolizadas (gran parte de ellos utilizaban enjuagues con tomillo u otro colutorio bucal), o estar en tratamiento con agentes quimioterápicos excluidos.

La muestra final estudiada, tras 10 pérdidas por detección de incumplimiento en el seguimiento del protocolo y retirada de la intervención, fue de 50 pacientes. Durante el desarrollo del estudio no se produjo ningún acontecimiento adverso en los pacientes evaluados. En la figura 10 se detalla el diagrama de inclusión según normas de CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).



(*) B-B: Enjuagues con Bicarbonato- Bicarbonato; B-C: Enjuagues con Bicarbonato- Clorhexidina, B-LL: Enjuagues con Bicarbonato- Llantén

Figura 10: Diagrama de participación de la muestra a estudio

6.2. Características generales de la muestra a estudio

La muestra final está formada por 50 pacientes distribuidos en un 38% (19) de los casos en la intervención con enjuague bucal con Bicarbonato-Clorhexidina, un 32% (16) con Bicarbonato-Bicarbonato y el resto, 30% (15), participó en los enjuagues con Bicarbonato-Llantén.

Respecto a las características sociodemográficas y de salud de los participantes, podemos indicar que el 52% (26) de los casos estuvo formado por mujeres. Todos los participantes pertenecían a raza caucásica, con una edad media situada en los 59,5 años (DS: 14,3).

En la tabla 17 se indica la distribución de la muestra según tipo de tumor, debiendo indicar que el 63,3% (31) de los casos corresponde a los dos tumores más prevalentes por género: cáncer de colon y mama.

Tabla 17: Distribución de la muestra según tipo de tumor.

Tipo de Neoplasia	Frecuencia	Porcentaje
Mama	15	30,6
Colon y recto	16	32,7
Pulmón	7	14,3
Gástrico	4	8,2
Sarcoma	2	4,1
Vejiga	1	2,0
SNC*	1	2,0
Melanoma	1	2,0
Cérvix	1	2,0
Vías Biliares	1	2,0
Total	49	100,0
Missing	1	

(*) SNC: Sistema Nervioso Central

Respecto a las características del proceso de quimioterapia y salud, la media de ciclos de tratamientos quimioterápicos realizados previos al brote de mucositis se situó en 3,6 (DS:3,2).

El 36,7% (18) de los pacientes había recibido en su último ciclo de quimioterapia, tratamiento con fluorouracilo en infusión continua y/o en bolus, sola o en combinación con otros citostáticos. De la totalidad de la muestra, el 65,3% (32) de los pacientes recibió tratamientos clasificados como mucotóxicos ⁽¹³⁵⁾ en su último ciclo, previo a la inclusión del estudio.

Ningún paciente presentó neutropenia a lo largo del estudio, situándose la media de neutrófilos basales en 4.275,8 cel/mm³ (DS: 4.653,2).

El 66% (33) de la muestra no consumía ningún tipo de analgésico en el momento de la inclusión, el 22% (11) consumía analgésicos de 1º nivel según escala de la OMS (no opioides +/- coadyuvantes), y el resto de la muestra estaba en tratamiento con analgésicos de 3º nivel (opioides potentes y coanalgésicos).

Las características bucales de la muestra estuvo marcada por un nivel de mucositis de grado II en el 86% (43) de los casos, el resto de la muestra presentó mucositis de grado III. El dolor medio basal se situó en 4 puntos (DS: 2,6) de la escala EVA.

El 62% (31) de los pacientes no era portador de ningún tipo de prótesis dental, en un 24% (12), la prótesis era móvil, y el resto era portador de prótesis fija.

El 86% (43) de la muestra refirió una ingesta conservada a líquidos y sólidos, y un 14% (7) conservada a líquidos.

Como se puede observar en la tabla 18, las características de los pacientes que participaron en los grupos de intervención, presentaron homogeneidad en todas las variables críticas o de confusión.

Tabla 18: Estudio de homogeneidad de los grupos de tratamiento

Características de la muestra	Grado de Significación p*
Género	0,069
Edad	0,948
Peso basal	0,484
Neutros Basales	0,412
Neoplasia	0,544
Tratamiento QT mucotóxico	0,326
Número de Ciclos de QT previos	0,699
Prótesis dental	0,947
Grado de mucositis	0,780
Grado Ingesta	0,493
Analgesico basal	0,385
Dolor basal	0,804
QLQ-C30 Basal	0,781
Días de tratamiento de estudio completado	0,375

(*) Grado de significación para α : 5% basados en la aplicación de la prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas o categóricas; así como la prueba de Kruskal-Wallis en la comparación de variables continuas con cualitativas no dicotómicas.

QT: quimioterapia / QLQ-C30: Cuestionario de Calidad de Vida para paciente con cáncer

6.3. Estudio de normalidad de las variables principales

Para la evaluación de la distribución y normalidad de las variables principales de estudio, se ha aplicado el estadístico de Shapiro-Wilk dado que el tamaño muestral de las ramas de estudio se sitúan por debajo de treinta casos.

En primer lugar, cuando evaluamos la normalidad de la distribución de la variable “días de tratamiento” según ramas de estudio, observamos que no registra una distribución normal. En la tabla 19 se muestran los resultados del estadístico de Shapiro-Wilk, y en las figuras 11 a la 14 se representa la distribución de la variable según ramas de tratamiento.

Tabla 19: Estudio de normalidad de los días de tratamiento

Rama de tratamiento		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Días de tratamiento total	BICARBONATO-BICARBONATO	,181	16	,166	,848	16	,013
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,242	19	,005	,872	19	,015
	BICARBONATO-LLANTEN	,220	15	,049	,883	15	,053

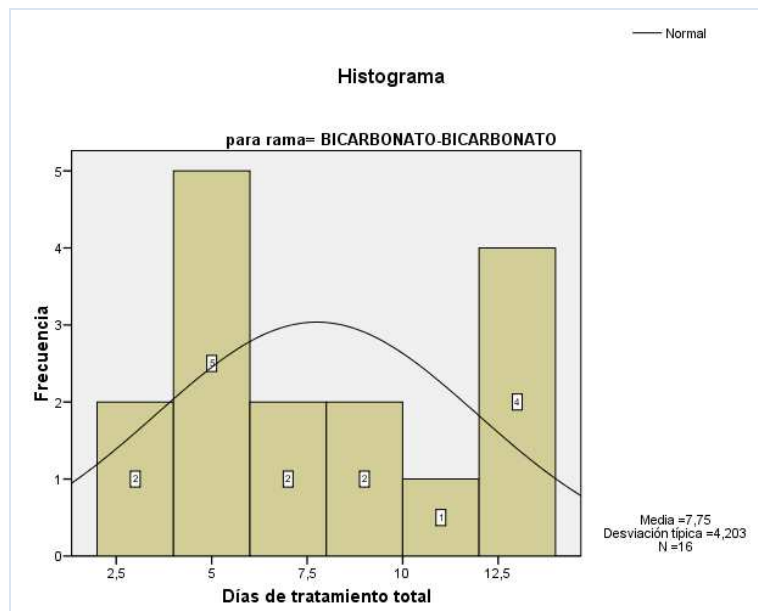


Figura 11: Histograma de los días de tratamiento para la rama Bicarbonato-Bicarbonato

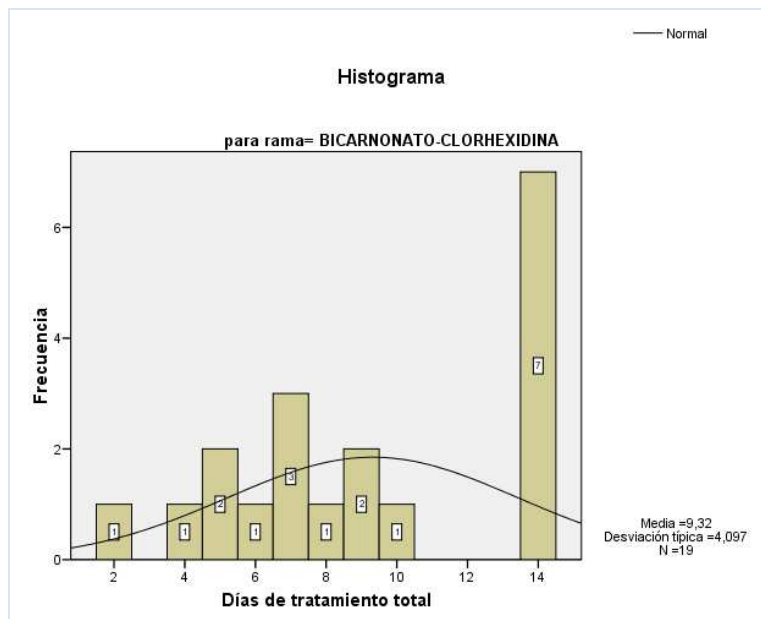


Figura 12: Histograma de los días de tratamiento para la rama Bicarbonato-Clorhexidina

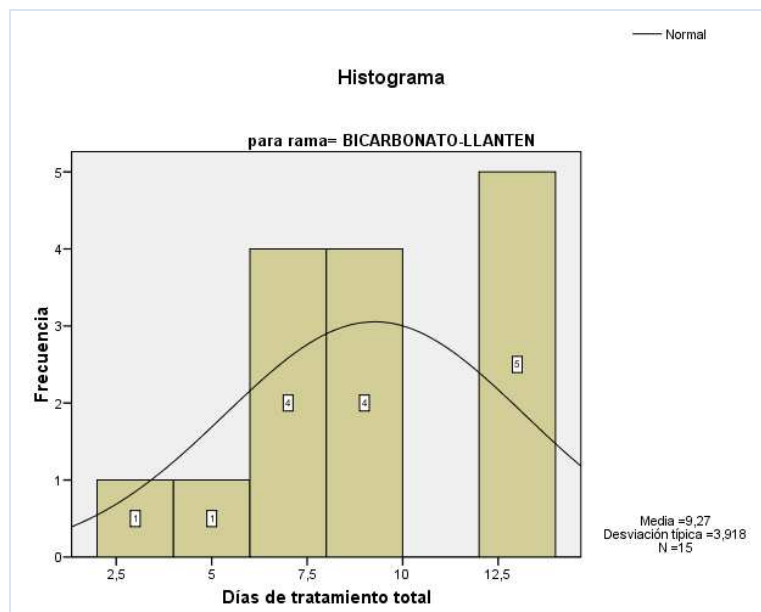


Figura 13: Histograma de los días de tratamiento para la rama Bicarbonato-Llantén

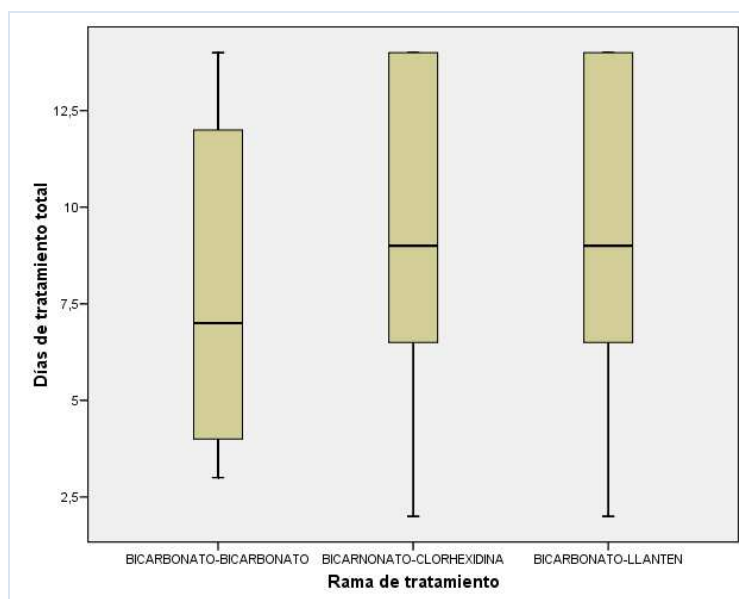


Figura 14: Diagrama de los días de tratamiento en los enjuagues del estudio

Posteriormente, cuando se analiza la normalidad del grado de dolor según las ramas del estudio (tabla 20), se puede concluir que el dolor mantiene una distribución normal en los diversos tipos de enjuagues bucales.

Tabla 20: Estudio de normalidad del dolor inicial

Rama de tratamiento		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Grado dolor Inicial	BICARBONATO-BICARBONATO	,233	16	,020	,892	16	,061
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,140	19	,200*	,950	19	,397
	BICARBONATO-LLANTEN	,193	15	,136	,929	15	,266

* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors

A continuación se presentan los correspondientes histogramas (figuras 15-17) y el diagrama de cajas (figura 18) del dolor inicial:

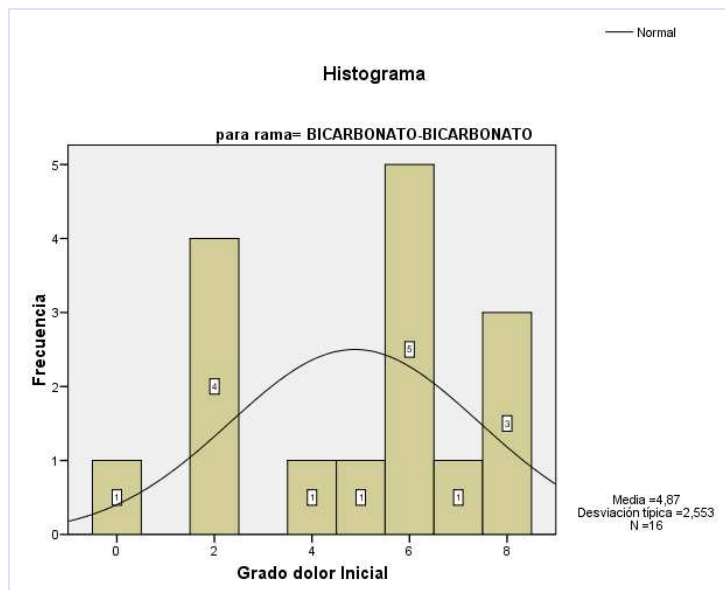


Figura 15: Histograma del grado dolor inicial para la rama Bicarbonato-Bicarbonato

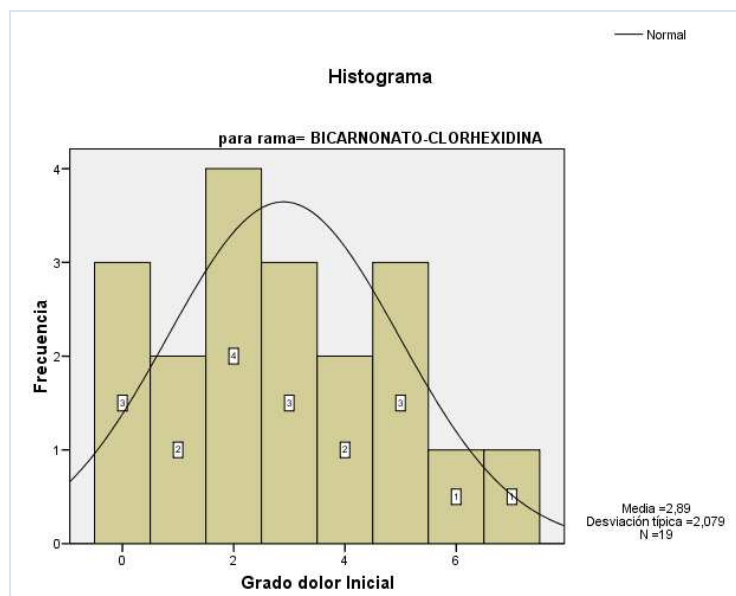


Figura 16: Histograma del grado dolor inicial para la rama Bicarbonato-Clorhexidina

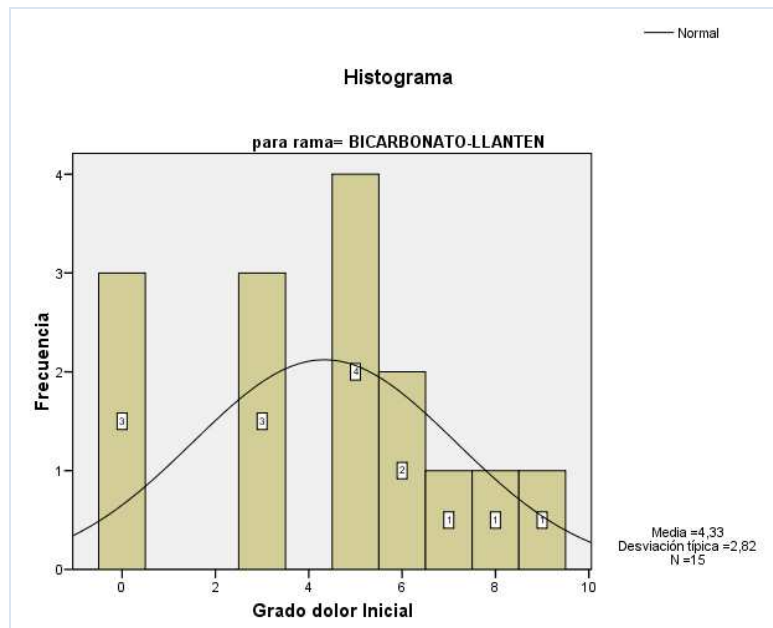


Figura 17: Histograma del grado dolor inicial para la rama Bicarbonato-Llantén

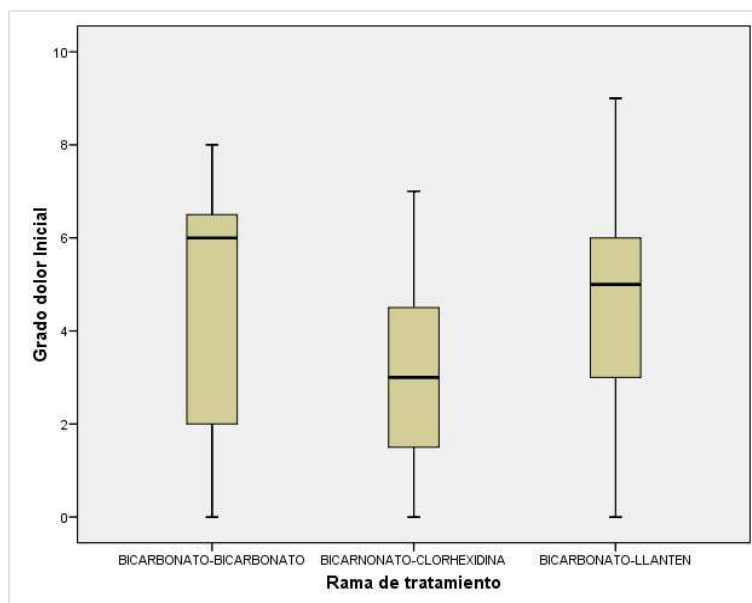


Figura 18: Diagrama de cajas del grado dolor inicial en los enjuagues del estudio

Tras la revisión de los estadísticos de Shapiro-Wilk, se puede concluir que la variable dependiente principal de estudio, días de tratamiento, no presenta una distribución normal entre las ramas de tratamiento, lo cual obliga a utilizar para el contraste de hipótesis pruebas no paramétricas en el análisis bivalente e inferencial. En el anexo nº 7

se pueden consultar las representaciones tablas y figuras de normalidad de las variables secundarias del estudio.

6.4. Estudio de la efectividad de las intervenciones a estudio en el tratamiento de la mucositis oral

A continuación se procede a mostrar los resultados correspondientes a la evolución de las variables principales del estudio: tiempo de tratamiento requerido, tiempo de curación de la mucositis y evolución del dolor, según las ramas de tratamiento de los enjuagues.

6.4.1 Tiempo de tratamiento del proceso de mucositis

El tiempo medio de tratamiento con enjuagues bucales para el global de la muestra se sitúa en 8,8 días (DS: 4,1), con un máximo de 14 días y un mínimo de 2. En la tabla 21 se presenta el tiempo medio de tratamiento recibido por parte de los pacientes según el tipo de enjuague realizado.

Tabla 21: Días de tratamiento recibido durante los 14 días de evaluación

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
BICARBONATO-BICARBONATO	16	7,75	4,203	1,051	5,51	9,99	3	14
BICARBONATO-CLORHEXIDINA	19	9,32	4,097	,940	7,34	11,29	2	14
BICARBONATO-LLANTEN	15	9,27	3,918	1,012	7,10	11,44	2	14
Total	50	8,80	4,061	,574	7,65	9,95	2	14

Los resultados muestran como los pacientes que realizaron enjuagues de B-B recibieron menos días de tratamiento durante las 2 semanas de evaluación de la mucositis, a pesar de ello no se identifican diferencias estadísticamente significativas en los tiempos medios (Kruskal-Wallis; $p=0,375$).

Posteriormente, ha sido evaluado el tiempo de evolución de la mucositis en la totalidad de la muestra hasta la obtención del grado 0; para ello se aplicó la prueba de supervivencia Kaplan Meier, con comparación mediante el estadístico de Log Rank.

Como se puede observar en las tablas 22 y 23, donde se comparan la media y mediana de los días necesarios para llegar a la curación de la mucositis entre la rama control (Bicarbonato-Bicarbonato) con las experimentales de estudio (Bicarbonato-Clorhexidina y Bicarbonato-Llantén) se aprecia que todas ellas presentan valores similares de tiempo de curación, una mediana de 12 días para los enjuagues experimentales y de 11 días para el grupo control, es decir una mejora de 1 día.

Tabla 22: Días de tratamiento recibido según enjuagues de Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-Clorhexidina

	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
BICARBONATO-BICARBONATO	10,545	,249	10,058	11,033	11,000	,402	10,213	11,787
BICARBONATO-CLORHEXIDINA	11,210	,222	10,774	11,646	12,000	,414	11,188	12,812
Global	10,896	,186	10,570	11,222	12,000	,288	11,436	12,564

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado

Tabla 23: Días de tratamiento recibido según enjuagues de Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-LLantén

	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
BICARBONATO-BICARBONATO	10,545	,249	10,058	11,033	11,000	,402	10,213	11,787
BICARBONATO-LLANTEN	11,367	,241	10,894	11,840	12,000	,417	11,183	12,817
Global	10,929	,175	10,587	11,271	12,000	,295	11,421	12,579

En las figuras 19 y 20 se muestra la evolución del tiempo de curación de la mucositis de los dos grupos experimentales en comparación con el control; en ellos podemos observar que cuando se compara el grupo control B-B con el enjuague experimental B-C el estadístico de Log Rank (Mantel Cox) no muestra diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de curación hasta la resolución de la mucositis ($p=0,052$).

En el caso de la comparación del tiempo de resolución de la mucositis del enjuague B-B con B-LL, se observa diferencias estadísticamente significativas, siendo el estadístico de Log Rank de $p=0,033$.

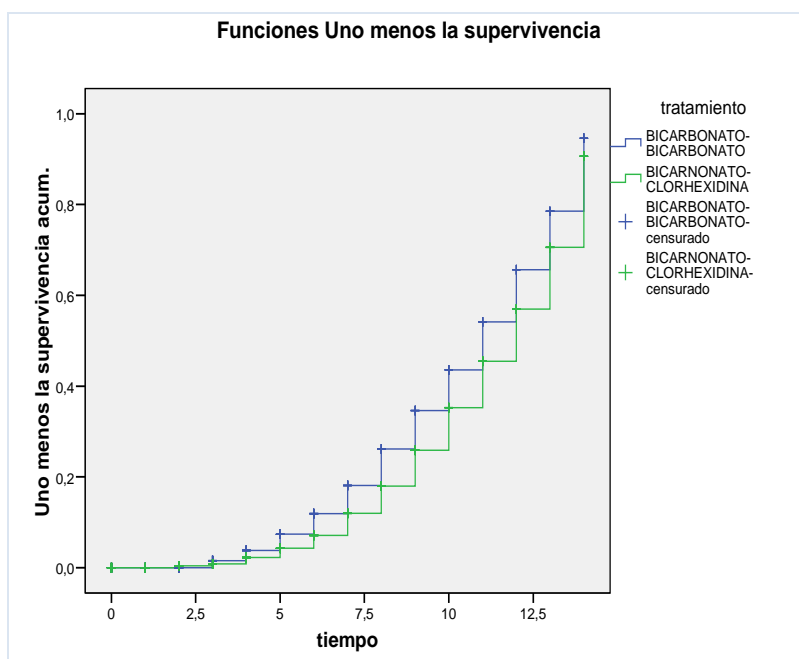


Figura 19: Tiempo de tratamiento recibido entre los enjuagues de Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-Clohrexidina

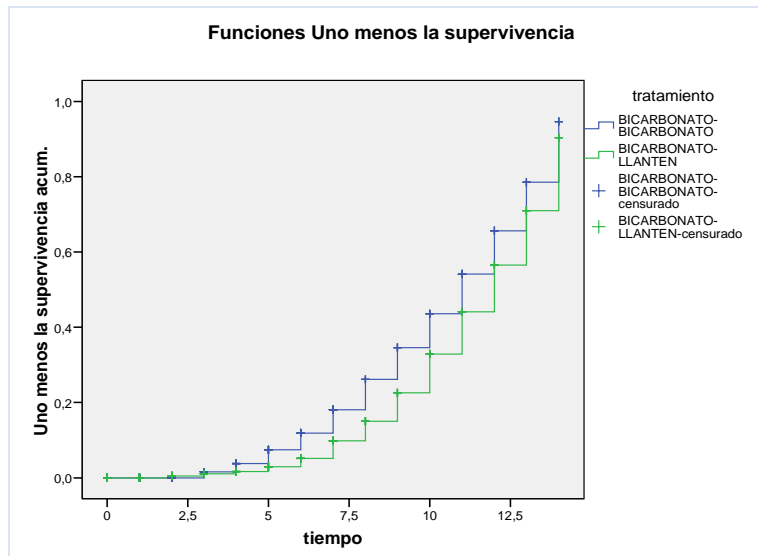


Figura 20: Tiempo de tratamiento recibido entre los enjuagues de Bicarbonato-Bicarbonato y Bicarbonato-Llantén

Cuando se realizó el estudio entre ambos grupos experimentales no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el estadístico de Log Rank ($p=0,756$). En la figura 21 se muestra la representación gráfica del análisis de supervivencia.

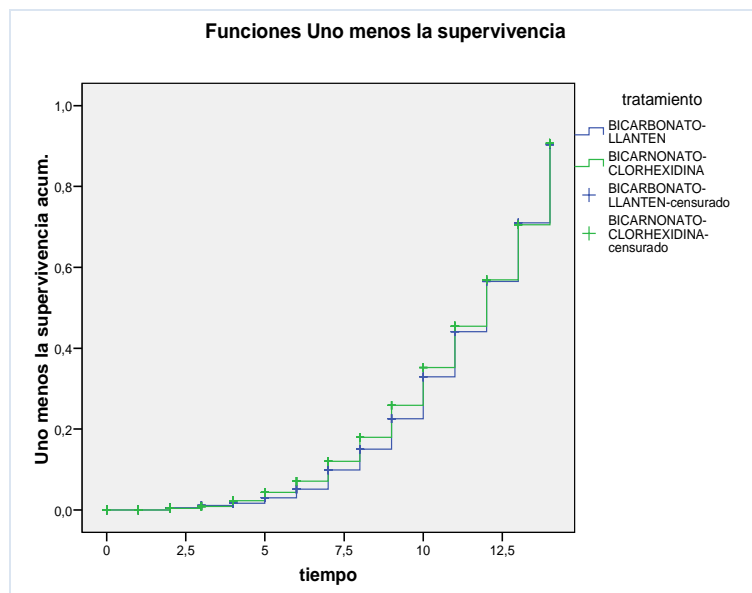


Figura 21: Tiempo de tratamiento recibido entre los enjuagues de Bicarbonato-Clorhexidina y Bicarbonato-Llantén

6.4.2 Grado y tiempo de curación del proceso de mucositis

En la tabla 24 puede observarse la distribución de los pacientes según grado de mucositis final y ramas de tratamiento, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre las ramas de tratamiento y el grado de curación obtenido, ni por grados (χ^2 :3,809 gl:6 p=0,702), ni por presencia o no de mucositis, tras su reagrupación de los niveles I a III (χ^2 : 0,018 gl:2 p=0,991).

Los tres tipos de enjuagues obtuvieron un porcentaje de curación similar, 68,8% para los enjuagues de bicarbonato-bicarbonato, 68,4% para los enjuagues de bicarbonato-clorhexidina y 66,7% para los enjuagues de bicarbonato con llantén.

Tabla 24: Distribución de la muestra total según grado de mucositis final y rama de tratamiento.

Ramas Tratamiento	Grado de Mucositis Final (n)				Total
	No Mucositis	Grado I	Grado II	Grado III	
BICARBONATO-BICARBONATO	11	0	5	0	16
BICARBONATO-CLORHEXIDINA	13	1	4	1	19
BICARBONATO-LLANTEN	10	0	5	0	15
Total	34	1	14	1	50

En la tabla 25 se procede a la comparación de la mediana de tiempo requerido para los 34 (68%) pacientes de los 50 estudiados que obtuvieron el grado 0 o curación total, durante los 14 días de tratamiento de estudio, según ramas de enjuague realizado.

En ella, se puede observar como aquellos pacientes que recibieron tratamiento con bicarbonato únicamente, curaron con una diferencia de 2 días de evolución, 5 días [IC 95%: 3,99-6,55] frente a los grupos con clorhexidina 7 días [IC 95%: 5,33-8,98] y llantén 7 días [IC 95%: 5,27-8,53], a pesar de ello no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis; p=0,133).

Tabla 25: Días de tratamiento recibido hasta el grado 0 de mucositis según rama de tratamiento.

	N	Mediana	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
		Estimación	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
BICARBONATO-BICARBONATO	11	5	5,27	1,902	,574	3,99	6,55	3	8
BICARBONATO-CLORHEXIDINA	13	7	7,15	3,023	,839	5,33	8,98	2	14
BICARBONATO-LLANTEN	10	7	6,90	2,283	,722	5,27	8,53	2	9
Total	34	7	6,47	2,561	,439	5,58	7,36	2	14

6.4.3. Evaluación del control del dolor durante el proceso de curación

El dolor inicial del total de la muestra se situó en 4 puntos (DS: 2,6) en la escala EVA (0-10), con un puntuación máxima de 9 puntos y mínima de 0. La presencia de dolor mostró mejoría al final de los 14 días de tratamiento, cuya media se situó en 1 punto (DS: 1,8) (Wilcoxon: $p=0,000$). En el anexo 8 se incluye la tabla de estadísticos descriptivos del grado de dolor por rama y día de evaluación.

Se evaluó la evolución del dolor según el tipo de enjuague aplicado mediante el Multivariante Test con la prueba de esfericidad de W de Mauchly para estadístico F univariado. La tabla 26 muestra los estadísticos para poner a prueba la hipótesis nula referida al efecto del factor tiempo.

En este caso, todos los niveles críticos asociados son menores que 0,05, por lo tanto podemos afirmar que el grado de dolor varía para las 14 diferentes medidas, cuando es evaluado el factor “tiempo”; si incluimos la variable “rama”, no se observan diferencias ($p<0,05$).

En el modelo de un factor (tiempo en nuestro caso) suponemos que las varianzas son iguales. Este supuesto equivale a afirmar que la matriz de varianzas-covarianzas es circular o esférica. Y el procedimiento Medidas Repetidas utilizado ofrece, para contrastarlo, la prueba de esfericidad de Mauchly (Tabla 27).

Tabla 26: Contrastes multivariados (c)

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación
factor1	Traza de Pillai	,664	4,652(a)	14,000	33,000	,000
	Lambda de Wilks	,336	4,652(a)	14,000	33,000	,000
	Traza de Hotelling	1,974	4,652(a)	14,000	33,000	,000
	Raíz mayor de Roy	1,974	4,652(a)	14,000	33,000	,000
factor1 * rama	Traza de Pillai	,666	1,211	28,000	68,000	,257
	Lambda de Wilks	,445	1,178(a)	28,000	66,000	,288
	Traza de Hotelling	1,001	1,144	28,000	64,000	,322
	Raíz mayor de Roy	,549	1,333(b)	14,000	34,000	,240

a Estadístico exacto

b El estadístico es un límite superior para la F el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación.

c Diseño: Intersección+rama Diseño intra sujetos: factor1

Tabla 27: Prueba de esfericidad de Mauchly (b)

Medida: MEASURE_1

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Significación	Huynh-Feldt	Epsilon(a) Límite inferior	Greenhouse-Geisser
factor1	,000	940,627	104	,000	,191	,213	,071

Contrasta la hipótesis nula de que la matriz de covarianza error de las variables dependientes transformadas es proporcional a una matriz identidad.

a Puede usarse para corregir los grados de libertad en las pruebas de significación promediadas. Las pruebas corregidas se muestran en la tabla Pruebas de los efectos inter-sujetos.

b Diseño: Intersección+rama

Diseño intra sujetos: factor1

Puesto que el nivel crítico asociado al estadístico W (Sig=0,000) es menor que 0,05 debemos rechazar la hipótesis de esfericidad. *No hay esfericidad y por lo tanto las varianzas no son iguales.* En el caso de que el estadístico W lleve al rechazo de la hipótesis de esfericidad es posible optar por dos soluciones alternativas:

- Basar nuestra decisión en los estadísticos multivariados de la primera tabla (*Multivariate Tests*), puesto que no les afecta el incumplimiento del supuesto de esfericidad.

- Utilizar el estadístico F univariado aplicando un índice corrector llamado *épsilon*. Este índice corrector expresa el grado en que la matriz de varianzas-covarianzas se aleja de la esfericidad: en condiciones de esfericidad perfecta, *épsilon* vale 1.

La tabla 27 ofrece dos estimaciones de ϵ : Greenhouse-Geisser y Huynh-Feldt, siendo la primera de ellas algo más conservadora. Un tercer valor, Límite inferior, expresa el valor que adoptaría ϵ en el caso de incumplimiento extremo del supuesto de esfericidad. Para poder utilizar el estadístico F univariado en condiciones de no-esfericidad es necesario corregir los grados de libertad de F multiplicándolos por el valor estimado de ϵ .

Para estos casos es preferible utilizar la aproximación univariada (versión esfericidad asumida) de la tabla 28, pues en condiciones de esfericidad, el estadístico univariado F es más potente que los estadísticos multivariados de la tabla 27, sobre todo con muestras pequeñas (aunque por supuesto, si ambas aproximaciones conducen a la misma decisión es irrelevante utilizar una u otra).

Tabla 28: Pruebas de efectos intra-sujetos

Medida: MEASURE_1

Fuente		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
factor1	Esfericidad asumida	746,369	14	53,312	31,322	,000
	Greenhouse-Geisser	746,369	2,677	278,772	31,322	,000
	Huynh-Feldt	746,369	2,982	250,288	31,322	,000
	Límite-inferior	746,369	1,000	746,369	31,322	,000
factor1 * rama	Esfericidad asumida	38,050	28	1,359	,798	,762
	Greenhouse-Geisser	38,050	5,355	7,106	,798	,560
	Huynh-Feldt	38,050	5,964	6,380	,798	,572
	Límite-inferior	38,050	2,000	19,025	,798	,456
Error (factor1)	Esfericidad asumida	1096,116	644	1,702		
	Greenhouse-Geisser	1096,116	123,158	8,900		
	Huynh-Feldt	1096,116	137,174	7,991		
	Límite-inferior	1096,116	46,000	23,829		

La tabla anterior también se obtiene mediante el procedimiento Medidas repetidas y se utilizaría en casos en que se cumpliera la condición de igualdad de varianzas.

Si se observa tanto esta última tabla como la primera, ambas conducen a la misma conclusión, el nivel crítico (Sig.) es inferior a 0,05 y por lo tanto podemos rechazar la hipótesis de igualdad de medias y concluir que el grado de dolor evoluciona

significativamente durante los 14 días de seguimiento sin tener en cuenta el tratamiento de estudio.

Cuando se contempla la variable tratamiento, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las medidas, por lo tanto se debe rechazar la hipótesis alternativa y aceptar la hipótesis nula.

En la figura 22 se representa la evolución de la caída del dolor en función de los enjuagues realizados por parte del paciente.

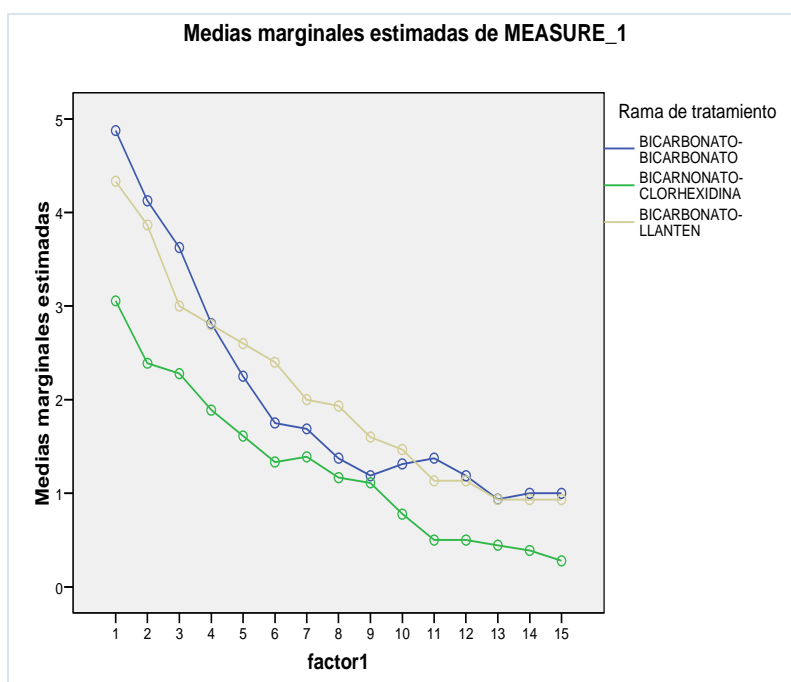


Figura 22: Evolución del dolor según enjuague aplicado

6.5. Evaluación del grado de conservación de la ingesta oral durante el proceso de mucositis

Debemos tener en cuenta, que los pacientes con un grado de mucositis II presentan ingesta conservada de líquidos y sólidos, contrariamente al grado III, los cuales sólo toleran la ingesta líquida o puré.

Al inicio del estudio, el 86% (43) de la muestra presentaba un grado de mucositis II con ingesta conservada a líquidos y sólidos, y el resto grado III con tolerancia a líquidos. En la figura 23, se muestra cómo la distribución de grado de mucositis e ingesta fue homogénea para el tipo de enjuague aplicado (χ^2 : 0,496 gl: 2 $p=0,780$).

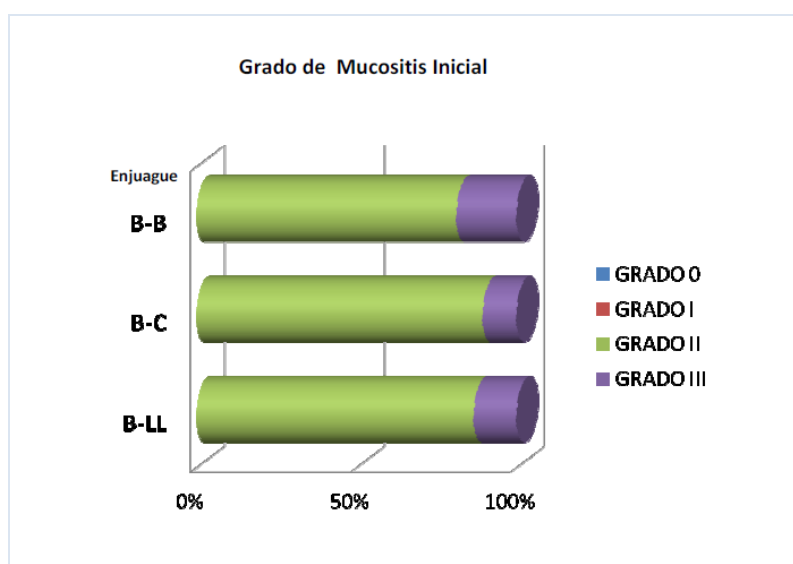


Figura 23: Tipo de mucositis inicial según enjuague aplicado

Al finalizar los 14 días de tratamiento, un 98% (49) de los pacientes presentó tolerancia a líquidos y sólidos, sin diferencias estadísticamente significativas por haber recibido uno u otro tipo de enjuague (χ^2 : 3,809 gl: 6 $p=0,702$) (figura 24).

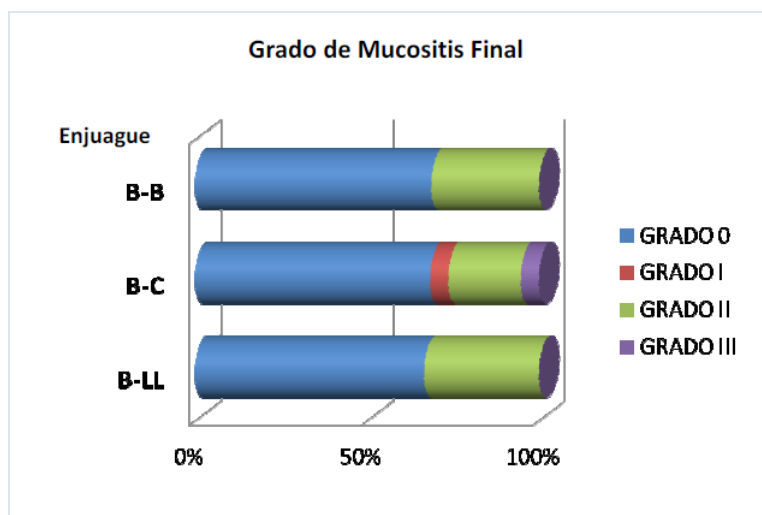


Figura 24: Tipo de mucositis final según enjuague aplicado

Uno de los parámetros objetivos a tener en cuenta para la evaluación del grado de conservación de la ingesta oral es la evolución del peso durante el período de tratamiento de la mucositis. Al inicio del estudio la media del peso de los participantes se situó en 65,9 kg (DS: 14,1), con un peso máximo de 111,5 kg y mínimo de 41,8 kg; al final del estudio el peso medio se situó en 66 Kg (DS: 13,5).

El peso fue evaluado en los participantes basalmente y semanalmente durante el período de estudio, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en su evolución (Fridman; $X^2:1,768$ gl:2 $p=0,413$); así como tampoco en función del enjuague realizado (Kruskal-Wallis; $X^2:1,749$ gl:2 $p=0,417$) (figura 25).

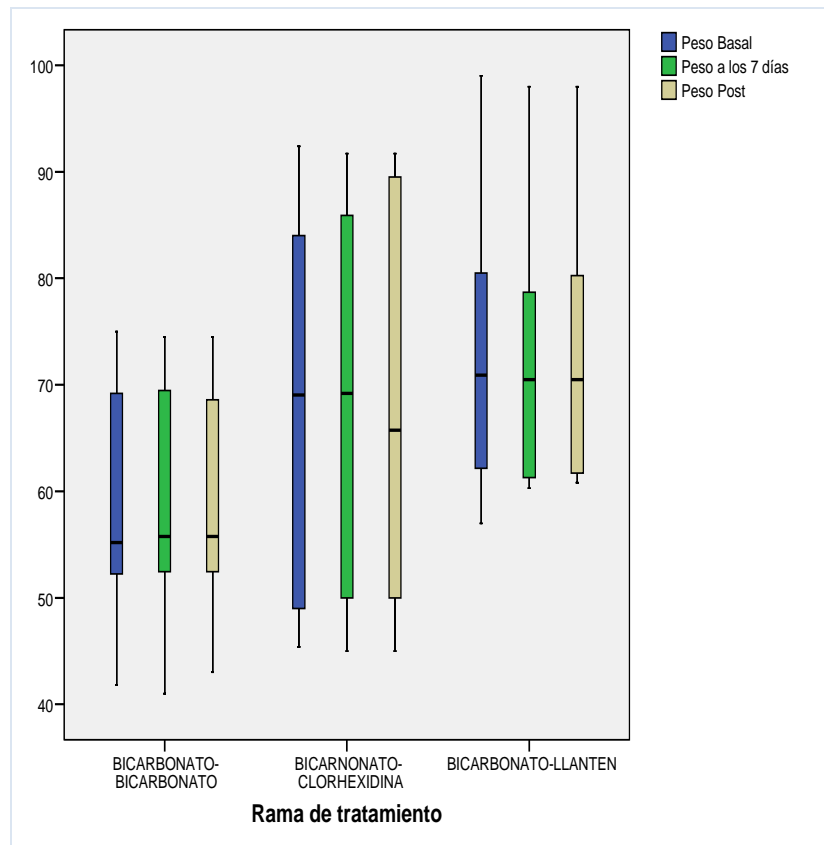


Figura 25: Evolución del peso según tipo de enjuague aplicado

6.6 Estudio de la Calidad de Vida del paciente con mucositis oral

Para el estudio de calidad de vida de los pacientes se utilizó el cuestionario validado QLQ-C30 versión 3.0 española, el cual tal y como se ha indicado en el apartado de metodología se compone de dos subescalas que conforman la calidad global.

6.6.1 Calidad de Vida de los participantes

En el momento de la inclusión, los participantes presentaron una percepción de calidad de vida global con una puntuación media de 53 puntos (DS: 21,2), máximo de 83 y mínimo de 0. No se observó mejoría tras la resolución de la mucositis, donde la calidad de vida se situó en 51,1 puntos (DS: 18,2) (Wilcoxon; $p=0,816$)

Descripción por áreas funcionales

Cuando se analiza la calidad de vida según alteración de la funcionalidad en el desarrollo de sus actividades en las diferentes áreas de vida, se observa que aquellas áreas que presentan una mayor alteración inicial, son las de nivel emocional con 67 puntos (DS: 29) y la social con 66 (DS: 28). El área con mejor puntuación es la del funcionamiento cognitivo con 81,5 puntos (DS: 26).

Al finalizar el tratamiento, las áreas de desarrollo del rol y emocional, presentaron peores puntuaciones, 67 (DS: 31,8) y 68 (DS: 26,9) puntos respectivamente. En la tabla 29 se pueden consultar las puntuaciones para las diferentes áreas, antes y después del tratamiento con enjuagues para el brote de mucositis, y sus puntuaciones máximas y mínimas.

Tabla 29: Percepción de calidad de vida según funcionalidad

Funcionamiento QLQ-30	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico
Físico Basal	48	13	100	72,40	26,256
Rol Basal	48	0	100	71,10	30,543
Emocional Basal	48	0	100	67,00	28,924
Cognitivo Basal	48	0	100	81,52	26,020
Social Basal	48	0	100	65,98	28,135
Físico Post	43	13	100	71,58	26,228
Rol Post	43	0	100	67,02	31,838
Emocional Post	43	0	100	68,02	26,889
Cognitivo Post	43	0	100	84,47	26,543
Social Post	43	0	100	69,74	27,981

Descripción por síntomas

Entre los síntomas presentes al inicio del estudio, debemos resaltar en primer lugar la fatiga, la cual fue valorada en 44,2 puntos (DS: 29,4) de media, y la anorexia con 36,1 puntos (DS: 35,7). La presencia de disnea se situó en último lugar con 10,4 puntos (DS: 24).

Al finalizar el tratamiento, no se mantienen las ponderaciones iniciales, a pesar que la fatiga sigue siendo la máxima preocupación para el paciente con 43,1 puntos (DS: 29,3); en segundo lugar aparece el dolor con 35 puntos (DS: 29,7); la que recibe una puntuación más baja es la presencia de náuseas y vómitos con 10,9 puntos (DS: 19,3). En la tabla 30 se describen la totalidad de las ponderaciones realizadas por los pacientes referente a la presencia de síntomas.

Tabla 30: Percepción de calidad de vida según presencia de síntomas

Síntomas QLQ-30	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico
Fatiga Basal	48	0	100	44,21	29,350
Náuseas y vómitos Basal	48	0	67	12,52	17,678
Dolor Basal	48	0	100	29,19	29,639
Disnea Basal	48	0	100	10,42	24,014
Insomnio Basal	48	0	100	33,98	36,099
Anorexia Basal	48	0	100	36,06	35,677
Estreñimiento Basal	48	0	100	24,27	32,824
Diarrea Basal	48	0	100	12,56	25,401
Problemas Económicos Basal	48	0	100	21,46	26,197
Fatiga Post	43	0	100	43,14	29,264
Náuseas y vómitos Post	43	0	67	10,91	19,250
Dolor Post	43	0	100	35,02	29,724
Disnea Post	43	0	100	13,91	24,374
Insomnio Post	43	0	100	31,74	33,359
Anorexia Post	43	0	100	30,98	35,234
Estreñimiento Post	43	0	100	18,58	29,403
Diarrea Post	43	0	67	13,12	20,730
Problemas Económicos Post	43	0	100	20,05	24,251

6.6.2 Evolución de la Calidad de Vida del paciente con mucositis

La calidad de vida fue evaluada al inicio del estudio y al completar los 14 días de tratamiento con los enjuagues, o curación total del brote de mucositis. Como se ha indicado anteriormente, no se observaron diferencia en la evolución de la calidad de vida

de los pacientes a nivel global, así como tampoco en cada una de las esferas de funcionalidad o presencia de síntomas, en los dos momentos de evaluación.

En las tabla 31 y 32 se describen la media de calidad de vida global, según el tipo de enjuague realizado, observándose, a través del Test Multivariante, que no existen diferencias entre el pre y el post tratamiento de la mucositis ($p=0,670$), ni con la aplicación o no de los diferentes tipos de tratamiento ($p=0,164$)

Tabla 31 y 32: Calidad de Vida Global según rama de tratamiento

	Rama de tratamiento	N	Media	Desv. Típ.
QLQ-30 Basal Resultado Global	BICARBONATO-BICARBONATO	14	58,86	17,819
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	16	49,56	26,410
	BICARBONATO-LLANTEN	13	48,77	17,181
	Total	43	52,35	21,278
QLQ-30 Post Resultado Global	BICARBONATO-BICARBONATO	14	48,71	21,784
	BICARNONATO-CLORHEXIDINA	16	53,69	18,793
	BICARBONATO-LLANTEN	13	50,62	13,519
	Total	43	51,14	18,159

Efecto		valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	Significación
FACT	Traza de Pillai	,005	,184 ^a	1,000	40,000	,670
	Lamba de Wilks	,995	,184 ^a	1,000	40,000	,670
	Traza de Hotelling	,005	,184 ^a	1,000	40,000	,670
	Raiz mayor de Roy	,005	,184 ^a	1,000	40,000	,670
FACT * rama	Traza de Pillai	,086	1,890 ^a	2,000	40,000	,164
	Lamba de Wilks	,914	1,890 ^a	2,000	40,000	,164
	Traza de Hotelling	,095	1,890 ^a	2,000	40,000	,164
	Raiz mayor de Roy	,095	1,890 ^a	2,000	40,000	,164

- a. Estadístico exacto
- b. Diseño: Intersección+rama
Diseño intrasujetos: FACT

En la figura 26 se observa como la capacidad funcional prácticamente no presenta mejora, mientras que en algunas áreas como la social o emocional, previamente muy afectadas, la mejora es casi imperceptible.

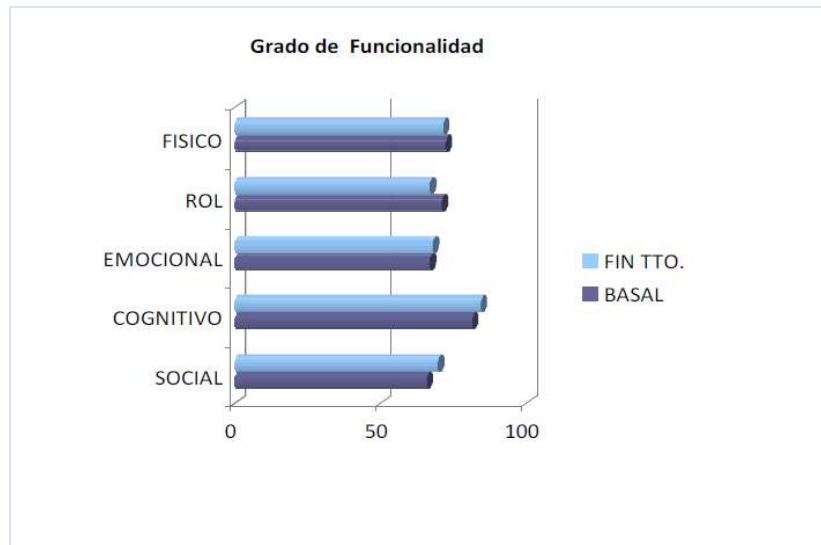


Figura 26: Funcionalidad antes y después del tratamiento

Respecto a la presencia de síntomas, al finalizar el tratamiento de los enjuagues, los pacientes presentan mejoría de la mayoría de los síntomas, exceptuando el dolor general, el cual presenta un ligero incremento (figura 27).

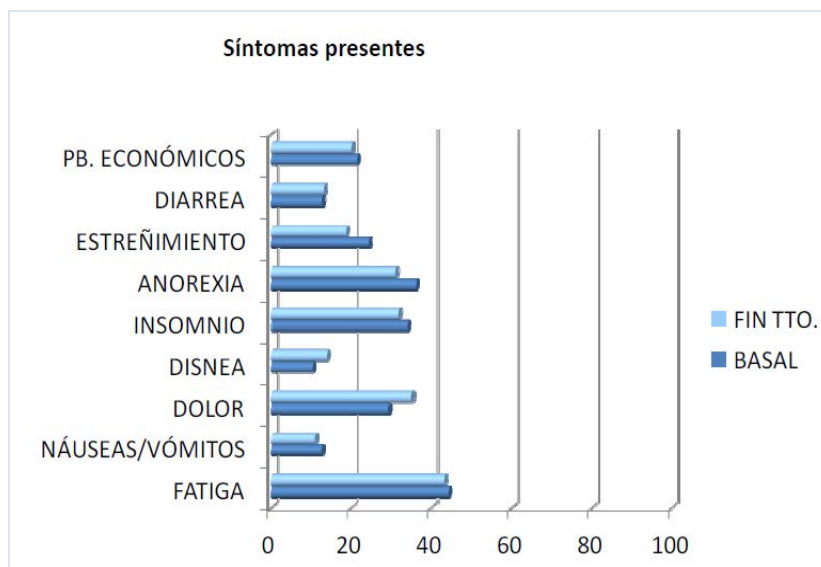


Figura 27: Presencia de síntomas antes y después del tratamiento

VII. Discusión

7.1 Interpretación de los resultados

La presente tesis partió del objetivo principal de evaluar la efectividad de los diversos protocolos de cuidados bucales aplicados en el tratamiento de pacientes que presentan mucositis oral secundaria a quimioterapia, y concretamente en la evaluación del proceso de curación de ésta mediante la aplicación de enjuagues con clorhexidina o llantén versus bicarbonato.

La hipótesis de estudio fue considerar que el tiempo de curación de la mucositis oral grado II-III a grado 0-I, con disolución de cocimiento de llantén o clorhexidina al 0,12% sería como mínimo 2 días inferior al tiempo de curación en el grupo control: disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%.

Asimismo, se establecieron como otros parámetros de evaluación clínica paralela a la evolución temporal de la presencia de mucositis hasta grado 0, la evolución temporal en el control del dolor durante el brote de mucositis, la conservación de la ingesta oral, así como la autopercepción de la calidad de vida del paciente.

A continuación se procede a la discusión de los resultados obtenidos en cada una de las variables consideradas en el estudio.

7.1.1 Hallazgos y contraste de hipótesis del curso temporal de la mucositis oral

En primer lugar debemos destacar que el tiempo de curación del proceso de mucositis se encuentra entre los valores hallados en la bibliografía, así como los encontrados en el estudio piloto realizado por la autora. En global, la media de curación del proceso de mucositis se ha situado en los 7-14 días^(136, 137,301).

Como hemos podido observar, a través de la comparación de las medias de días de tratamiento requerido durante la mucositis en la totalidad de la población de estudio, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los enjuagues experimentales de bicarbonato-clorhexidina o bicarbonato-llantén, respecto al grupo control bicarbonato-bicarbonato. A pesar de ello, la media de días de tratamiento requerido durante los 14

días de evaluación, ha sido inferior en el caso de los pacientes que realizaron enjuague con bicarbonato-bicarbonato.

A continuación se interpretan los resultados según se evalúe el tiempo total de tratamiento recibido en la población de estudio, o el tiempo de curación en los pacientes que obtuvieron grado 0 de mucositis durante el mismo.

a) Interpretación de la evolución global de la muestra durante los 14 días de tratamiento:

Durante el análisis de los resultados se han aplicado dos estrategias exploratorias diferentes, por un lado la comparación de los días de tratamiento recibidos durante los 14 días de evaluación en las tres ramas de tratamiento, mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, y por otro el test de supervivencia Kaplan Meier y comparación a través del test de long-rank.

En el primer caso, dicho análisis ha mostrado diferencias a favor del tratamiento exclusivo de bicarbonato o gupo control, con una media de mejora de un día de tratamiento requerido respecto al resto de enjuagues. A pesar de ello, los datos no han mostrado diferencias estadísticamente significativas, ni relevancia clínica desde el punto de vista del contraste de hipótesis de un tiempo mínimo de mejora de 2 días en la evolución clínica de la mucositis. Esta estrategia de análisis tiene como limitación de estudio la pérdida de la evolución real de los pacientes hasta la curación total o grado 0, en el caso de que hubieran sido evaluados durante más tiempo del establecido, no pudiendo ser utilizada para el contraste de hipótesis de tiempo de curación.

Como segunda estrategia de análisis se analiza la media de días necesarios para obtener la curación de la mucositis en la totalidad de la muestra, mediante el test de supervivencia Kaplan Meier y comparación a través del test de long-rank. En él, podemos observar que los períodos de tiempo para la obtención de la curación de la mucositis a grado 0 son similares entre los enjuagues experimentales, presentando IC 95% que se solapan. El enjuague control bicarbonato-bicarbonato, es el que presenta menor tiempo de tratamiento. Se halla diferencia significativa en el test de Log Rank entre los enjuagues de bicarbonato-bicarbonato y bicarbonato-llantén, pudiendo mostrar una mayor proporción de población que consigue el grado 0 de manera más rápida a favor del

enjuague de bicarbonato-bicarbonato en dicho tiempo de estudio evaluado, sin diferencia real en el tiempo medio requerido. Este tipo de análisis debe tener en cuenta como limitación principal el hecho de no permitir ser utilizado para el contraste de hipótesis, puesto que el estudio ha sido planteado y diseñado como el contraste de medias independientes de días de tratamiento necesarios para la curación, y no en base a porcentaje de curación. El procedimiento Kaplan-Meier da proporciones exactas de supervivencia en tiempos de supervivencia precisos establecidos.

Estos aspectos metodológicos nos llevan a la tercera estrategia de análisis basada en el estudio de la comparación de medias de días de tratamiento hasta la curación de los pacientes que obtuvieron grado 0 durante 14 días de tratamiento con los enjuagues de estudio.

b) Interpretación de la evolución de la muestra que obtiene grado 0 de mucositis oral durante los 14 días de tratamiento:

Cuando analizamos el tiempo de evolución de la mucositis respecto a las ramas de enjuague realizadas, podemos observar que los enjuagues presentan una mejora del curso temporal a favor del enjuague exclusivo de bicarbonato (control), frente los grupos con clorhexidina o llantén (experimental). Es decir, a pesar de que no existen diferencias estadísticamente significativas, los enjuagues con doble dosis de bicarbonato clínicamente curan antes, y concretamente con una diferencia de 2 días.

Nuestra hipótesis operativa de la cual partimos, es que los enjuagues experimentales deben ofrecer una diferencia mínima de 2 días de curación para considerarla clínicamente relevante; siendo ésta estadísticamente significativa. Tras los hallazgos encontrados, con una mejora de 2 días para la curación a grado 0, debemos refutar la hipótesis estadística alternativa y aceptar la hipótesis nula: no existen diferencias estadísticas en el tiempo de curación total según se aplique un tipo u otro de enjuague bucal, pero deben considerarse como clínicamente relevantes los resultados obtenidos, por contrastarse nuestra hipótesis operativa a favor del grupo control o bicarbonato.

Existen escasos estudios publicados con metodología similar a la de nuestro estudio, es decir un diseño experimental randomizado donde se utilicen como estrategia de tratamiento el bicarbonato sódico o “*salt and soda*” y clorhexidina, y ningún estudio que utilice el llantén o plantago en pacientes oncológicos.

A pesar de ello, nuestros resultados pueden ser comparados a los obtenidos por Dodd MJ et al. en 2000 y 2003 ⁽³⁰³⁻³⁰⁴⁾, el cual en su primer estudio aplicó tres enjuagues mediante el uso de clorhexidina 0,12%, “*salt and soda*” (1 cucharada sal de bicarbonato y sal sódica en ± 500ml de agua) y una solución llamada “mágica” (lidocaína, bendryl y Maalox); los cuidados fueron aplicados mediante 20ml de enjuague de cada producto durante 20 segundos, 4 veces al día. En el estudio fueron randomizados 200 pacientes y 142 completaron las medidas de higiene bucal protocolizadas junto con uno de los tratamientos, durante 12 días de evolución.

Entre sus resultados debe destacarse que curaron 51 pacientes de los grupos experimentales frente a 49 pacientes del grupo control, no hallándose diferencias estadísticamente significativas en la proporción de curación ($p=0,35$), así como el tiempo de curación se situó para los grupos experimentales en 7,2 días (DS: 2,6) frente al control en 7 días (DE: 3) ($p=0,47$), datos similares a nuestras ramas experimentales. Dodd MJ obtuvo una respuesta de curación en el 71% de los pacientes, datos a los que se acerca nuestro índice de curación situado en el 68% del total de la muestra.

Posteriormente en 2003, los autores presentaron los resultados de su segundo estudio mediante el uso del sucralfacto micronizado a <25 micras versus “*salt and soda*” en 30 pacientes que recibieron radioterapia y desarrollaron mucositis severa, y los cuales completaron el estudio. Tras el seguimiento, no hallando diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de curación ($p=0,19$), al igual que en nuestro estudio.

En el estudio de Satheeshkumar PS et al. ⁽³⁰⁵⁾ se aplicó con fin curativo el uso del bicarbonato (grupo control) frente al tratamiento experimental con triclosan al 0,03%; fueron evaluados un total de 24 pacientes que desarrollaron mucositis oral durante el tratamiento mediante radioterapia. Tras ser randomizados los pacientes con mucositis severa al tratamiento experimental con triclosan al 0,03% en comparación con el 2 mg de enjuague de bicarbonato, y tras un seguimiento de un mes posterior a la finalización de ésta, los resultados publicados muestran que no se obtuvieron diferencias

estadísticamente significativas, a pesar que los días de evolución fueron favorables al triclosan (45 días frente a 28). Estos resultados no pueden ser comparables con nuestra población de estudio dado que se trata de mucositis secundaria a radiación con características evolutivas diferentes según ha sido descrito con anterioridad.

En el caso del uso de *Plantago* o llantén no existen estudios clínicos en pacientes afectados de mucositis con los cuales poder comparar nuestros resultados. A pesar de ello, debemos tener en cuenta los resultados de Vigo E et al. ⁽²⁹⁶⁾ el cual aporta resultados acerca del uso preventivo del *Plantago lanceolata* en el proceso antiinflamatorio celular, donde se encontraron diferencias significativas como inhibidor del óxido nítrico el cual regula la cascada del proceso inflamatorio celular.

Otros estudios que encontramos en la bibliografía, aplican la clorhexidina con el objetivo preventivo de reducir la microflora oral, en especial por lo que hace referencia al estafilococo coagulasa negativo o *Candida albicans*, entre otros ⁽²⁹⁷⁾. Entre los diferentes estudios destacamos los de:

Mehdipour M et al ⁽³⁰⁶⁾ evaluó la actividad preventiva del gluconato de clorhexidina al 0,2% (control) versus el sulfato de Zinc al 0,2% (experimental) en la aparición de mucositis oral en 30 pacientes afectados de leucemia. Los pacientes recibieron 10 ml de enjuague, dos veces al día durante 14 días de tratamiento, realizando seguimiento durante 8 semanas. Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas a favor del sulfato de zinc en la 2ª y 3ª semana ($p=0,025$). A pesar que el presente estudio muestra un diseño similar al nuestro en cuanto a la temporalidad de tratamiento (14 días), no pueden ser comparados sus resultados puesto que su aplicación es en el ámbito preventivo, así como una disolución de clorhexidina utilizada es al 0,2% frente a la del 0,12% utilizada por nosotros.

Lanzos I et al. ⁽³⁰⁷⁾ realizó un ensayo clínico con grupos paralelos, doble ciego, prospectivo y aleatorizado, en 36 pacientes que realizaban tratamiento con radioterapia de cabeza y cuello. Tras la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento preventivo mediante enjuague de clorhexidina al 0,12% y cloruro de cetil-piridinio al 5% (grupo experimental) versus al grupo control al cual se le administró placebo. La dosis de tratamiento fue de 15 ml de enjuague, durante 30 segundos, dos veces al día. Tras ser evaluados durante 28 días, los pacientes no mostraron diferencias significativas respecto

a la presencia y severidad de la mucositis, entre los grupos de tratamiento, aunque el aumento de la severidad de la mucositis fue mayor para el grupo control.

Antunes HS et al.⁽³⁰⁸⁾ evaluó la presencia de hemocultivos en sangre positivos para estreptococo alfa hemolítico y candida albicans en 73 pacientes hematológicos sometidos a trasplante medular. Quince días antes de la hospitalización, los pacientes iniciaron un protocolo de cuidado bucal mediante cepillado bucal suave y enjuague con clorhexidina al 0,12%. Durante la hospitalización, 38 pacientes mantuvieron los cuidados bucales y enjuague con clorhexidina, de los cuales 19 recibieron terapia con laser y 19 no (Grupo A), y 35 pacientes realizaron durante el ingreso únicamente cuidados bucales mediante cepillado suave, sin ningún otro tratamiento (Grupo B). Tras el proceso de hospitalización, 5 pacientes del grupo A presentaron mucositis y hemocultivo positivo frente a 7 del grupo B, sin hallarse diferencias estadísticas en el uso preventivo de otras medidas que no sean el protocolo de higiene bucal ($p=0,43$). Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de hospitalización requerido para el proceso oncológico de trasplante medular. Los resultados del presente estudio, a pesar de tener como finalidad la prevención de la aparición de la infección en pacientes de riesgo de presentar mucositis, ponen en relieve que el uso de unas adecuadas medidas de cuidado bucal puede ser suficiente para evitar la colonización de gérmenes en pacientes afectados de mucositis, incluso en terapias de máximo riesgo. Si bien estos resultados no pueden ser comparados con los nuestros, desde un punto de vista de estrategia terapéutica, sí pueden mostrar que el cuidado bucal, por sí mismo, es determinante en la evolución del proceso de mucositis; aspecto que puede fortalecer la conducta de mantenimiento preventivo del enjuague bucal con bicarbonato sódico en nuestras instituciones en el marco de la educación sanitaria del cuidado bucal.

Sorenses JB et al.⁽²¹⁶⁾ evaluó a 225 pacientes en la prevención de la mucositis en pacientes afectados de tumor gastrointestinal, los cuales fueron tratados con quimioterapia en bolus de 5-FU/leucovorín. Los participantes fueron asignados al azar a recibir 10 ml de enjuague bucal de clorhexidina al 0,1%, 3 veces al día, durante 3 semanas (grupo A); solución salina (placebo) con la misma dosis y frecuencia (Grupo B), o la crioterapia con hielo picado 45 minutos durante la quimioterapia (Grupo C). Todos los enjuagues fueron enmascarados para conservar el ciego. La mucositis de grado 3-4 apareció con mayor frecuencia en el grupo B (33%) que en A (13%, $P < 0,01$) y C (11%, $P < 0,005$). Asimismo, la

duración fue significativamente mayor en B que en tanto A ($P = 0,035$) y C ($p = 0,003$). A pesar que nuestros resultados no pueden ser comparados con el presente estudio dado su enfoque preventivo de la mucositis, queremos destacar que en la actualidad la aplicación de la crioterapia ya se encuentra establecida en las guías de prevención de la mucositis oral por su alto grado de evidencia.

Finalmente destacar el estudio de Sousa FA et al. ⁽³⁰⁹⁾, donde se evaluó el efecto de la clorhexidina al 0,12% y el bicarbonato al 5%, vinagre y Corega en tabletas en la adherencia de la candida albicans en muestras de resina acrílica, frente al grupo control de agua destilada. Sus resultados mostraron diferencias significativas a favor de las ramas experimentales clorhexidina y bicarbonato ($p=0,001$ y $p=0,015$) en el control de la adherencia de microorganismos. Estos resultados, pueden sustentar el hecho de que en nuestro estudio el enjuague de bicarbonato haya obtenido resultados similares en la evolución del brote de mucositis a las ramas experimentales, a las que supuestamente se les esperaban mejores resultados. Con anterioridad, hemos destacado y justificado el uso del bicarbonato como medida alcalinizadora del pH y mecanismo de prevención del sobrecrecimiento de las bacterias acidúricas, fluidificando la saliva y evitando el acúmulo de detritus.

Respecto a la evidencia reportada por la clorhexidina, como ya ha sido discutido a lo largo del trabajo, y concretamente en el apartado de evidencia científica de la tesis, los resultados son contradictorios ⁽²⁰⁹⁾. Recientemente en mayo de 2013, la *MASCC/ISOO Mucositis Study Group* ha publicado sus últimas recomendaciones de la *MASCC/ISOO Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Mucoistis secondary to Cancer Therapy*, en la cual indica que no deben utilizarse enjuagues de clorhexidina en la prevención oral de la mucositis en pacientes que reciben tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello (nivel de evidencia III), sin llegar a mostrar un posicionamiento en pruebas concluyentes respecto a las indicaciones de dicho producto para el tratamiento del resto de pacientes y situaciones ⁽³¹⁰⁾.

7.1.2 Decurso temporal del dolor

La segunda variable de estudio evaluada ha sido el decurso temporal del grado de dolor percibido por los pacientes oncológicos que presentan mucositis.

En nuestro estudio, los pacientes han presentado un grado de dolor basal entre moderado a leve, para decrecer hasta un valor de dolor leve.

Entre los datos observados de la evaluación del dolor, podemos ver que se obtienen diferencias en la reducción del dolor con el paso del tiempo, aspecto que no se mantiene cuando se realiza el análisis multivariante con la incorporación de la variable ramas de tratamiento. Dicho fenómeno nos hace pensar que el decurso del dolor a lo largo del tiempo es debido a la propia cicatrización y desinflamación de las mucosas orales durante el proceso evolutivo de curación de la mucositis, sin que la rama de tratamiento pueda influir de manera determinante, puesto que presentan tiempos de curación similares, los cuales no muestran una influencia clara en la mejora del dolor.

Cuando comparamos nuestros resultados de estudio con los de Dodd MJ et al.⁽³⁰³⁾ en 2000, podemos observar que en los 57 pacientes a los que fue evaluado el control del dolor durante el tratamiento de la mucositis oral, con aplicación de uno de los tres enjuagues de clorhexidina al 0,12%, bicarbonato o solución mágica, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,91$). Los valores finales de dolor son de tipo leve, siendo similares para los grupos experimentales 14,2 (DS: 19,8) y el control 14,8 (DS: 19,8) para escala VAS (de 0 a 100). En nuestro estudio, los pacientes también presentan un dolor leve al final de los 14 días de tratamiento, situándose el dolor medio final global en 1 punto (DS: 1,8), sin hallarse diferencias entre las ramas de estudio.

Debemos destacar que los enjuagues aplicados han tenido como objetivo terapéutico el control del cuadro de mucositis, no siendo aplicados en sí como una estrategia analgésica en la presencia de mucositis.

Durante el estudio ninguno de los participantes requirió de la modificación de la pauta analgésica basal en el momento de inclusión, aspecto que puede verse altamente influenciado por el hecho de que en nuestro estudio se han incluido mayoritariamente pacientes con grado II de mucositis. Dicho nivel viene marcado por una conservación total de la ingesta, con un dolor moderado, aspecto que es muy diferente en aquellos estudios donde han sido incluido pacientes sometidos a radioterapia con grados III o IV, donde las recomendaciones del Centro Cochrane, en sus revisiones sistemáticas acerca del control del dolor, se basan en el uso de opioides ⁽¹⁸²⁾.

7.1.3 Grado de conservación de la ingesta oral

Los resultados de nuestro estudio muestran un alto grado de conservación de la ingesta oral del paciente y, consecuentemente, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la variación temporal del peso antes y después del proceso de mucositis, como han indicado diversos autores en la influencia de la presencia de disfagia y anorexia en la pérdida de peso ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁴⁾. Este hecho viene marcado por dos aspectos determinantes, por un lado el criterio de inclusión de paciente con grado II-III, niveles que determinan una ingesta completa en el caso de nivel II y conservada a líquidos en el nivel III. Teniendo en cuenta que prácticamente la globalidad de los pacientes (86%) indicaron ingesta conservada al inicio del estudio, así como debe considerarse que a lo largo de los 14 días de estudio no se ha producido ningún empeoramiento del proceso de mucositis, todo ello es consistente con el no haber encontrado diferencias ponderales.

Por otro lado, el segundo aspecto a tener en cuenta es que los pacientes oncológicos presentan una disminución de la ingesta oral durante su tratamiento activo, por aspectos como la aparición de náuseas y vómitos secundarios al tratamiento recibido.

Los aspectos relacionados con la anorexia, se discuten en el apartado de calidad de vida, como uno de los síntomas de evaluación de la misma.

7.1.4 Calidad de Vida percibida por los pacientes

Cuando se habla acerca del proceso de mucositis, frecuentemente se utiliza el concepto de calidad de vida para indicar la posible afectación de ésta en la vida del paciente. A pesar de ello, si revisamos los 31 artículos incluidos en el último metanálisis publicado por la Biblioteca Cochrane⁽¹⁸²⁾ acerca de las intervenciones para el tratamiento de la mucositis, podemos observar como sólo el estudio de Baharvand M et al⁽³¹¹⁾ de 2010, incluye entre sus resultados globales dicho parámetro.

Entre las aportaciones de Baharvand M en su ensayo clínico con fenitoína (medicamento anticonvulsivo utilizado para promover la cicatrización de heridas mediante aplicación tópica en la piel y lesiones de la mucosa) versus placebo, en 12 pacientes diagnosticados de tumor sólido en tratamiento de quimio-radioterapia afectados de mucositis grado II-III, debemos destacar que la fenitoína presentó diferencias estadísticas en el proceso de curación a la semana de tratamiento ($p=0,007$), pero no al final del proceso de evaluación de 14 días ($p=0,074$). Cuando se analizó la percepción de calidad de vida de los pacientes estudiados al inicio del estudio, éstos presentaron una calidad de vida media de 70,2 (DS: 13,8) en el grupo experimental frente a 71,8 (DS: 16) en el control ($p=0,851$). Al completar los 14 días de finalización del tratamiento, los grupos de tratamiento no presentaron diferencias estadísticas [45,5 (DS: 3,7) frente a 53,7 (DS: 7,9); $p=0,093$]. Las puntuaciones de calidad de vida de Baharvand M siguen un patrón similar a las obtenidas en nuestro estudio, donde la percepción de calidad de vida es ligeramente superior al inicio del estudio a pesar de presentar un mayor grado de mucositis que al final del mismo. No se observan diferencias en la calidad de vida según rama de tratamiento de estudio, ni antes y después de su administración. Nuestros pacientes reportan un nivel de calidad de vida medio-bajo, tanto durante el brote de mucositis como después de él, situándose en puntuaciones basales de 53 (DS: 21,3) y post de 51,1 (D: 18,2).

Andrade V et al.⁽³¹²⁾ evaluó la calidad de vida de 32 pacientes en proceso de quimioterapia con diagnóstico hematológico mediante un estudio descriptivo. La calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario QLQ-C30 y mostró un promedio de funcionalidad entre 54,8 a 41,2 puntos: física 54,8 (DS: 23,6), cognitiva 47,1 (DS: 29,7),

emocional 41,2 (DS: 17,7) y desempeño del rol 51,4 (DS: 24,5) puntos; con un predominio del síntoma de la fatiga con 64,6 (DS: 25,7) puntos, insomnio con 56,9 (DS: 30,8) puntos y anorexia con 50,7 (DS: 33,8) puntos. Los resultados de este estudio muestran como la fatiga es uno de los síntomas más prevalentes en el paciente oncológico, aspecto que en nuestro estudio se ve reflejado con una puntuación máxima entre los diferentes síntomas con 44,2 (DS: 29,3) puntos al inicio del estudio. La fatiga es un fenómeno multifactorial común en los pacientes afectados por cáncer, de difícil tratamiento. La fatiga se define como una sensación física desagradable con síntomas cognitivos y emocionales, que se describen como cansancio que no se alivia con el uso de las estrategias comunes para la restauración de la energía⁽³¹²⁾. Teniendo en cuenta esta definición, Andrade V infiere que la fatiga está relacionada con el funcionamiento cognitivo y emocional. En nuestro estudio podemos observar que dicha relación se muestra presente también, pues es la fatiga el síntoma más prevalente, así como nuestros pacientes presentan menor puntuación en las áreas emocionales, sociales y de rol.

En el estudio de Kim et al.⁽¹⁹⁷⁾, tras el seguimiento de 344 pacientes durante dos ciclos de quimioterapia, se observó que el 45% presentaba mucositis, y que su percepción de calidad de vida fue significativamente menor que en los pacientes que no la presentaron ($p < 0,001$). Las puntuaciones generales de la evaluación funcional de los pacientes que presentaron mucositis se situaron en 70,3 (DS: 15,4) (sobre 100). En concreto, la evaluación física y el bienestar emocional fue menor en los pacientes con mucositis, aspecto similar al presentado en nuestros pacientes de estudio en el momento basal o de brote de mucositis, donde la funcionalidad emocional y social recibe peores puntuaciones, 67 (DS: 28,9) y 65,98 (DS: 28,1) respectivamente. Por otro lado, en su estudio también se observan diferencias a favor de la presencia de efectos adversos en los ciclos de quimioterapia con mucositis en comparación con los ciclos de quimioterapia sin su presencia, entre ellos la cantidad de la ingesta de alimentos ($p < 0,001$) y la actividad física ($p = 0,008$), dos de los síntomas con mayor ponderación entre nuestros pacientes (anorexia con una puntuación de 36,1 (DS: 35,7) y fatiga con 44,2 (DS: 29,3) puntos.

Dentro del proceso de deterioro de la funcionalidad de la calidad de vida, la función emocional es una de las más afectadas en cualquiera de las patologías y procesos oncológicos tal y como sustentan diferentes autores. Así lo describen Larsson M et al⁽³¹³⁾

en el estudio con pacientes afectos de cáncer de pulmón, Nicolussi A et al ⁽³¹⁴⁾ en su estudio en pacientes con cáncer de colon y recto con terapia adyuvante, o Ruíz-Carreño P et al ⁽³¹⁵⁾ en la evaluación de mujeres afectas de cáncer de mama.

Teniendo en cuenta que la calidad de vida se encuentra afectada en cualquier estadio del cáncer y tipo de tumor o tratamiento, podemos preguntarnos qué aspectos han influenciado la percepción de calidad de vida en nuestros pacientes afectos de mucositis. Así pues, si tenemos en cuenta que los participantes de nuestro estudio presentan afectación de mucositis grado II, siendo pacientes con presencia de aftas locales a nivel oral, dicha localización hace que sus alteraciones tanto funcionales como sintomatológicas, estén muy relacionadas con su uso, posiblemente viéndose afectada la calidad de la comunicación, las relaciones personales, y provocando molestias en el momento de la ingesta oral.

También debemos destacar que el impacto en la reducción de la calidad de vida del paciente es directamente proporcional al grado de mucositis presentado según la terapia practicada.

Cheng KK et al ⁽³¹⁷⁾ en su estudio en 88 pacientes adultos (38 hospitalizados y 50 pacientes ambulatorios) afectos de tumor sólido con presencia de mucositis oral durante el tratamiento de quimio-radioterapia, observó como la presencia de un mayor grado de severidad de mucositis y mayor afectación sintomatológica presenta una correlación negativa en la percepción de calidad de vida del paciente (Ch-FACT-G). Las áreas de mayor afectación encontradas fueron la física ($r=0,305$, $p<0,01$) y emocional ($r=0,314$, $p<0,01$).

Posteriormente, Cheng KK et al ⁽³¹⁷⁾ evaluó a 140 pacientes pediátricos y adolescentes entre 6 y 18 años tratados con quimioterapia. En su estudio observó que un 23% de los pacientes presentó mucositis oral leve-moderada y un 18% severa. De los síntomas presentes por los pacientes afectos de mucositis, destaca en un 82,4% la afectación de la alimentación y en un 78,9% la deglución, entre otros. Aquellos pacientes con presencia de mucositis severa mostraban puntuaciones más bajas de calidad de vida *Oral Mucositis-specific Quality of Life Measure*, media de 62,2 a 79,2 (IC 95%: 55,9 - 88,2) frente a una media de 93,1 a 97,1; (IC 95%: 91,7 - 98,3; $p<0,001$). Dichos resultados nos plantean, que en caso de haber incluido pacientes que recibiesen radioterapia donde la severidad de la presencia de mucositis es alta, los parámetros de funcionalidad y sintomatología

podieran haberse visto modificados por la presencia de un mayor grado de severidad de mucositis y mayor afectación sintomatológica, con una correlación negativa de su percepción de calidad de vida. A pesar de ello, en nuestro estudio los pacientes presentan una percepción de calidad baja-moderada, siendo mayoritariamente afectados de mucositis oral de tipo II.

A lo largo del proceso oncológico, el concepto calidad de vida es contemplado como una de las necesidades vitales alteradas en el paciente con cáncer, tanto en el proceso de diagnóstico, de tratamiento como incluso tras la finalización del tratamiento o durante el período de supervivencia, tal y como afirman Wilman A ⁽³¹⁸⁾ o Bentzen AG et al ⁽³¹⁹⁾ en sus estudios con supervivientes al cáncer a corto y largo plazo.

Wilman A et al. ⁽³¹⁸⁾ realizó un estudio caso control con una muestra de 4.910 participantes, de ellos 319 fueron personas afectas de cáncer frente a 4.591 sin cáncer. Los pacientes diagnosticados de cáncer fueron distribuidos por grupos de supervivencia de <5 años del diagnóstico, de 5 a 10 años y > de 10 años de supervivencia. Los resultados a pesar de no hallar diferencias estadísticas en la calidad de vida (QLQ-C30), exceptuando la fatiga y la pérdida del apetito, que fueron mayores entre los supervivientes a corto plazo frente a los de largo plazo, muestran como los supervivientes de largo plazo ven reducida su calidad de vida global, en especial en las esferas de la función física, función social y fatiga, en comparación con el grupo control.

Bentzen AG et al. ⁽³¹⁹⁾ realizó un estudio transversal con una cohorte de 128 pacientes afectados de cáncer anal con una media de diagnóstico de 66 meses. Cuando evaluó la calidad de vida (QLQ-C30) de éstos respecto a la población local, observó que los sobrevivientes muestran un deterioro significativo de la funcionalidad, en especial en el área social y el desarrollo de rol, en comparación con el grupo control (Diferencia de ± 20 puntos; $p=0,001$). Los síntomas más presentes fueron los de fatiga, disnea, insomnio y diarrea (Diferencia de ± 15 puntos; $p=0,001$). Como podemos observar, en ambos estudios, los pacientes a pesar de ser personas con una larga trayectoria libre de enfermedad, siguen presentando aspectos de calidad de vida alterados como en el proceso oncológico activo; este aspecto puede justificar el hecho de no haber encontrado diferencias en la calidad de vida de los pacientes antes y después del brote de mucositis, en nuestros resultados, puesto que ésta se encuentra afectada durante todo el proceso oncológico, e incluso después.

7.1.5 Eficiencia de los protocolos de cuidados bucales

Existen diversas definiciones de eficiencia, Murray y Frenk consideran que “la eficiencia está estrechamente relacionada con el desempeño de un sistema de salud, que este desempeño debe evaluarse sobre la base de objetivos (*goal performance*) y que debe tomarse como eficiencia el grado en que un sistema alcanza los objetivos propuestos, con los recursos disponibles”, o Jaramillo J señala que “debe considerarse la eficiencia como el máximo resultado posible de productividad que puede ser alcanzado a partir de un volumen de recursos determinado”⁽³²⁰⁾.

Si realizamos un paralelismo en el ámbito de los cuidados, podemos considerar la eficiencia del cuidar como la capacidad de todo cuidado, de alcanzar el efecto deseado, bajo el objetivo para el que ha sido aplicado, el cual obtiene el efecto esperado mediante el uso de los recursos disponibles; así como en el menor tiempo y mínimo coste, entendiendo por coste el económico o instrumental, entre otros.

Toda elección del cuidado debería tener en cuenta en primer lugar el grado de evidencia existente respecto al uso del producto planteado, y en segundo lugar, a igual evidencia de eficacia, considerar el uso del cuidado de menor coste, tanto desde un punto de vista económico como de manejo e instrumentación en su aplicación por parte del paciente, familia o profesional. Basándonos en esta premisa, donde las recomendaciones de la evidencia de los cuidados bucales recomiendan el uso de las medidas higiénicas básicas protocolizadas^(140,284-285), y teniendo en cuenta el bajo coste del bicarbonato frente al resto de productos sanitarios (Tabla 33), así como carecer el bicarbonato de efectos secundarios, contrariamente a la clorhexidina, y la ausencia de evidencia por parte del cocimiento de llantén; dado nuestros resultados deberíamos recomendar el uso del doble enjuague de bicarbonato sódico al 5%.

Destacar además, que el bicarbonato es de fácil acceso y disolución en agua por parte del paciente. Asimismo, el bicarbonato no requiere de preparación por parte del servicio de farmacia pues se comercializa en dicha disolución y dispone de un amplio período de caducidad, al contrario del cocimiento de llantén, del cual no existen pruebas concluyentes sobre su caducidad, y se recomienda un período máximo de 15 días tras su reconstitución.

La elección del producto de cuidado según su coste-eficacia es también sustentada por Dodd MJ et al. ⁽³⁰³⁾, en la discusión planteada en su estudio acerca de la elección de la mejor estrategia de tratamiento de la mucositis mediante el uso de la clorhexidina, bicarbonato y solución mágica.

Tabla 33: Coste de los enjuages bucales

Tipo de Enjuague	Precio por disolución de 500ml (€)
Bicarbonato sódico	1,10
Clorhexidina 0,12% ⁽¹⁾	7,30
Cocimiento de Llantén ⁽²⁾	2,81

⁽¹⁾: Se ha estimado en base al precio venta al público (PVP) para el uso comercializado de Cariax[®]

⁽²⁾: Se contempla la fórmula magistral concentrada la cual posteriormente debe ser disuelta en 500ml de agua

Fuente: Datos facilitados por el servicio de farmacia de HUGTIP

7.2 Limitaciones de estudio

A lo largo del diseño del estudio se realizaron decisiones claves tanto en los criterios de selección de los pacientes como en el control de las variables confusoras, entre otros aspectos.

Una de las primeras decisiones tomadas fue buscar la máxima homogeneidad del perfil de paciente oncológico que recibe quimioterapia, y a los cuales se les podía asociar de manera clara y diferenciada la presencia de estomatitis directa. Así pues quedaron excluidos los pacientes hematológicos por su alto riesgo de presentar estomatitis indirecta, como se excluyeron también los pacientes con tratamiento por radioterapia, cuya estrategia terapéutica conlleva niveles de mucositis de alto grado, con un proceso de lesión tisular prolongado y de mayor severidad, y alto riesgo de necesidad de tratamientos concomitantes con antibioticoterapia o antifúngicos por sobreinfecciones secundarias.

Esta decisión, ha permitido obtener una muestra homogénea y comparable, con un perfil ajustado al tipo de tumor prevalente en la población, pero por otro lado debemos

considerar que los resultados de nuestro estudio sólo tienen validez externa limitada a población de similares características.

En segundo lugar, debemos destacar que el diseño del estudio se basó en el objetivo de la línea de tratamiento de la mucositis oral, tal y como estaba establecida en los protocolos de los centros de estudio, concretamente mucositis grado II a IV, sin contemplar la línea preventiva de la misma. Esta decisión viene dada por la inexistencia de artículos publicados con resultados clínicos en el uso del cocimiento de llantén en pacientes con mucositis oral, durante el diseño del protocolo.

Una vez más, la validez externa de los resultados de estudio se enmarca en el tratamiento de la mucositis, sin contemplar su posible aplicación y eficacia en la prevención de la misma como han sugerido estudios de otros autores en fases preclínicas ^(294,296).

En tercer lugar, debe considerarse el período de evaluación o seguimiento de los pacientes, el cual fue establecido en 14 días basado en modelos similares a los planteados por Dodd MJ, así como por el proceso de renovación celular establecido en la bibliografía ⁽¹³³⁻¹³⁴⁾. Dicho aspecto se ve justificado desde un punto de vista clínico, pero puede haber limitado el seguimiento de algunos de los casos que no progresaron en el tiempo establecido.

En cuarto lugar, nos gustaría destacar que la restricción de los criterios de selección a pacientes que no realizaran ningún tipo de tratamiento bucal, que no fueran las medidas higiénicas básicas protocolizadas (bicarbonato sódico), ha provocado una amplia dilatación del tiempo de inclusión, dado que la mayoría de los pacientes aplican de manera independiente autocuidados basados en productos naturales como el tomillo u otros. Esto ha provocado un aumento del coste de estudio, y la necesidad de solicitar diversas becas o financiaciones que sustentaran el desarrollo y garantías del mismo.

En quinto lugar, debe valorarse que las evaluaciones del estudio han sido realizadas por profesionales enfermeros expertos en el ámbito de estudio, con formación postgraduada o máster en enfermería oncológica, que previamente han recibido una formación específica en el manejo del protocolo de estudio. A pesar de ello, al tratarse de un estudio con pacientes ambulatorios, donde el coste económico del desplazamiento diario al centro de salud, así como la molestia provocada por dicho desplazamiento, ha hecho necesario optar por una autoevaluación del paciente mediante el registro en un diario, así

como una encuesta telefónica diaria del profesional, con controles presenciales basales, semanales y a la finalización del estudio. Dicha metodología de recogida de datos, debe asumir un cierto sesgo de observación o de manejo de la intervención por parte del paciente.

En sexto lugar, cabe citar que en las características basales de los participantes y en su estudio de homogeneidad, no han sido consideradas las variables influyentes en el proceso de mucositis, como puede ser el hecho de haber padecido anteriores episodios de mucositis al del estudio. Así como características periodontales o salivares de los pacientes.

En séptimo lugar, tener presente que el estudio ha contemplado como grupo control las medidas higiénicas básicas protocolizadas (bicarbonato sódico al 5%) por cuestiones éticas. Este aspecto nos hace reflexionar acerca de qué hubieran sucedido frente a la aplicación de un grupo control mediante placebo. A pesar de ello, debe destacarse que todos los grupos presentaban enjuague con bicarbonato, y que el que ha presentado menor tiempo en la curación ha sido cuando se ha realizado doble dosis de bicarbonato.

Finalmente, indicar que en el transcurso del diseño de estudio se han producido cambios de estrategias farmacológicas como ha sido la inclusión de fármacos dirigidos contra receptores de membrana de la célula tumoral, cuyos efectos en la mucosa o piel, han provocado la necesidad de cambios en el protocolo de estudio, con las correspondientes solicitudes de enmiendas y autorizaciones a la AEMPS, EMEA y CEICs de los centros implicados durante 2007, lo cual ha prolongado el tiempo de inclusión del estudio.

7.3 Aportaciones a la Práctica Clínica

El presente estudio goza de una visión innovadora en un ámbito de estudio ampliamente investigado como es la mucositis, y en el cual a día de hoy existe escasa evidencia acerca de la aplicación de los mejores cuidados.

Nuestro estudio es novedoso por el hecho de ser el único estudio de evaluación de la eficacia del cocimiento de llantén en fase clínica, desarrollado en pacientes, teniendo en cuenta que en la actualidad dichos cuidados se están aplicando protocolizadamente, sin ninguna publicación científica que los avale.

Debemos destacar el rigor metodológico del estudio, es decir el hecho de tratarse de un ensayo clínico aleatorizado triple ciego y multicéntrico, mediante un enfoque multidisciplinar, garantizará que sus futuras publicaciones puedan ser consideradas en las revisiones sistemáticas del ámbito de estudio por profesionales especialistas y entidades destinadas a la búsqueda de la evidencia.

Asimismo, el estudio ha tenido en consideración el empleo de una monitorización diaria y escalas validadas que permitirán la comparatividad de sus resultados en presentes y futuras investigaciones en el ámbito.

Debemos resaltar como aspecto positivo, la inclusión de la Calidad de Vida como criterio de resultado en el proceso evolutivo de la mucositis oral; indicador recomendado en las últimas revisiones publicadas por la Biblioteca Cochrane.

Finalmente destacar, que nuestro estudio sugiere y abre las puertas a futuras líneas de investigación.

7.4 Líneas futuras de Investigación

Tras la discusión de los resultados presentados debemos considerar la necesidad de varias líneas de estudio, una de ellas centrada en la aplicación de los protocolos de estudio, cocimiento de llantén y bicarbonato sódico, en pacientes con afectación hematológica y en tratamiento con radioterapia.

En segundo lugar es importante destacar la necesidad de futuras investigaciones que evalúen la capacidad preventiva de la mucositis por parte del cocimiento de llantén, en cada una de las características terapéuticas; es decir en el cuidado preventivo del paciente oncológico y hematológico en tratamiento de quimioterapia, y paciente oncológico en tratamiento con radioterapia de cabeza y cuello. Estas líneas de investigación surgen tras los resultados hallados por otros autores como Rahimi R ⁽²⁹⁵⁾, Vigo E ⁽²⁹⁶⁾ y Herod A et al ⁽²⁹¹⁾, en el efecto medicinal que el plantago tienen debido a su capacidad inmunomoduladora, antioxidante y antibacteriana, la cual permite disminuir el proceso de cascada inflamatoria producida por el factor nuclear (NF)-kappa B, nítrico óxido (NO), la ciclooxigenasa-2 (Cox-2), y los leucotrienos B4 (LB4); algunos de los factores relevantes en el proceso de desarrollo inflamatorio de la mucositis.

VIII. Conclusiones

7.5 Conclusiones

Tras las diversas reflexiones aportadas a lo largo de la tesis, podemos concluir que:

1) Los protocolos de cuidados evaluados mediante enjuagues bucales con bicarbonato sódico al 5%, clorhexidina al 0,12% o cocimiento de llantén han mostrado diferencia en el tiempo de curación del proceso de resolución de la mucositis grado II-III a favor del cuidado bucal con bicarbonato sódico a doble posología.

A pesar que los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los días de curación entre los enjuagues de estudio, la diferencia obtenida entre los enjuagues debe considerarse clínicamente relevante para la práctica clínica.

2) El dolor presente en el paciente afecto de mucositis oral es directamente proporcional al grado y severidad de ésta, los pacientes con mucositis grado II muestran un dolor leve-moderado.

3) El dolor mejora con la evolución de la mucositis y reducción de su severidad, no mostrando diferencia en el grado de dolor por la rama de cuidado aplicada.

4) La calidad de vida del paciente afecto de mucositis oral es moderada, siendo en mayor grado afectadas las áreas funcionales del entorno emocional, social y del desarrollo del rol.

5) Los síntomas más prevalentes en el paciente oncológico que presenta mucositis oral son la anorexia y fatiga, síntomas de gran relevancia durante todo el proceso oncológico.

6) Existe escasa evidencia en la aplicación del cuidado de cocimiento de llantén en el tratamiento de la mucositis oral en fase clínica, siendo necesarios nuevos estudios que permitan una mayor transferencia de los resultados o validez externa en perfiles de pacientes hematológicos, o en aquellos pacientes que reciben tratamiento con radioterapia.

7) Debe considerarse la necesidad de nuevas líneas de investigación que evalúen la eficacia del cocimiento de llantén como medida de cuidados en la prevención de la mucositis oral, tras los últimos hallazgos de estudios preclínicos publicados.

8) Es imprescindible la publicación de estudios con resultados negativos en la transferencia del conocimiento y evidencia de los cuidados aplicados.

IX. Bibliografía

Bases de datos:

La estrategia de revisión bibliográfica se ha basado en los descriptores:

Mucositis oral, llantén, clorhexidina, bicarbonato, calidad de vida, enjuague, plantago, plantago mayor, cuidados de enfermería, oral mucositis chlorhexidine, sodium bicarbonate, quality of life, mouthwashes, nursing care.

Las Bases de datos consultadas para la revisión bibliográfica que sustenta dicha tesis han sido:

— **BDIE:** Acceso:

http://biblioteca.uca.es/sbuca/bibcsal/detalle_rec.asp?capbd=9&secbd=2&subbd=0&apabd=0&nombd=BDIE+Base+de+datos+para+la+investigaci%F3n+en+enfermer%EDa+en+Espa%F1a&numreg=3304

— **BestPractice:** Acceso: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

— **BVS:** Biblioteca Nacional en Ciencias de la Salud. Acceso:

<http://regional.bvsalud.org/php/index.php?lang=es>

— **BioMedCentral:** Acceso: <http://www.biomedcentral.com/>

— **Cinahl /EBSCHO:** Acceso: <http://www.ebscohost.com/>

— **Cochrane Collaboration:** Acceso: <http://www.cochrane.es>

— **CRD: Centre for Reviews and Dissemination:** Acceso:

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

— **CUIDATGE:** Acceso: <http://teledoc.urv.es/cuidatge/>

— **Current Therapeutic Research:** Acceso: <http://www.currenttherapeuticres.com/home>

— **DIALNET:** Acceso: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/buscador>

— **DOAJ (Directory of Open Acces Journal):** Acceso: <http://www.doaj.org/>

— **ENFISPRO:** Acceso: <http://alfama.sim.ucm.es/isishtm/enfispo.asp>

— **Fundación INDEX:** Acceso: <http://index-f.com/>

— **Free Medical Journals:** Acceso: <http://www.freemedicaljournals.com/>

- **JOANNA BRIGGS INSTITUTE:** Acceso: <http://www.evidenciaencuidados.es/>
- **LILACS:** Acceso: <http://bvsmodelo.bvsalud.org/site/lilacs/E/elilacs.htm>
- **MBE:** Acceso: <http://www.infodoctor.org/rafabravo/mbe.htm>
- **Medline:** Acceso: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish>
- **Pubmed:** Acceso: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- **TESEO:** Acceso:
<https://www.educacion.gob.es/teseo/irGestionarConsulta.do;jsessionid=B0A9ACF173307D679723A8E5D493DF71>
- **TRIP:** Acceso: <http://www.tripdatabase.com/>
- **TDR Tesis Doctorales en Red:** Acceso: <http://www.tdx.cat/>

Bibliografía:

- (1) Sáez de Castresana, González Barón M. En: González Barón M, Editor. Oncología Clínica, fundamentos y patología general. 2ª edición. España: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p: 63-69.
- (2) Cancer Basics (Sede Web). Atlanta, Georgia: American Cancer Society (ACS); 2012 (Actualización: 21.03.2012; Consultado 16.10.2012). Disponible en:
<http://www.cancer.org>
- (3) Sánchez Socarrás V. Papel de la Angiogénesis en el crecimiento tumoral. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]. 2001 (Consultado 16.10.2011); 20 (3): 223-230. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002001000300010&lng=es.
- (4) Gil-Bazol I, Páramo-Fernández JA, García-Foncillas J. Hemostasia, angiogénesis y cáncer: papel del factor Von Willebrand. Rev Clin Esp. 2003; 203 (4):199-201
- (5) Kerr JF, Winterford, CM. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer Therapy. Cancer. 1994; 73, (8): 2013–2026
- (6) Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Plan Oncológico Comunidad Valenciana. (Internet). Valencia: Servicio de la Oficina del Plan del Cáncer. Dirección General de Salud Pública; 2009. (Consultado 16.10.2011). Disponible en:
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_508_cancer_hereditario_2010_compl.pdf
- (7) Andreu García M, Balil Giralt A, Balmaña Gelpi J, Bellosillo Paricio B, Blanco Guillermo I, Brunet Vidal J et al. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. (Internet). Barcelona: Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Generalitat de Catalunya; Junio 2006. (Consultado: 16.10.2011). Disponible en:
<http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/og0601esex.pdf>
- (8) Reeves SG, Meldrum C, Groombridge C, Spigelman A, Suchy J, Kurzawski G, Lubinski J, Scott RJ. DNA repair gene polymorphisms and risk of early onset colorectal cancer in Lynch syndrome. Cancer Epidemiol. 2011 Oct 3. [Epub ahead of print] PMID: 21974800
- (9) Cáncer en España.com. (Internet). Sociedad de Oncología Médica. (Consultado 16.10.2011). Disponible en: <http://www.seom.org/prensa/el-cancer-en-espanyacom>

- (10) Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Estrategia y prioridades en cáncer en Cataluña. Plan Director de Oncología: Objetivos 2010. (Internet). 2ª edición. Barcelona: Plan Director de Oncología; 2009. (Consultado: 16.10.2011). Disponible en: www.gencat/salut/depsalut/pdf
- (11) World Health Organization. WHO cancer mortality Database (Sede Web). France: International Agency for Research on Cancer; 2011 (Consultado 16.10.2011). Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
- (12) European Oncology Nursing Society. Terapias biológicas en el cáncer. Manual educativo para enfermería. (Internet). Hoffmann-La Roche Ltd; 2002 (Consultado: 16.10.2011). Disponible en: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSBiologicalTherapiesAndCancer-es.pdf>
- (13) Borràs J, Ameijide A, Vilardell L, Valls J, Marcos-Gragera R, Izquierdo A. Evolución de la incidencia del cáncer en Cataluña, 1985-2002. Med Clin (Barc). 2008; 131 (supl 1): 11-18
- (14) Vidal Lancis C, Martínez Sánchez JM, Mateos Mazón M, Peris Tuser M. Mortalidad por cáncer de mama: evolución en España y sus comunidades autónomas durante el período 1980-2005. Rev Esp de Salud Pública (online). 2010; 84 (1): 53-59
- (15) Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Plan de Salud de Cataluña en el horizonte 2010. Informe de Salud en Cataluña. Evaluación de objetivos de salud (1ª parte) (Consultado 16.10.2011). Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/pla-salut/Eixos_estrategics/doc_castella_angles/static/PlanSalud_Catalunya_1.pdf
- (16) Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. (Internet). Madrid: Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III; 2009 (Consultada 16.10.2011) Disponible: www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf
- (17) Aguado Romero MJ, Rohlf I, Sarniento González-Nieto V, Márquez Calderón S. Investigación sobre las desigualdades en la incidencia, mortalidad, prevención y atención del cáncer en España. Med Clin (Barc). 2011; 136 (2): 73-78

- (18) Borras JM, Fernández E, González JR, Negri E, Lucchini F, La Vecchia C, Levi F. Lung cancer mortality in European regions (1955-1997). *Ann Oncol*. 2003; 14: 159-161.
- (19) Cayuela A, Rodríguez-Dominguez S, Lopez-Campos JL, Vigil E, Otero R. Lung cancer mortality trends in Spain between 1980 and 2005. *Arch Bronconeumol*. 2008; (44): 70-74.
- (20) Galcerán J, Puigdefábregas A, Ribas G, Izquierdo Font A, Pareja L, Marcos Gragera R. Evolución de la supervivencia del cáncer en Cataluña y comparación con Europa. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (1): 19-24
- (21) Aspectos Generales de la prevención del cáncer (PDQ®). (Sede Web). Bethesda: Instituto Nacional del Cáncer. (Actualización: 09.10.2013; consultado: 16.10.2013) (Aproximado 2 pantallas). Disponible:
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/prevencion/aspectos-generales/HealthProfessional>
- (22) Bode AM, Dong Z. Cancer prevention research-then and now. *Nature Reviews Cancer*. 2009; 9: 508-516 / doi: 10.1038/nrc2646
- (23) Starfield B, Hyde J, Gervas J, Heath I. The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Community Health*. 2008; 62: 580-583. Doi: 10.1136/jech.2007.071027
- (24) Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, Fernandes R, Cooley K, Seely A, Sagar S, Wong R, Seely D. Selenium and lung cancer: a systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e 26259. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22073154 [PubMed - in process]
- (25) Boyle P. European Cancer Expert recommendations for tobacco control. *Ann Oncol*. 1997; 8:9-13
- (26) Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consume y la publicidad de los productos del tabaco.
- (27) Greenwald P, Clifford CK, Milner JA. Diet and cancer prevention. *Eur J Cancer (ed.esp)*. 2001; 1: 365-82
- (28) Denny L. Cytological screening for cervical cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; Nov 7. [Epub ahead of print]

- (29) Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer*. 2000; 36:1473-8
- (30) Barrett B, McKenna P. Communicating benefits and risks of screening for prostate, colon, and breast cancer. *Fam Med*. 2011 Apr; 43(4):248-53.
- (31) Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC, Johnson JL, Boughey JC. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(11):3110-6.
- (32) Ayres CG. Said Another Way. Nurses' Role in Cancer Control. *Nursing Forum*. 2009. 44 (1): 61-67
- (33) Wu X, Lippman SM. An intermittent approach for cancer chemoprevention. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 879-885. doi: 10.1038/nrc3167. [Epub ahead of print]
- (34) Aranda Aguilar E, Benavides Orgaz M, Casas Fernández de Tejerina AM, Felip Font E, Garrido López MP, Rifá Ferrer J. Libro Blanco de la Oncología en España. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2007. (Consultado 16.10.2011) Disponible: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco.pdf
- (35) Beatty K, Winkelman C, Bokar JA, Mazanec P. Advances in Oncology Care: Targeted Therapies. *AACN Adv Crit Care*. 2011 Oct; 22(4):323-334.
- (36) Qué es la cirugía oncológica. (Sede web). Alexandria (United States); (Actualizada 22.04.2000; consultado: 13.01.11). Disponible en: <http://www.cancer.net>
- (37) Peters G, Arriaga MA, Nuss DW, Pou AM, Dileo M, Scrantz K. Mucosal melanoma of the middle ear cavity and eustachian tube: a case report, literature review, and focus on surgical technique. *Otol Neurotol*. 2012; 33 (2): 239-43.
- (38) Schorge JO, Bradford LS, Del Carmen MG. Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer: Is it the Past, Present, or Future? *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011; 9(12): 912-8
- (39) Rozentsvayg E, Carver K, Borkar S, Mathew M, Enis S, Friedman P. Surgical excision of benign papillomas diagnosed with core biopsy: a community hospital approach. *Radiol Res Pract*. 2011; 2011:679864. Epub 2011 Nov 30.

- (40) Giacalone PL, Bourdon A, Trinh PD, Taourel P, Rathat G, Sainmont M, Perocchia H, Rossi M, Rouleau C. Radioguided occult lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL) versus wire-guided localization plus sentinel node detection: A case control study of 129 unifocal pure invasive non-palpable breast cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38 (3):222-9.
- (41) Galon J, Pages F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, Gajewski TF, Ascierto PA. The Immune Score as a New Possible Approach for the Classification of Cancer. *J Transl Med*. 2012 Jan 3; 10 (1):1.
- (42) Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2012; 125 (1):80-6
- (43) Lemke J, Barth TF, Juchems M, Kapapa T, Henne-Bruns D, Kornmann M. Long-term Survival Following Resection of Brain Metastases from Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31 (12):4599-603.
- (44) Cho YK, Shin JH, Oh SY. Significance of palliative gastrojejunostomy for unresectable pancreatic head carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2008; (81): 254-7.
- (45) Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, Medford-Davis L, Hertl C, Austen WG Jr. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128 (6):1170-8.
- (46) Gelber K, Bohrer J, Kim CO, Minaglia S. Vaginal repair of neobladder-vaginal fistula: a case report and review of the literature. *Int Urogynecol J*. 2012 Jan 12. [Epub ahead of print]
- (47) Smith KL, Isaacs C. BRCA Mutation Testing in Determining Breast Cancer Therapy. *Cancer J*. 2011; 17 (6): 492-9.
- (48) Instituto Nacional del Cáncer, Quimioterapia. (Sede Web). Bethesda; (Actualizado: 17.05.2011; consultado: 11.11.11). Disponible en: <http://www.cancer.gov/español>
- (49) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cuidados al paciente oncológico. *Oncovida10*. (Internet). Madrid: Pfizer; 2007. (Consultado: 11.11.2011). Disponible en: https://www.pfizer.es/salud/servicios/publicaciones/cuidados_paciente_oncologico.html

- (50) Lucendo Villarín AJ, Polo Araujo L. Administración de quimioterapia intravenosa en el paciente oncológico. *Enferm Clin.* 2003; 13 (1): 66-72
- (51) Beatty K, Winkelman C, Bokar JA, Mazanec P. *AACN Adv Crit Care.* 2011; 22 (4):323-34
- (52) Navarro Prados T, Ros Cuñat M. Cuidados de enfermería ante los nuevos esquemas terapéuticos. *Rev SEEO.* 2007; 9 (4): 6-12
- (53) Platsoucas CD, Fincke JE, Pappas J, Jung WJ, Heckel M, Schwarting R, Magira E, Monos D, Freedman RS. Immune responses to human tumors: development of tumor vaccines. *Anticancer Res.* 2003; 23 (3A):1969-96.
- (54) Prat A, Baselga J. Bioterapia: aplicaciones actuales y futuras en oncología *Revista: Med Clin (Barc).* 2007; 129 (5): 184-193
- (55) Bitton RJ. Cancer vaccines: a critical review on clinical impact. *Curr Opin Mol Ther.* 2004; 6 (1):17-26.
- (56) Bocchia M, Bronte V, Colombo MP, De Vincentiis A, Di Nicola M, Forni G, Lanata L, Lemoli RM, Massaia M, Rondelli D, Zanon P, Tura S. Antitumor vaccination: where we stand. *Haematologica.* 2000; 85 (11):1172-206
- (57) Espinosa E, Gómez Raposo C, Zamora P. Principios del tratamiento médico y clasificación de fármacos. En *Oncología Clínica. Vol. I. Patología General.* Editado por González Barón M, Espinosa E, Feliu J, De Castro J, Zamora P. Ordoñez A, Redondo A, Belda C. 3ª ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana. 2010; p: 425-441
- (58) Gregorio Ariza G, de López Marín P, Longares Longares AC, Aguirre Collado A. Respuestas a las preguntas que cuestionan los pacientes con tratamiento de radioterapia. *Cuidando la salud: Revista científica de Enfermería (online).* 2007; 7: 63-64
- (59) John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. *Understanding Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Guide for Adults and Their Caregivers. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Consumers.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005-. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2010 Nov 30. PMID: 21919266
- (60) Radioterapia. ¿Qué es la radioterapia? (sede Web). Madrid: Agencia Española Contra el Cáncer. (Actualizado: 29.03.2012; consultado: 11.11.2012). (1 pantalla). Disponible en:

<https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/Radioterapia/Paginas/Quees.aspx>

(61) Casas ME, Castro C, Vila F. Soporte de enfermería en el tratamiento del cáncer de próstata mediante implantes transperineales permanentes de semillas radiactivas de Iodo-125. *Enfermería Integral*. 2005; 70: 13-20

(62) Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B. American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1; 50 (5):1190-8.

(63) Alfredo J, Villarin L, Polo L, Noci J. Cuidados de enfermería en el paciente con cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia. *Enferm Clin*. 2005; 15 (3): 175-9

(64) Heredia Mayordomo MC. Cuidados de enfermería en las nuevas técnicas de radioterapia. *Rev SEEO*. 2008; 10 (4): 5-9

(65) González San Segundo C, Santos JA, Calvo FA. Fundamentos físicos, biológicos y tecnológicos de la radioterapia. En *Oncología Clínica. Vol. I. Patología General*. Editado por González Barón M, Espinosa E, Feliu J, De Castro J, Zamora P. Ordoñez A, Redondo A, Belda C. 3ª ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana. 2010; p: 385-410

(66) Aznar L, García-Alejo G, Sánchez Rodillo G, Blanco J. Aspectos clínicos de la radioterapia y nuevas técnicas. En *Oncología Clínica. Vol. I. Patología General*. Editado por González Barón M, Espinosa E, Feliu J, De Castro J, Zamora P. Ordoñez A, Redondo A, Belda C. 3ª ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana. 2010. p: 411-423

(67) Borrás JM, Pla R. Integración de la radioterapia oncológica en un sistema de salud y en un plan de cáncer: la experiencia de Catalunya. *Todo Hospital*. 2005; 219: 500-504

(68) Kouroukis CT, Chia S, Verma S, Robson D, Desbiens C, Cripps C, Mikhael J. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol*. 2008 Jan; 15 (1):9-23. PMID: 18317581 [PubMed]

(69) McGowan D. Chemotherapy-induced oral dysfunction: a literature review. *Br J Nurs*. 2008 Dec 11-2009 Jan 7; 17 (22):1422-6. Review. PMID: 19057504

(70) Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jan 24. [Epub ahead of print] PMID: 22281514 [PubMed - as supplied by publisher]

(71) ¿Cómo se evalúa la toxicidad? (sede Web). Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). (Actualización: 25.02.2013; consultado 21.10.2013)(página 2 de 21) Disponible en:

<http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia?start=1>

(72) Lyman GH. Risks and consequences of chemotherapy-induced neutropenia. Clin Cornerstone. 2006; 8 Suppl 5: S12-8. Review. PMID: 17379159

(73) Vega ME, De Juan A, García A, López JM, López C, López A, Rivera F, Ramos J. Aspectos psicológicos de la toxicidad de la quimioterapia. Psicooncología. 2004; 1 (2-3): 137-150

(74) Jiménez Hernández AI; Castillo Garcet AM; Torres Orue I; Jiménez Hernández AB. Quimioterapia en adolescentes con cáncer hospitalizados. Rev SEEO. 2011; 1 (1): 5-12

(75) Coolbrandt A, Van den Heede K, Vanhove E, De Bom A, Milisen K, Wildiers H. Immediate versus delayed self-reporting of symptoms and side effects during chemotherapy: does timing matter? Eur J Oncol Nurs. 2011 Apr; 15 (2): 130-6. Epub 2010 Aug 3.

(76) Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. Ann Oncol. 2009 Dec; 20 (12):1929-35. Epub 2009 Jul 17.

(77) Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. Oncología [online]. 2005; 28 (2): 60-65

(78) Salazar Guzmán L. Castro Salguero R. Manual de Quimioterapia. Capítulo II: Escalas de toxicidad de la OMS. p: 18-20 (Consultado 27.01.2012) Disponible en: www.crece.org.gt/publicaciones/Manual%20de%20Quimioterapia.doc

(79) Vidall C, Dielenseger P, Farrell C, Lennan E, Muxagata P, Fernández-Ortega P, Paradies K. Evidence-based management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a position statement from a European cancer nursing forum. Ecanermedicalscience. 2011; 5: 211. Epub 2011 Apr 28. PMID: 22276054

- (80) Porter S, Millar C, Reid J. Cancer Cachexia Care: The Contribution of Qualitative Research to Evidence-Based Practice. *Cancer Nurs.* 2012 Jan 6. [Epub ahead of print] PMID: 22228395
- (81) Gorla Sánchez B, Contreras Molina C, Fernández del Piñas Garzón E, Peinado Robles C. Impacto en pacientes, familiares y profesionales de la guía de práctica clínica ante los efectos secundarios de la quimioterapia. *Rev Paraninfo Digital.* 2011; 12. (Consultado: 05.02.2012)
Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n11-12/pdf/094o.pdf>
- (82) Castillo Montiel F, Fernández Plaza P, García Sánchez R, Elvira Cuevas A. Rol en enfermería en quimioterapia a altas dosis. Importancia de la educación sanitaria. *Enferm Docente.* 2003; 77:33-35
- (83) Fuente González MJ, Leal Canosa L, Ribera Pibernat M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel.* 2009; 24 (7): 368-79
- (84) Ferrando J, Gual A, Lacueva L. Alopecia y fármacos. *Dematol Venez.* 2010; 1 (2): 7-12
- (85) Wuang J, Lu Z, Au LJ. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res.* 2006; 23:2505-14
- (86) Sánchez Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Méndez-Sánchez N. Observaciones sobre la patogénesis de la anorexia asociada a cáncer y su regulación por el sistema nervioso central. *Nutr Hosp.* 2011; 26 (4):677-684
- (87) Adams LA, Shepard N, Caruso RA, Norling MJ, Belansky H, Cunningham RS. Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent and manage anorexia. *Clin J Oncol Nurs.* 2009 Feb; 13 (1): 95-102. Review.
- (88) Anorexia y pérdida de peso (Sede Web). Islas Canarias: BioCáncer.com (Consultado 05.02.2012) Disponible en:
<http://www.biocancer.com/journal/843/22-anorexia-y-perdida-de-peso>
- (89) Patra SK, Arora S. Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome. *Clin Chim Acta.* 2012 Jan 11. [Epub ahead of print] PMID: 22251421

- (90) Bernhardson BM, Olson K, Baracos VE, Wismer WV. Reframing eating during chemotherapy in cancer patients with chemosensory alterations. *Eur J Oncol Nurs*. 2012 Jan 19. [Epub ahead of print] PMID: 22265664 [PubMed - as supplied by publisher]
- (91) Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18; 1:CD008427. PMID: 22258985
- (92) Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Nonpharmacologic supportive strategies to promote quality of life in patients experiencing cancer-related fatigue: a systematic review. *Clin J Oncol Nurs*. 2011 Apr; 15(2): 203-14.
- (93) Peuckmann V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Fármacos para la fatiga asociada con el tratamiento paliativo. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Issue 11. Art. No.: CD006788. DOI: 10.1002/14651858.CD006788
- (94) Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Apr; 12 (6):851-63. Epub 2011 Jan 22. Review. PMID: 21254862
- (95) Moreno Nogueira JA, Pineda MD, Sabino A, Fernandez Freire A. Prevención y tratamiento de la anemia. *Manual SEOM de Cuidados Continuos*. p: 181-196 (Consultado 04.02.2012). Disponible en:
http://www.masterpaliativos.com/ArchivosFTP/BackupXII/course_files/Documentacion_complementaria/manual_cuidados_continuos.pdf
- (96) Hurter B, Bush NJ. Cancer-related anemia: clinical review and management update. *Clin J Oncol Nurs*. 2007 Jun; 11(3):349-59. Review. PMID: 17623620
- (97) A European survey relating to cancer therapy and neutropenic infections: Nurse and patient viewpoints. Leonard K. *Eur J Oncol Nurs*. 2011 Sep 25. [Epub ahead of print] PMID: 21945189
- (98) Bartucci M, Dattilo R, Martinetti D, Todaro M, Zapparelli G, Di Virgilio A, Biffoni M, De Maria R, Zeuner A. Prevention of chemotherapy-induced anemia and thrombocytopenia by constant administration of stem cell factor. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1; 17 (19):6185-91. Epub 2011 Aug 25. PMID:21868766

- (99) Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Nov 7. [Epub ahead of print] PMID: 22071451 [PubMed - as supplied by publisher]
- (100) Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2011 Nov; 27 (4): e 1-16.
- (101) Díaz Guzmán MC, Nacle López I, Moreno Villar A. Cuidados de enfermería en las emesis en pacientes oncohematológicos. *Enferm Global*. 2011; 10 (22): 1-7 ISSN: 1695-6141
- (102) Rubio Pérez MJ, Barneto Aranda IC, Aranda Aguilar E. Prevención y tratamiento de la emesis. *Manual SEOM de Cuidados Continuos (Internet)*. Sociedad Española de Oncología Médica. Pfizer. p: 137-45 (Consultado 04.02.2012). Disponible en: http://www.masterpaliativos.com/ArchivosFTP/BackupXII/course_files/Documentacion_complementaria/manual_cuidados_continuos.pdf
- (103) Gómez-Raposo C, Feliu-Batle J, Gonzalez-Barón M. Prevención y control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126 (4):143-51
- (104) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1; 29 (31): 4189-98. Epub 2011 Sep 26. Review. PMID: 21947834
- (105) Wood JM, Chapman K, Eilers J. Tools for assessing nausea, vomiting, and retching. *Cancer Nurs*. 2011; 34 (1):E14-24. PMID: 21188798
- (106) Molassiotis A, Coventry PA, Stricker CT, Clements C, Eaby B, Velders L, Rittenberg C, Gralla RJ. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Aug; 34 (2):148-59. Epub 2007 May 23.
- (107) Efectos secundarios de la quimioterapia (Internet). Fundación para la Excelencia y la Calidad Oncológica. (Consultado: 04.02.2012). Disponible en:

http://www.fundacioneco.es/images/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/InformacionTumores/3.Toxicidad_de_Quimioterapia.pdf

(108) Rangwala F, Zafar SY, Abernethy AP. Gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, insights, and a proposed approach. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Mar; 6 (1):69-76. PMID: 22228030

(109) Moran Bueno T, Abad Esteve A. Otras complicaciones digestivas: estreñimiento, oclusión, diarrea y mucositis. *Manual SEOM de Cuidados Continuos*. (Internet). Sociedad Española de Oncología Médica. Pfizer.p: 147-57 (Consultado: 04.02.2012). Disponible en: http://www.masterpaliativos.com/ArchivosFTP/BackupXII/course_files/Documentacion_complementaria/manual_cuidados_continuos.pdf

(110) Peate I. Nursing role in the management of constipation: use of laxatives. *Br J Nurs*. 2003 Oct 23-Nov 12; 12(19):1130-6. Review. PMID: 14593260

(111) Caribé Gómez F, Chimenos Küstner E, López López J, Finestres Zubeldia F, Guix Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral*. 2003; 8:178-87

(112) Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av Odontoestomatol*. 2008; 24 (1):111-121

(113) Dysphagia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) International Society of Oral Oncology (ISOO), Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T, Bots CP, Michelet M, Sollecito TP, Rouleau TS, Sewnaik A, Bensadoun RJ, Fliedner MC, Silverman S Jr, Spijkervet FK. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012 Mar; 20 (3):433-43. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22205548

(114) Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7; 12: CD008934. Review. PMID: 22161442

(115) Jiménez Duarte J. Aspectos clínicos y tratamiento de la xerostomía. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2005; 33 (1): 14-19

- (116) Mosqueda-Taylor A, Luna-Ortiz K, Irigoyen- Camacho ME, Díaz-Franco MA, Coll-Muñoz AM. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. *Med Oral*. 2004; 9: 204-110
- (117) Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010 Jul 28; 304 (4):452-60. Review. PMID: 20664046
- (118) Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr; 25 (2):287-302. Review. PMID: 21397199
- (119) Meirrow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec; 53 (4):727-39. Review. PMID: 21048440
- (120) Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, Grillo JM, Karsenty G, Metzler-Guillemain C, Perrin J. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online*. 2011 Dec 2. [Epub ahead of print]
- (121) Lappi M, Borini A. Fertility preservation in women after the cancer. *Curr Pharm Des*. 2012 Jan 1; 18 (3):293-302.
- (122) Ng JS, Low JJ, Ilancheran A. Fertility preservation in gynaecological cancer: Epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jan 24. [Epub ahead of print] PMID: 22281513
- (123) Levin AO, Carpenter KM, Fowler JM, Brothers BM, Andersen BL, Maxwell GL. Sexual morbidity associated with poorer psychological adjustment among gynecological cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Apr; 20 (3):461-70. PMID: 20375814
- (124) Vaziri Sh, Lotfi Kashani F. Iranian Sexuality After Breast Cancer: Need for Guideline. *Journal of Cancer Prevention*. 2012; 5 (1): 10-15
- (125) Wilmoth MC, Hatmaker-Flanigan E, LaLoggia V, Nixon T. Ovarian cancer survivors: qualitative analysis of the symptom of sexuality. *Oncol Nurs Forum*. 2011 Nov; 38 (6):699-708.

- (126) López Ramírez E, González Flores E. Sexualidad y cáncer: toxicidad y tratamientos de soporte. *Oncología* [online]. 2005, 28 (3):58-63.
ISSN 0378-4835. <http://dx.doi.org/10.4321/S0378-48352005000300010>.
- (127) Galbraith ME, Fink R, Wilkins GG. Couples surviving prostate cancer: challenges in their lives and relationships. *Semin Oncol Nurs*. 2011 Nov; 27 (4):300-8.
- (128) De Moraes Lopes MH, Higa R, Cordeiro SN, Rodrigues Estapê NA, Levi D'ancona CA, Turato ER. Life Experiences of Brazilian Men With Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2012 Jan; 39 (1):90-94. PMID: 22089764
- (129) Martínez Serrano P, Alarcón Diana M Paz, Del Pliego Pilo G, Díaz Jiménez E. Educación sexual en mujeres mastectomizadas. *Nure Investigación* [online]; 2009 Nov-Dec; 10 (49):1-15
- (130) Jun EY, Kim S, Chang SB, Oh K, Kang HS, Kang SS. The effect of a sexual life reframing program on marital intimacy, body image, and sexual function among breast cancer survivors. *Cancer Nurs*. 2011 Mar-Apr; 34 (2):142-9. PMID: 20885305
- (131) Carter N, Bryant-Lukosius D, DiCenso A, Blythe J, Neville AJ. The supportive care needs of men with advanced prostate cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2011 Mar; 38 (2):189-98. PMID: 21356656
- (132) Campos Muñoz A, Sánchez-Quevedo M^ªC. Histología de la mucosa oral y de las glándulas salivares menores. En *Tratado de odontología: Tomo I*. editado por Basones A. 3^º ed. Madrid. Avances Médico-Dentales. SL. 2000; p: 353-362
- (133) Garzón Bello IJ. Estudio de marcadores de diferenciación epitelial de la mucosa oral construida por ingeniería tisular (Tesis Doctoral). Departamento de Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada; 2009
- (134) Giner P, Cajaraville G, Alonso P, Sotoca J.M. Mucositis. Atención farmacéutica (*European Journal of Clinical Pharmacy*). 2000; (2): 203-5.
- (135) Alonso P, Basté MA, Creus M, Del Pino B, Gómez C, Gómez A, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hospitalaria*. 2001; 25 (3): 139-149.

- (136) Silverman S. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol.* 2007; 5 (1): 13-21
- (137) Naidu et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004; 6 (5): 423-431
- (138) Cheng KK-F. Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergo cancer therapy. *Journal of Clinical Nursing.* 2007; 16:2114-2121
- (139) Sánchez MS, Sosanes R, García Álvarez J. Diagnóstico y tratamiento de las úlceras orales exceptuando la causa infecciosa. *JANO EMC.* 1999 Noviembre; 57:70-82.
- (140) Harris DJ, Eilers J, Harimman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *CJON.* 2007; 12 (1): 141-151
- (141) Rosenthal DI. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. *J Support Oncol.* 2007; 5:23-31
- (142) Palacio I, Velasco MT, González N, Jiménez A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la mucositis por quimioterapia. *Medicine.* 2001 Noviembre; 8: 3131-4.
- (143) Sabater MM, López J, Rodríguez ME, Chimenos E, Conde JM. Estado buco-dental y mucositis oral. Estudio clínico en pacientes con enfermedades hematológicas. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2006; 11:497-502
- (144) Sonis ST: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 34. 1998; (1): 39-43 PMID: 9659518
- (145) Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004; 20 (1):11-5. PMID: 15038512
- (146) Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4 (4):277-84.PMID: 15057287
- (147) Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB, eds.: Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; (29): 1-54
- (148) Rena L, Kopaczewski DM, Hubert K. Development and implementation of an oral care protocol for patients with cancer. *CJON.* 2009; 13 (6): 718-722.
- (149) Dodd MJ. The Pathogenesis and Characterization of Oral Mucositis Associated with

Cancer Therapy. *Oncology Nursing Forum*. 2007; 31 (4): 5-11

(150) Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1; 100 (9 Suppl):1995-2025. Review. PMID: 15108222

(151) Ong ZY, Gibson RJ, Bowen JM, Stringer AM, Darby JM, Logan RM, Yeoh AS, Keefe DM. Pro-inflammatory play a key role in the development of radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Radiat Oncol*. 2010; 5: 22. Doi: 10.1186/1748-717x-5-22

(152) Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile*. 2011; 139: 373- 381

(153) Wujcik D. Challenges of mucositis remain, but we are making progress. *ONS News*. 2005 Feb; 20 (2): 2.

(154) Rutledge D. Oncology nurses look to the latest evidence to treat mucositis. *ONS News*. 2005 Feb; 20 (2): 1,4-6. PMID: 15754673

(155) Facchini L, Martino R, Ferrari A, Piñana JL, Valcárcel D, Barba P, Granell M, Delgado J, Briones J, Sureda A, Brunet S, Sierra J. Degree of mucositis and duration of neutropenia are the major risk factors for early post-transplant febrile neutropenia and severe bacterial infections after reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol*. 2012 Jan; 88 (1):46-51. PMID: 22023368

(156) Saegusa Y, Ichikawa T, Iwai T, Goso Y, Ikezawa T, Nakano M, Shikama N, Saigenji K, Ishihara K. Effects of acid antiseptory drugs on mucus barrier of the rat against 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(5):531-7.

(157) Jansman FG, Sleijfer DT, de Graaf JC, Coenen JL, Brouwers JR. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. *Drug Saf*. 2001; 24 (5):353-67. Review. PMID:11419562

(158) Marsé H, Van Cutsem E, Grothey A, Valverde S. Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs*. 2004; 8 Suppl 1:S16-30. Review.

- (159) Petrelli F, Cabiddu M, Barni S. 5-Fluorouracil or capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer: a pooled-analysis of randomized trials. *Med Oncol*. 2011 Apr 24. [Epub ahead of print] PMID: 21516482
- (160) Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011; 22 (7): 607-12. Review. PMID: 21709615
- (161) Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, Garden AS, Gwede CK, Trotti AM, et al. Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38 (4):522-32. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19608377
- (162) Valentini V, Marazzi F, Bossola M, Micciché F, Nardone L, Balducci M, et al. Nutritional counselling and oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy. *J Hum Nutr Diet*. 2012 Jan 19. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01220.x. [Epub ahead of print] PMID: 22257023
- (163) Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, Ricchetti F, McNutt T, Wu B, Forastiere A. Effect of Radiotherapy and Chemotherapy on the Risk of Mucositis during Intensity-Modulated Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 19. [Epub ahead of print] PMID: 22104358
- (164) Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004 Feb; 20 (1):22-9. Review. PMID:15038514
- (165) López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC, Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. *Med Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 412-21
- (166) McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14 (6): 541-7. PMID: 16775649
- (167) Quinn B, Potting CM, Stone R, Blijlevens NM, Fliedner M, Margulies A, Sharp L. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer*. 2008; (1): 61-72. PMID: 17988858

- (168) Tomlinson D, Gibson F, Treister N, Baggott C, Judd P, Hendershot E, Maloney AM, Doyle J, Feldman B, Sung L. Designing an oral mucositis assessment instrument for use in children: generating items using a nominal group technique. *Support Care Cancer*. 2009 May; 17 (5):555-62. PMID: 18982362
- (169) Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, Feldman BM. Validation of the oral mucositis assessment scale in pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Aug; 49 (2): 149-53. PMID: 16628556
- (170) Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004 Feb; 20 (1):16-21. Review. PMID: 15038513
- (171) Given B, Sherwood PR. Nursing-sensitive patient outcomes a white paper. *Oncology Nursing Forum*. 2005; 32 (4):773-784
- (172) Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer*. 1998; 1; 82 (119): 2275-81
- (173) Santos KB, Hallack Neto AE, Silva GA, Atalla A, Abreu MM, Ribeiro LC. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. *Sao Paulo Med J*. 2012; 130 (1):10-6. PMID: 22344354
- (174) Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis-clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol*. 2011 Nov; 37 (4): 328-36. Review. PMID: 21777047
- (175) Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist*. 1998; 3: 446-451
- (176) Chen YK, Hou HA, Chow JM, Chen YC, Hsueh PR, Tien HF. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30 (6): 753-9. PMID:21225303
- (177) McGuire DB, Yeager KA, Dudley WN, Peterson DE, Owen DC, Lin LS, Wingard JR. Acute oral pain and mucositis in bone marrow transplant and leukemia patients: data from a pilot study. *Cancer Nurs*. 1998 Dec; 21 (6): 385-93.
- (178) Marlow C. A guide to managing the pain of treatment-related oral mucositis. *International Journal of Palliative Nursing*. 2005; 11 (7):338-345

- (179) Yamashita S, Sato S, Kakiuchi Y, Miyabe M, Yamaguchi H. Lidocaine toxicity during frequent viscous lidocaine use for painful tongue ulcer. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Nov; 24 (5): 543-5. PMID: 12547053
- (180) Harris D. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2 (3): 251-258
- (181) Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, Roth BM. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2002; 95(10):2230-6.
- (182) Clarkson J, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Issue 10. Art. N^o.: CD001973. DOI: 10.1002/14651858: CD001953
- (183) Kumar S, Ram S, Navazesh M. Salivary gland and associated complications in head and neck cancer therapy. *J Calif Dent Assoc*. 2011; 39 (9): 639-47. Review. PMID: 22034798
- (184) Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*. 2010; 18 (8): 1061-1079, DOI: 10.1007/s00520-010-0837-6
- (185) Valentini V, Marazzi F, Bossola M, Micciché F, Nardone L, Balducci M, Dinapoli N, Bonomo P, Autorino R, Silipigni S, Giuliani F, Tamanti C, Mele MC, Martorana GE. Nutritional counselling and oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy. *J Hum Nutr Diet*. 2012 Jan 19. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01220.x. PMID: 22257023
- (186) Clavel S, Fortin B, Després P, Donath D, Soulières D, Khaouam N, Charpentier D, Bélair M, Guertin L, Nguyen-Tan PF. Enteral feeding during chemoradiotherapy for advanced head-and-neck cancer: a single-institution experience using a reactive approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 1; 79 (3):763-9. PMID: 20510546
- (187) Skop-Lewandowska A, Kolarzyk E, Skotnicki AB. Digestive complaints in patients with hematologic malignancies undergoing bone marrow transplantation. *Onkologie*. 2011; 34 (11): 638-41. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22104163

- (188) Arends J, Zuercher G, Dossett A, Fietkau R, Hug M, Schmid I, Shang E, Zander A; Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Non-surgical oncology - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 19. *Ger Med Sci*. 2009 Nov 18; 7: Doc09. Review.
- (189) Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1): CD002920. Review: PMID: 19160213
- (190) Morishita K, Ohno S, Kohno M, Narikawa G, Sasabe E, Yamamoto T. Effects of concurrent enteral hyperalimentation with chemo-radiotherapy in patients with oral cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010 Jul; 37 (7): 1253-7. PMID: 20647705
- (191) Brenda Nugent, Sian Lewis, Joe M O'Sullivan. Métodos de alimentación enteral para el tratamiento nutricional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia y quimioterapia (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus 2010 Número 3*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2010 Issue 3 Art no. CD007904. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- (192) Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. *Salud pública Méx [revista en la Internet]*. 2002 Jul (acceso 18.03.2012); 44 (4): 349-361. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342002000400009&lng=es.
- (193) Cheng KKR, Thompson D, Tai JWM, Liang RHS, Kan AST, Ying FWO, Yeung RMW. New measure of health-related quality of life for patients with oropharyngeal mucositis. *Cancer*. 2007; 109 (12): 2590-2599.
- (194) 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. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) Fecha de la modificación más reciente: 21 de agosto de 2007. Fecha de modificación significativa más reciente: 21 de agosto de 2007.

- (195) BiblioPRO (Sede Web). Barcelona: Fundación IMIM. (Acceso: 18.03.2012)
Disponible: <http://bibliopro.imim.es/>
- (196) EORTC: Quality of Life. (Sede Web). Brussels, Belgium: European Organization for Research and Treatment for Cancer (Acceso: 18.03.2012). Disponible:
<http://groups.eortc.be/qol/index.htm>
- (197) Kim JW, Cha Y, Kim SJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ. Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2012; 20 (2): 395-403. PMID: 21390568
- (198) Riordain RN, Meaney S, McCreary C. Impact of chronic oral mucosal disease on daily life: preliminary observations from a qualitative study. *Oral Dis*. 2011 Apr; 17 (3):265-9. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01734.x. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20860762
- (199) Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, Tishler RB, Canty TP, Kudrimoti MK, Vera-Llonch M; Burden of Illness Head and Neck Writing Committee. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008 Nov 15; 113(10):2704-13.
- (200) Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol*. 2007 Oct; 5 (9 Suppl 4):13-21. Review. PMID: 18046994
- (201) Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007 May; 15 (5):491-6. PMID: 17139495
- (202) Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J et al. Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncology*. 2001; 19 (8):2201-2205
- (203) Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003; 98 (7):1531-9.

- (204) Cochrane (Sede Web). (Actualizada en 2011; consultada: 17.09.12) Disponible en: <http://www.cochrane.es/>
- (205) The Joanna Briggs Institute (Sede Web). (Actualizada en 2011; consultada: 17.09.2012). Disponible: <http://es.connect.jbiconnectplus.org/default.aspx>
- (206) Kowanko I, Long L, Hodgkinson B, Evans D. The Effectiveness of Strategies for Preventing and Treating Chemotherapy and Radiation Induced Oral Mucositis in Patients with Cancer. A Systematic Review. 1998. (online)(Consultada: 17.09.2012). Disponible: <http://es.connect.jbiconnectplus.org/default.aspx>
- (207) Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (Sede Web); Denmark. (Actualizada en 2012; consultada: 17.09.2012). Disponible en: <http://www.mascc.org/mucositis-guidelines>
- (208) Bowen JM, Elad S, Hutchins RD, Lalla RV; For the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Methodology for the MASCC/ISOO Mucositis Clinical Practice Guidelines Update. Support Care Cancer. 2012 Sep 9. [Epub ahead of print]
- (209) Worthington H, Clarkson J, Bryan G, Furness S, Glenny A, Littlewood A, McCabe M, Meyer S, Khalid T. Intervenciones para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer en tratamiento. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 4. Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978
- (210) Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology. 1994; 30 B (4):234–6.
- (211) Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving high-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. Bone Marrow Transplantation. 2007; (39) 6: 347–52.
- (212) 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): 1031–5.

(213) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Thereau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol*. 1991; 9 (3): 449–52.

(214) Roche 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):2234–8.

(215) Svanberg A, Birgegård G, Öhrn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy- a randomized controlled trial. *Supportive Care Cancer*. 2007; (15) 10: 1155–61.

(216) Sørensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with non-blinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2008; (112) 7: 1600–6.

(217) Blazar BR, Weisdorf DJ, Defor T, Goldman A, Braun T, Silver S, et al. Phase 1/2 randomized, placebo-control trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood*. 2006 (108) 9: 3216–22.

(218) Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Gluck S, Brizel HE, et al. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; (26) 15: 2489–96.

(219) Freytes CO, Ratanatharathorn V, Taylor C, Abboud C, Chesser N, Restrepo A, et al. Phase I/II randomized trial evaluating the safety and clinical effects of repifermin administered to reduce mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (24): 8318–24.

(220) Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J, Pelley RJ, Modiano MR, Rowinsky EK, et al. Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol*. 2003; 21(8):1452–8.

- (221) Rosen LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zalberg J, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006; (24) 33: 5194–200.
- (222) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004; 351 (25):2590–8.
- (223) Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, Zhou X, Johnson MM, Araujo D, et al. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomised trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153 (6):358–67.
- (224) Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Sithatani C, Sawangsilp T, Narkwong L, et al. The efficacy of oral aloe vera for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo controlled study. *Asian Biomedicine*. 2009; 3 (4): 375–82.
- (225) Su C, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60 (1): 171–7.
- (226) 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 (3):739–47.
- (227) 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 (5): 1105–8.
- (228) 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 (19):3339–45.
- (229) Buentze IJ, Micke O, Adamietz IA, Monnier A, Glatze IM, 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 (3):684–91

- (230) Buntzel J, Kuttner K, Frohlich D, Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol*. 1998; 9(5):505–9.
- (231) Haddad R, Sonis S, Posner M, Wirth L, Costello R, Braschayko P, et al. Randomised phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin / paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2009; 115 (19):4514–23.
- (232) Hartmann JT, von Vangerow A, Fels LM, Knop S, Stolte H, Kanz L, et al. A randomized trial of amifostine in patients with high-dose VIC chemotherapy plus autologous blood stem cell transplantation. *Br J Cancer*. 2001; 84 (3):313–20.
- (233) Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, Frangiadaki C, Giatromanolaki A, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (11):2226–33.
- (234) Spencer A, Horvath N, Gibson J, Prince HM, Herrmann R, Bashford J, et al. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35 (10): 971–7.
- (235) 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 (6):385–9.
- (236) Veerasarn V, Phromratanapongse P, Suntornpong N, Lorvidhaya 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 (12): 2056–67.
- (237) Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer*. 1998; 83 (7):1433–9.
- (238) 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65 (5):1330–7.

- (239) Choi K, Lee SS, Oh SJ, Lim SY, Lim SY, Jeon WK, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/ leucovorin -induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin Nutr.* 2007; 26 (1):57–62.
- (240) Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000; 24 (2):61–6.
- (241) He Y-F, Chen J, Wang G, Sun Y-B, Wang Y, Du J-P, et al. Randomised controlled trial on application of parenteral alanyl-glutamine dipeptide in chemotherapy of advanced patients with esophageal and cardiac carcinoma. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment.* 2008; 15 (12): 936–8.
- (242) 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 (3):535–9.
- (243) 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. *Br J Cancer.* 1994; 70 (4): 732–5.
- (244) Li Y, Yu Z, Liu F, Tan L, Wu B, Li J. Oral glutamine ameliorates chemotherapy-induced changes in intestinal permeability and does not interfere with the antitumor effect of chemotherapy in patients with breast cancer: a prospective randomized trial. *Tumori.* 2006; 92 (5):396–401.
- (245) Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, Sloan JA, La Vasseur BI, Clemens-Schutjer D, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. *Am J Clinical Oncol.* 1999; 22 (3):258–61.
- (246) Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res.* 2008; 36 (6):1383–91.

- (247) Crawford J, Tomita DK, Mazanet R, Glaspy J, Ozer H. Reduction of oral Mucositis by filgrastim (r-metHuG-CSF) in patients receiving chemotherapy. *Cytokines Cell Mol Ther.* 1999; 5 (4): 187–93.
- (248) Katano M, Nakamura M, Matsuo T, Iyama A, Hisatsugu T. Effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on chemotherapy-induced oral mucositis. *Surg Today.* 1995; 25 (3):202–6.
- (249) 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):175–80.
- (250) Su YB, Vickers AJ, Zelefsky MJ, Kraus DH, 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.* 2006; 12 (3):182–8.
- (251) Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Supportive Care Cancer.* 2003; 11 (4): 242–8.
- (252) 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): 40–7.
- (253) 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 (2): 223–8.
- (254) Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adao CA, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood.* 2007; 109 (5): 2250–5.
- (255) Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effecto flow level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiationinduced mucositis in head & neck cancer patients. [Seecomment]. *Indian J Med Res.* 2006; 124(4): 399–402.

- (256) 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. *Supportive Care Cancer*. 1999; 7(4): 244–52.
- (257) Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2010; 84 (2): 178–9.
- (258) Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, RosaLG, Castro CG Jr, Brunetto AL, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48 (4): 435–40
- (259) Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Supportive Care Cancer*. 2007; 15 (10): 1145–54.
- (260) 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 (7): 1012–6.
- (261) Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo controlled double-blind trial. *Br J Cancer*. 1996; 74 (2): 312–7.
- (262) Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI, Hendriks WD, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50 (2): 343–52.
- (263) Carter DL, Hebert ME, Smin kK, Leopold KA, Clough RL, Brizel DM. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo radial radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck*. 1999; 21 (8): 760–6.

- (264) Castagna L, Benhamou E, Pedraza E, Luboinski M, Forni M, Brandes I, et al. Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomised controlled trial of sucralfate. *Ann Oncol*. 2001; 12 (7): 953–5.
- (265) Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, Akyo IF, Atahan IL, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol*. 1999; 28 (1): 40–3.
- (266) Epstein JB, Wong FLW. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 28 (3): 693–8.
- (267) Evensen JF, Bjordal K, Jacobsen AB, Lokkevik E, Tausjo JE. Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancers-- a randomized prospective study. *Acta Oncol*. 2001; 40 (6): 751–5.
- (268) Franzen L, Henriksson R, Littbrand B, Zackrisson B. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. *Acta Oncol*. 1995; 34 (2): 219–23.
- (269) Lievens Y, Haustermans K, vandenWeyngaert D, vanden Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L, et al. Does sucralfate reduce the acute side-effect in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol*. 1998; 47 (2): 149–53.
- (270) Makkonen TA, Bostrom P, Vilja P, Joensuu H. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: A placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 30 (1): 177–82.
- (271) Nottage M, McLachlan SA, Brittain MA, Oza A, Hedley D, Feld R, et al. Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. *Supportive Care Cancer*. 2003; 11 (1): 41–7.
- (272) Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta Oncol*. 1990; 29 (2): 171–3.
- (273) Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54 (2): 479–85.

(274) Scherlacher A, Beaufort-Spontin F. Radiotherapy of head neck neoplasms: prevention of inflammation of the mucosa by sucralfate treatment. HNO. 1990; 38 (1): 24–8.

(275) Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR, George SL, Dodge RK, Blankenship KR, et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy induced mucositis. J Pediatr. 1988; 113 (4): 758–63.

(276) Palifermin disminución de la incidencia, duración y severidad de la mucositis oral en pacientes con neoplasias hematológicas que precisen tratamiento con células madre autólogas hematopoyéticas. (Internet). Andalucía: Informe para el comité de actualización de la guía Farmacoterapéutica de los hospitales de Andalucía; Marzo 2007. (Consultado: 19.09.2012) Disponible:

<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/PALIFERMIN.pdf>

(277) Elting LS, Shih YC, Stiff PJ, Bensinger W, Cantor SB, Cooksley C, Spielberger R, Emmanouilides C. Economic impact of palifermin on the costs of hospitalization for autologous hematopoietic stem-cell transplant: analysis of phase 3 trial results. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Jul; 13 (7): 806-13. Epub 2007 Apr 23.

(278) Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. Oral Oncol. 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]

(279) Katrancı N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. Eur J Oncol Nurs. 2012 Sep; 16 (4): 339-44. Epub 2011 Sep 10.

(280) Svanberg A, Ohrn K, Broström H, Birgegård G. The effect of cryotherapy on oral mucosa: a study in healthy volunteers. Med Oncol. 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]

(281) Martín Valadés JI, Navarro Expósito F, Molina Villaverde R, Álvarez de Mon Soto M. Protocolo terapéutico de la mucositis en el paciente oncológico. Medicine. 2005; 9 (27): 1788-91.

(282) Elad S, Bowen J, Zadik Y, Lalla RV; On behalf of the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in cancer/ International Society of Oral

Oncology (MASCC/ISOO). Development of the MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Mucositis: considerations underlying the process. Support Care Cancer. 2012 Oct 13. [Epub ahead of print]

(283) Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Cancer. 2007; 109 (5): 820-31.

(284) Evidence based Practise Information Sheets for Health Professionals. Prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients. Best Practice. 1998; 2 (3): 1-6

(285) Putting Evidence into Practice. ONS PEP[®] Topics. (Internet). Oncology Nursing Society. (Consultado: 16.10.2012) Disponible:

<http://www.ons.org/Research/PEP/Topics>

(286) Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, Riesenbeck D, Stokman M, Tissing W, Yeoh E, Elad S, Lalla RV; For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Jan; 21(1): 357-364. Epub 2012 Oct 3.

(287) Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C, Mori T, Osaguona A, Weikel DS, Elad S, Lalla RV; For the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. Support Care Cancer. 2013 Jan; 21(1):327-332. Epub 2012 Sep 21.

(288) Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, Lopes NN, Schubert MM, Bowen J, Elad S; For the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Jan; 21(1): 333-341. Epub 2012 Sep 22.

- (289) Raber-Durlacher JE, von Bültzingslöwen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, Gerber E, Gomez JG, Pettersson BG, Soga Y, Spijkervet FK, Tissing WJ, Epstein JB, Elad S, Lalla RV; For the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan; 21(1):343-355. Epub 2012 Sep 18.
- (290) Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, Bateman E, Blijlevens N, Fijlstra M, King EE, Stringer AM, van der Velden WJ, Yazbeck R, Elad S, Bowen JM; For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan; 21 (1): 313-326. Epub 2012 Nov 10.
- (291) Herold A, Cremer L, Călugaru A, Tamaş V, Ionescu F, Manea S, Szegli G. Hydroalcoholic plant extracts with anti-inflammatory activity. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2003 Jan-Jun; 62 (1-2): 117-29. PMID: 15493372
- (292) Vizoso Parra A, Ramos Ruiz A, Villaescusa González A, Décalo Michelena M, Betancurt Badell J. Evaluación del efecto genotóxico en extractos fluidos de *Plantago lanceolata* L. (Llantén menor) y *matricaria recutita* L. (Manzanilla). *Rev Cubana Plant Med*. 2000; 5 (2): 59-63.
- (293) Grupo de trabajo en farmacia oncológica. Manual de Terapias Naturales en pacientes con tratamiento oncológico. (Internet). Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 (Consultado 12.10.2011) Disponible: http://www.elpais.com/elpaismedia/ultimahora/media/201112/20/sociedad/20111220elpepusoc_1_Pes_PDF.pdf
- (294) Zubair M, Ekholm A, Nybom H, Renvert S, Widen C, Rumpunen K. Effects of *Plantago major* L. leaf extracts on oral epithelial cells in a scratch assay. *J Ethnopharmacol*. 2012 Jun 14; 141 (3): 825-30. Epub 2012 Mar 21.
- (295) Rahimi R, Shams-Ardekani MR, Abdollahi M. A review of the efficacy of traditional Iranian medicine for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Sep 28; 16 (36):4504-14.

- (296) Vigo E, Cepeda A, Gualillo O, Perez-Fernandez R. In-vitro anti-inflammatory activity of *Pinus sylvestris* and *Plantago lanceolata* extracts: effect on inducible NOS, COX-1, COX-2 and their products in J774A.1 murine macrophages. *J Pharm Pharmacol*. 2005 Mar; 57 (3): 383-91. PMID: 15807995
- (297) Soares AF, Aquino AR, Carvalho CH, Nonaka CF, Almeida D, Pinto LP. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J*. 2011; 22 (4): 312-6
- (298) Nashwan AJ. Use of chlorhexidine mouthwash in children receiving chemotherapy: a review of literature. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011 Sep-Oct; 28 (5): 295-9. doi: 10.1177/1043454211408103. Epub 2011 Aug 4. Review. PMID: 21821553
- (299) 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 Jan-Mar; 4 (1): 3-8.
- (300) 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 Dec; 15 (5): 431-9. Review.
- (301) Cabrera S, Fernández O, Jiménez A. Estudio de incidencia de mucositis en la unidad de hospital de día de quimioterapia del Instituto Catalán de Oncología de HUGTIP Rev SEEO. 2006; 10 (2): 16-18
- (302) Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21: 247-254.
- (303) Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90 (1): 39–47.
- (304) Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G. Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. *Cancer Invest*. 2003; 21(1): 21–33.

- (305) Satheeshkumar PS, Chamba MS, Balan A, Sreelatha KT, Bhatathiri VN, Bose T. Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther.* 2010 Oct-Dec; 6 (4): 466-72. doi: 10.4103/0973-1482.77109.
- (306) Mehdipour M, Taghavi Zenoz A, Asvadi Kermani I, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru.* 2011; 19(1):71-3.
- (307) Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Sep 1; 15 (5): e732-8.
- (308) Antunes HS, Ferreira EM, de Faria LM, Schirmer M, Rodrigues PC, Small IA, Colares M, Bouzas LF, Ferreira CG. Streptococcal bacteraemia in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: the role of tooth brushing and use of chlorhexidine. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Mar 1; 15 (2): e303-9.
- (309) Sousa FA, Paradella TC, Koga-Ito CY, Jorge AO. Effect of sodium bicarbonate on *Candida albicans* adherence to thermally activated acrylic resin. *Braz Oral Res.* 2009 Oct-Dec; 23 (4): 381-5
- (310) Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (Sede Web); Denmark. (Actualizada en 2013; consultada: 20.06.2013).
Disponible <http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc%20isoo%20mucositis%20guidelines%20summary%202013%20may%202013.pdf>
- (311) Baharvand M, Sarrafi M, Alavi K, Jalali Moghaddam E. Efficacy of topical phenytoin on chemotherapy-induced oral mucositis; a pilot study. *Daru.* 2010; 18 (1):46–50.
- (312) Andrade V, Sawada NO, Barichello E. Calidad de vida de pacientes con cáncer hematológico en tratamiento quimioterápico. *Rev. Esc. Enferm. Usp [online].* 2013; 47 (2): 355-361.
- (313) Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012 Sep; 21 (5): 642-9.

- (314) Nicolussi A, Sawada NO. Calidad de vida de pacientes con cáncer de rectocolon en terapia adyuvante. *Acta paul. enferm.* [online]. 2009; 22 (2): 155-161.
<http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dgjymppp44rp2%2fdv0%2bnjisfk5ie45pfitqavsq%2bk63nn5kx95uxxjl6trum2pbbir6metlintvkyrj5zy5zyit%2fk8xnh6ueh7n%2fivaunskquq7nlr66ypurx7h%2b72%2fe%2b4ti7e%2bfkseik6t9%2fu7fmp%2fku0qup69rsay2s6%2bc5ifw49%2bmu9zzhorq45dy&hid=12>
- (315) Ruiz Carreño P, Almansa Martínez MP. Quality of life in women who coexist four or more years with cancer of breast, from a perspective nurse. *Index de enfermería.* 2012; 21 (4): 190-3.
- (316) Cheng KK. Oral mucositis and quality of life of hong kong chinese patients with cancer therapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2007 feb; 11 (1): 36-42. Epub 2007 jan 26.
- (317) Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer.* 2012 oct; 20 (10): 2335-42.
- (318) Wikman A, Djärv T, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life does not differ between short-term, long-term and very long-term cancer survivors in the Swedish general population. *Psycho-Oncology.* 2013 Jun; 22 (6): 1369-74. ISSN: 1057-9249 PMID: 22888065 CINAHL AN: 2012146566
- (319) Bentzen AG, Balteskard I, Wanderas EH, Frykholm G, Wilsgaard T, Dahl O, Guren MG. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncológica.* 2013 may; 52 (4): 736-44.
- (320) Jiménez Paneque RE. Indicadores de calidad y eficiencia de los servicios hospitalarios: Una mirada actual. *Rev Cubana Salud Pública* [revista Internet]. 2004 Mar [citado 2013 Sep 15]; 30 (1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000100004&lng=es

X. Anexos

Anexo 1: Estrategia y artículos incluidos en el metanálisis Cochrane prevención de la mucositis

Estrategia de búsqueda utilizada

Durante el metanálisis se realizó búsquedas electrónicas en los registros de Ensayos Clínicos (ECA) del Grupo Cochrane de Salud Oral (Cochrane Oral Health Group) y en el Grupo Cochrane de Dolor, Apoyo y Curas Paliativas (Cochrane PaPaS Group) (hasta el 16 de febrero 2011), CENTRAL (*Cochrane Library* 2011, número 1), MEDLINE vía OVID (1950 hasta el 16 febrero 2011), EMBASE vía OVID (1980 hasta el 16 febrero 2011), CINAHL vía EBSCO (1980 hasta el 16 febrero 2011), CANCERLIT vía PubMed (1950 hasta el 16 febrero 2011), OpenSIGLE (1980 hasta 2005) y en LILACS vía the Virtual Health Library (1980 hasta el 16 febrero 2011). Se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos pertinentes y se estableció contacto con los autores de los ensayos elegibles para identificar los ensayos y obtener información adicional.

Artículos Incluidos:

Barber 2007: Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2007; 15 (4):427–40.

Chiara 2001: Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Gozza A, Pastrone I, Rosso M, et al. Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Anticancer Research*. 2001; 21(5):3707–10.

Coda 1997: Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*. 1997;72 (3):333–46.

Cubukcu 2007: Cubukcu CE, Sevenir B. Debridement could be a solution to promote healing of established mucositis in children. *European Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 2007; 65(12):1465–70.
Baharvand M, Sarrafi M, Alavi K, Jalali Moghaddam E. Efficacy of topical phenytoin on chemotherapy-induced oral mucositis; a pilot study. *Daru*. 2010; Vol. 18, issue 1:46–50.

Dodd 2000: Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2000; 90(1):39–47.

Dodd 2003: Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G. Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. *Cancer Investigation*. 2003; 21(1):21–33.

Ehrnrooth 2001: Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, Andersen J. Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncológica*. 2001; 40 (6):745–50.

El-Housseiny 2007: El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. The effectiveness of vitamin 'E' in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *The Journal of Pediatric Dentistry*. 2007; 31 (3):167–70.

Genot-Klastersky 2008: Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Supportive Care in Cancer*. 2008; 16(12):1381–7.

Hejna 2001: Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2001; 37(16):1994–2002.

Hill 1990: Hill HF, Chapman CR, Kornell JA, Sullivan KM, Saeger LC, Benedetti C. Self-administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain*. 1990; 40(2):121–9.

Hill 1991: Hill HF, Mackie AM, Coda BA, Iverson K, Chapman CR. Patient-controlled analgesic administration. A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses. *Cancer*. 1991; 67(4):873–82.

Hill 1992: Hill HF, Coda BA, Mackie AM, Iverson K. Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine. *Pain*. 1992; 49(3):301–10.

Kaushal 2001: Kaushal V, Verma K, Manocha S, Hooda HS, Das BP. Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation- induced oral mucositis. *International Journal of Tissue Reaction*. 2001; 23(3):105–10.

Kim 1985: Kim JH, Chu F, Houde R. A clinical study of benzydamine for the treatment of radiotherapy-induced mucositis of the oropharynx. *International Journal of Tissue Reaction*. 1985; VII(3):215–8.

Kim JH, Chu FC, Lakshmi V, Houde R. Benzydamine HCl, a new agent for the treatment of radiation mucositis of the oropharynx. *American Journal of Clinical Oncology*. 1986; 9 (2):132–4.

Kostrica 2002: Kostrica R, Rottenberg J, Kvech J, Betka J, Jablonicky P. Randomised, double-blind comparison of efficacy and tolerability of diclofenac mouthwash versus placebo in mucositis of oral cavity by radiotherapy. *Journal of Drug Assessment*. 2002; 5(2):99–113.

Kuhn 2009: Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *Journal of Paediatric Hematological Oncology*. 2009;.31(1):33–7.

Loprinzi 1997: Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J, Sloan J, Steen PD, Michalak JC, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15(3):1235–8.

Mackie 1991: Mackie AM, Coda BC, Hill HF. Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. *Pain*. 1991; 46(3):265–9.

Malik 1997: Malik IA, Moid I, Haq S, Sabih M. A double-blind, controlled, randomized trial to evaluate the role of tetrachlorodecaoxide in the management of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997; 14(2):82–7.

Masucci 2005: 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. *Medical Oncology*. 2005; 22(3):247–56.

Papila 2003: Papila C, Papila I, Yanardag H, Cansiz H, Cagatay P. The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as a mouthwash in patients with chemotherapy-induced oral mucositis. *International Review of Allergology and Clinical Immunology*. 2003; 9:1.

Pillitteri 1998: Pillitteri LC, Clark RE. Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. *Bone Marrow Transplantation*. 1998; 22 (5):495–8.

Porta 1994: Porta C, Moroni M, Nastasi G. Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *American Journal of Clinical Oncology*. 1994;.17(3):246–7.

Schedler 1994: Schedler MGJ, Bost P, Federspil P, Pautler M, Schatzle W. Treatment of radiogenic mucositis in patients with head and neck tumors with polyvalent intramuscular immunoglobulin [Die behandlung der strahleninduzierten mukositis bei kopf-/halstumoren mit intramuskular verabreichtem polyvalentem immunoglobulin]. *Tumordiagnostik und Therapie*. 1994; 15:184–91.

Schubert 1987: Schubert MM, Newton RE. The use of benzydamine HCl for the management of cancer therapy-induced mucositis: preliminary report of a multicentre study. *International Journal of Tissue Reaction*. 1987;IX(2):99–103.

Syrjala 1992: Syrjala KL, Cummings C, Donaldson GW. Hypnosis or cognitive behavioral training for the reduction of pain and nausea during cancer treatment: A controlled clinical trial. *Pain*. 1992; 48(2): 137–46.

Syrjala 1995: Syrjala KL, Donaldson GW, Davis MW, Kippes ME, Carr JE. Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain*. 1995; 63(2):189–98.

Valcarcel 2000: Valcarcel D, Sanz MA Jr, Sureda A, Sala M, Munoz L, Subira M, et al. Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplantation*. 2000; 29(9):783–7.

Wadleigh 1992: Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy- induced mucositis. The American Journal of Medicine. 1992; 92(5): 481–4.

Zucker 1998: Zucker TP, Flesche CW, Germing U, Schroter S, Willers R, Wolf HH, et al. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. Pain. 1998; 75(2-3):305–12

Anexo 2: Estrategia y artículos incluidos en el metanálisis Cochrane para el tratamiento de la mucositis.

Estrategia de búsqueda utilizada para el metanálisis

Los autores del metanálisis realizaron búsquedas electrónicas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Salud Oral y del Grupo Cochrane de Dolor, Apoyo y Cuidados Paliativos (Cochrane Oral Health Group y PaPaS) (hasta el 1 junio 2010), CENTRAL vía *The Cochrane Library* (hasta el número 2, 2010), MEDLINE vía OVID (1950 hasta el 1 junio 2010), EMBASE vía OVID (1980 hasta el 1 junio 2010), CINAHL vía EBSCO (1980 hasta el 1 junio 2010), CANCERLIT vía PubMed (1950 hasta el 1 junio 2010), OpenSIGLE (1980 hasta el 1 junio 2010) y en LILACS vía the Virtual Health Library (1980 hasta el 1 junio 2010). Se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos pertinentes y se estableció contacto con los autores de los ensayos elegibles para identificar los ensayos y obtener información adicional.

Artículos incluidos en el metanálisis

Baharvand 2010: Baharvand M, Sarrafi M, Alavi K, Jalali Moghaddam E. Efficacy of topical phenytoin on chemotherapy-induced oral mucositis; a pilot study. *Daru*. 2010; 18 (1):46–50.

Barber 2007: Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2007; 15 (4):427–40.

Chiara 2001: Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Gozza A, Pastrone I, Rosso M, et al. Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Anticancer Research*. 2001; 21 (5): 3707–10.

Coda 1997: Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*. 1997; 72 (3):333–46.

Cubukcu 2007: Cubucku CE, Sevenir B. Debridement could be a solution to promote healing of established mucositis in children. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2007; 8 (2):105–12.

Dodd 2000: Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2000; 90(1):39–47.

Dodd 2003: Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G. Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. *Cancer Investigation*. 2003; 21(1):21–33.

Ehrnrooth 2001: Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, Andersen J. Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncológica*. 2001; 40 (6):745–50.

El-Housseiny 2007: El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. The effectiveness of vitamin 'E' in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *The Journal of Pediatric Dentistry*. 2007; 31(3):167–70.

Genot-Klastersky 2008 Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Supportive Care in Cancer*. 2008; 16 (12):1381–7.

Hejna 2001: Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2001; 37 (16):1994–2002.

Hill 1990 Hill HF, Chapman CR, Kornell JA, Sullivan KM, Saeger LC, Benedetti C. Self-administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain*. 1990; 40(2): 121–9.

Hill 1991: Hill HF, Mackie AM, Coda BA, Iverson K, Chapman CR. Patient-controlled analgesic administration. A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses. *Cancer*. 1991; 67 (4):873–82.

Hill 1992: Hill HF, Coda BA, Mackie AM, Iverson K. Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine. *Pain*. 1992; 49(3): 301–10.

Kaushal 2001: Kaushal V, Verma K, Manocha S, Hooda HS, Das BP. Clinical evaluation of human placental extract (placentex) in radiation-induced oral mucositis. *International Journal of Tissue Reaction*. 2001; 23 (3):105–10.

Kim 1985: Kim JH, Chu F, Houde R. A clinical study of benzydamine for the treatment of radiotherapy-induced mucositis of the oropharynx. *International Journal of Tissue Reaction*. 1985;VII(3):215–8.

Kostrica 2002: Kostrica R, Rottenberg J, Kvech J, Betka J, Jablonicky P. Randomised, double-blind comparison of efficacy and tolerability of diclofenac mouthwash versus placebo in mucositis of oral cavity by radiotherapy. *Journal of Drug Assessment*. 2002; 5 (2):99–113.

Kuhn 2009: Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *Journal of Paediatric Hematological Oncology*. 2009; 31 (1):33–7.

Loprinzi 1997: Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J, Sloan J, Steen PD, Michalak JC, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15 (3):1235–8.

Mackie 1991: Mackie AM, Coda BC, Hill HF. Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. *Pain*. 1991; 46 (3):265–9.

Malik 1997: Malik IA, Moid I, Haq S, Sabih M. A double-blind, controlled, randomized trial to evaluate the role of tetrachlorodecaoxide in the management of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997; 14 (2):82–7.

Masucci 2005: 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. *Medical Oncology*. 2005; 22(3):247–56.

Papila 2003: Papila C, Papila I, Yanardag H, Cansiz H, Cagatay P. The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as a mouthwash in patients with chemotherapy-induced oral mucositis. *International Review of Allergology and Clinical Immunology*. 2003; 9: 1.

Pillitteri 1998: Pillitteri LC, Clark RE. Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. *Bone Marrow Transplantation*. 1998; 22 (5):495–8.

Pillitteri LC, Clark RE. Comparison of a patient controlled analgesia system with continuous infusion for administration of parenteral diamorphine for mucositis. *Bone Marrow Transplantation*. 1996; 17 (Suppl 1):S169.

Pillitteri LC, Clark RE. Comparison of patient-controlled analgesia with continuous diamorphine infusion for mucositis. *Bone Marrow Transplantation*. 1998; 21(1):S264.

Porta 1994: Porta C, Moroni M, Nastasi G. Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *American Journal of Clinical Oncology*. 1994; 17 (3): 246–7.

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.

Schedler 1994: Schedler MGJ, Bost P, Federspil P, Pautler M, Schatzle W. Treatment of radiogenic mucositis in patients with head and neck tumors with polyvalent intramuscular immunoglobulin [Die behandlung der strahleninduzierten mukositis bei kopf-/halstumoren mit intramuskular verabreichtem polyvalentem immunoglobulin]. *Tumordiagnostik und Therapie*. 1994; 15: 184–91.

Schubert 1987: Schubert MM, Newton RE. The use of benzydamine HCl for the management of cancer therapy-induced mucositis: preliminary report of a multicentre study. *International Journal of Tissue Reaction*. 1987; IX (2):99–103.

Syrjala 1992: Syrjala KL, Cummings C, Donaldson GW. Hypnosis or cognitive behavioral training for the reduction of pain and nausea during cancer treatment: A controlled clinical trial. *Pain*. 1992; 48(2): 137–46.

Syrjala 1995: Syrjala KL, Donaldson GW, Davis MW, Kippes ME, Carr JE. Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain*. 1995; 63(2):189–98.

Valcarcel 2000: Valcarcel D, Sanz MA Jr, Sureda A, Sala M, Munoz L, Subira M, et al. Mouth-washings with recombinant human granulocytemacrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebocontrolled study. *Bone Marrow Transplantation*. 2000; 29(9):783–7.

Wadleigh 1992: Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *The American Journal of Medicine*. 1992; 92(5): 481–4.

Zucker 1998: Zucker TP, Flesche CW, Germing U, Schroter S, Willers R, Wolf HH, et al. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain*. 1998; 75(2-3):305–12.

Anexo 3: Cuaderno de recogida de datos e instrumentos de evaluación

ESTUDIO FASE III, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO DE TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL CON COCIMIENTO DE LLANTÉN VS CLORHEXIDINA AL 0,12% VS DISOLUCIÓN ACUOSA DE BICARBONATO AL 5% EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA.

PACIENTE N^o:

<p>CENTRO DE INCLUSIÓN:</p> <p>INVESTIGADOR RANDOMIZADOR:</p> <p>FECHA:</p>
<p>PACIENTE N°:</p>

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajime@hotmail.com



MUCOSITIS/01/04	Iniciales Paciente: <table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>				Núm. Paciente: <table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>												
<p><u>Criterios Inclusión</u> <i>(Todo debe ser SI)</i></p>																	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente diagnosticado de tumor sólido en tratamiento con quimioterapia activa 2. Pacientes mayores de 18 años 3. Sujetos de ambos sexos y cualquier raza 4. Presentar mucositis de Grado II o III 5. Firma del consentimiento informado 	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50px;">SI</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </tbody> </table>	SI	NO														
SI	NO																
<p><u>Criterios Exclusión</u> <i>(Todo debe ser NO)</i></p>																	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Realizar tratamiento de radioterapia cabeza y cuello 2. Pacientes con patología hematológica 3. Estar actualmente con tratamiento para la mucositis que no sean las medidas higiénico bucales protocolizadas 4. Que su situación física, psíquica y emocional le incapaciten para seguir correctamente las instrucciones del protocolo 5. Estar recibiendo factores de crecimiento 6. Estar recibiendo tratamiento antibiótico, antivirico o antifúngico 7. Estar con tratamiento activo de Erbitux®, Iressa®, Tarceva® 8. Haber participado en ensayo clínico de productos para el tratamiento de la mucositis en las 4 últimas semanas 	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50px;">SI</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </tbody> </table>	SI	NO														
SI	NO																
<p><u>Criterios Retirada</u> <i>(Fecha: _____)</i></p>																	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Petición de retirada por parte del paciente 2. Progresión de la mucositis a Grado IV 3. Inicio de tratamiento con factores de crecimiento, antibióticos, antiviricos o antifúngicos 	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50px;">SI</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </tbody> </table>	SI	NO														
SI	NO																

ESQUEMA DE ACTIVIDADES

CRD	BASAL	DIARIAMENTE	AL 7º DIA	AL 14º DIA	REMISIÓN
Hª C. Datos Generales	X				
Exploración Bucal (Escala de la OMS)	X	X	X	X	X
Monitorización del dolor (EVA)	X	X	X	X	X
Valoración Hematológica	X		X	X	X
Cuestionario de Calidad de Vida	X			X	X

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com



DATOS GENERALES

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com



MUCOSITIS/01/04	Iniciales Paciente: <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table>					Núm. Paciente: <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table>				

Anamnesis:

EDAD: _____ años FECHA NACIMIENTO: ____/____/____
 SEXO HOMBRE MUJER
 RAZA: _____
 DIAGNÓSTICO: _____
 FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____
 FECHA EN QUE CUMPLE CRITERIOS DE INCLUSION: _____
 FECHA DE RANDOMIZACIÓN: _____
 PORTADOR DE PRÓTESIS DENTAL: | 0 | No portador | 1 | Prótesis fija | 2 | Prótesis móvil
 CUIDADOS DE LA BOCA HABITUALES: _____

Tratamiento

FECHA ADMINISTRACIÓN (Nº CICLO): _____
 CICLO _____

FÁRMACO	DOSIS	VIA
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

TRATAMIENTO CONCOMITANTE

FÁRMACO	DOSIS	VIA	FÁRMACO	DOSIS	VIA
1.			7.		
2.			8.		
3.			9.		
4.			10.		
5.			11.		
6.			12.		

**CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA
EORTC QLQ- C30**

- BASAL-

Fecha: _____

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com



RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com



MUCOSITIS/01/04	Iniciales Paciente: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>				Núm. Paciente: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>				

Grados de toxicidad oral por citostáticos (OMS):

Grado 0	Ninguna alteración
Grado 1	Eritema. Indolora.
Grado 2	Eritema y úlceras dolorosas; se pueden ingerir sólidos
Grado 3	Úlceras muy dolorosas; se puede ingerir dieta líquida
Grado 4	Imposibilidad de deglutir como consecuencia de la extensión de las úlceras extremadamente dolorosa.

	Peso	Neutros	Eritema	Aftas	Ingesta	G. Dolor	Mucositis
Basal:							
Día 1:							
Día 2:							
Día 3:							
Día 4:							
Día 5:							
Día 6:							
Día 7:							
Día 8:							
Día 9:							
Día 10:							
Día 11:							
Día 12:							
Día 13:							
Día 14:							

Peso

Expresado en Kg.

Nivel neutrófilos

Expresado en $\times 10^9/L$

Eritema

0- 0 1- Sí

Aftas

0- NO 1- Sí

Ingesta






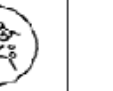


0- NO 1- Líquidos 2- Sólidos

Dolor

Valor numérico según escala del dolor

Grado Mucositis

0- 0 1- I 2- II 3- III 4- IV

0 Ningún dolor	1	2 Dolor ligero	3	4 Dolor moderado	5	6 Dolor severo	7	8 Dolor muy severo	9	10 El peor dolor posible
										
0	2	4	6	8	10					

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com

**CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA
EORTC QLQ- C30**

- POST-

Fecha: _____

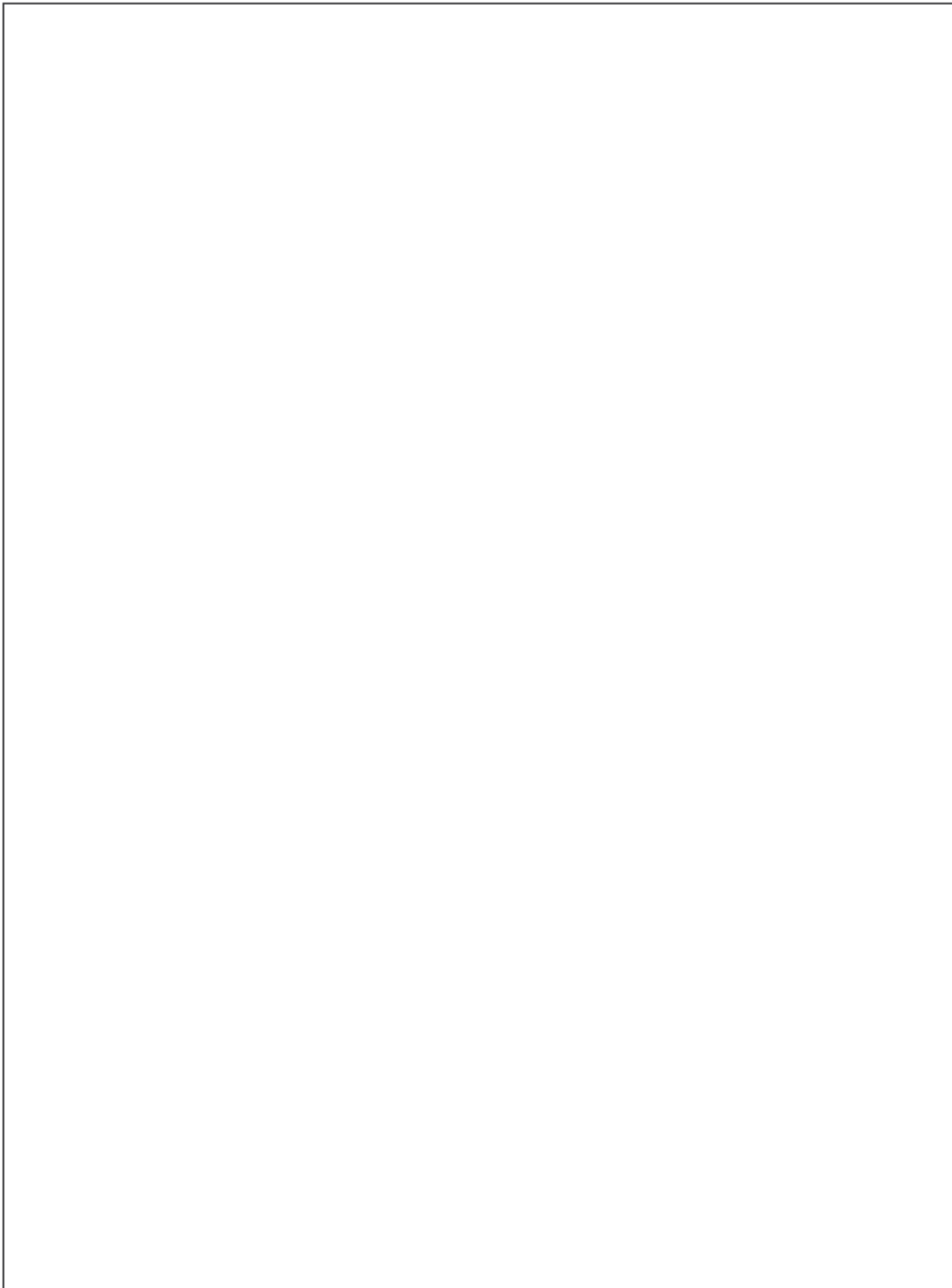
PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaima@hotmail.com



COMENTARIOS GENERALES

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com





PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com



Anexo 4: Diario del Paciente

ESTUDIO FASE III, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO DE TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL CON
COCIMIENTO DE LLANTÉN VS CLORHEXIDINA AL 0,12% VS DISOLUCIÓN ACUOSA DE BICARBONATO AL
5% EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

1

DIARIO DE CUIDADOS BUCALES



PACIENTE Nº:

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com

Contacto:

Dispone de un teléfono de contacto _____ para consultar cualquier duda, problema o efecto no deseado entre las _____

La persona de contacto será: _____

Cada día recibirá la llamada de su enfermera referente para el seguimiento de la mucositis, valorar el dolor y su evolución.

No debe tomar cualquier otro fármaco, producto o analgésico sin previa consulta con su enfermera referente.

Cuando no presente llagas debe volver al hospital para control, junto con los envases de enjuague y este diario completado

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabreraiaime@hotmail.com

INSTRUCCIONES:

Está usted participando en un ensayo clínico para el tratamiento de la **mucositis**.

Encontrará 2 envases de enjuague diferentes: **envase 1 y envase 2**.

Conservación:

Debe conservar ambos envases en el **frigorífico** de casa. No debe mantenerlos a temperatura ambiente.

Administración:

Cogerá **8 ml** del enjuague **envase 1** y realizará enjuagues durante **5 minutos**, sin tragar (con las jeringas proporcionadas)















Pasados **15 minutos**, repetirá la maniobra con el enjuague **envase 2** cogerá **8 ml** y realizará enjuague durante **5 minutos**, sin tragar.

Se repetirán los enjuagues cada 6 horas (cuatro veces al día), siempre como mínimo después de las comidas, iiy siempre aunque no coma!!!







PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com







MARQUE CON UNA "X" DENTRO DE LA ZONA GRIS DONDE CORRESPONDA. (EJEMPLO)

DÍA 1: 03.03.06											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ	X				NO					
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos		X								
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ	X				NO					
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	X	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 		Dolor severo 		Dolor muy severo 		Dolor insoportable 		
¿Tomó algún calmante?	SÍ					NO		X			
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







DÍA 1:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ					NO					
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ					NO					
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 		Dolor severo 		Dolor muy severo 		Dolor insoportable 		
¿Tomó algún calmante?	SÍ					NO					
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com

DÍA 2:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ			NO							
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ			NO							
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 		Dolor muy severo 		Dolor insoportable 			
¿Tomó algún calmante?	SÍ			NO							
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







DÍA 3:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ			NO							
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ			NO							
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 		Dolor muy severo 		Dolor insoportable 			
¿Tomó algún calmante?	SÍ			NO							
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com

DÍA 4:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







DÍA 5:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com

DÍA 6:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 		Dolor severo 		Dolor muy severo 		Dolor insoportable 		
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







DÍA 7:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 		Dolor severo 		Dolor muy severo 		Dolor insoportable 		
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabreraajime@hotmail.com

DÍA 8:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







DÍA 9:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajime@hotmail.com

DÍA 10:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											







DÍA 11:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ								NO		
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ								NO		
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ								NO		
¿Cuál?											
¿Cuántos?											

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabreraiaime@hotmail.com

DÍA 12:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ				NO						
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ				NO						
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ				NO						
¿Cuál?											
¿Cuántos?											

DÍA 13:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ				NO						
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ				NO						
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 	Dolor severo 	Dolor muy severo 	Dolor insoportable 					
¿Tomó algún calmante?	SÍ				NO						
¿Cuál?											
¿Cuántos?											

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrera@ajime@hotmail.com

DÍA 14:											
¿Tiene llagas en la boca?	SÍ			NO							
¿Qué es lo que puede usted comer?	Sólidos										
	Líquidos										
	De todo										
¿Tiene dolor?	SÍ			NO							
¿Cuánto le duele?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nada 	Dolor leve 	Dolor moderado 		Dolor severo 		Dolor muy severo 		Dolor insoportable 		
¿Tomó algún calmante?	SÍ			NO							
¿Cuál?											
¿Cuántos?											

Observaciones que nos quiera usted hacer:

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaim@hotmail.com

**CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA
EORTC QLQ- C30**

-BASAL-

Fecha: _____

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com

**CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA
EORTC QLQ- C30**

-POST-

Fecha: _____

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com

**Gracias por participar en el ensayo clínico para el
cuidado de su boca**

**Recuerde retornar la documentación y realizar su control con
la enfermera de referencia**

PROMOTOR: SANDRA CABRERA
scabrerajaime@hotmail.com

Anexo 5. Aprobación del protocolo por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y AEMPS

 **Germans Trias i Pujol**
Hospital

 Institut Català
de la Salut

DICTAMEN DEL COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Dra. MARIA VILLAGRASA SERRANO, Secretaria del Comitè Ètic de Investigació Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado la propuesta del promotor Institut Català d'Oncologia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol para que se realice el ensayo clínico, código de protocolo del promotor **MUCOSITIS/01/2004**, Nº EudraCT 2005-000689-38, versión 3.0: 15/03/2005, titulado "**Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego de tratamiento de la mucositis oral con cocimiento de llantén versus clorhexidina al 0,12% versus disolución acuosa de bicarbonato al 5% en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia.**"

y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el **consentimiento informado**, incluyendo la hoja de información para los sujetos **versión/fecha 3.0: 15/03/2005**, y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respecto a los postulados éticos.

Por tanto, este CEIC como comité de referencia, habiendo tenido en cuenta los dictámenes de los demás CEICs implicados, **ACEPTA** que dicho ensayo clínico sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Institut Català d'Oncologia - Hospital Germans Trias i Pujol con la Sra. Sandra Cabrera-Jaime como Investigador Principal
Institut Català d'Oncologia - Duran i Reynals con la Sra. Paz Fernández Ortega como Investigador Principal

Lo que firmo en Badalona, a 8 de abril de 2005,



Fdo.: Dra. M. Villagrasa Serrano
Secretaria del Comitè Ètic de Investigació Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol


Comitè Ètic d'Investigació Clínica

Nº REF: AC-05-017



DICTAMEN FINAL MODIFICACIÓN A PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

TÍTULO: "Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego de tratamiento de la mucositis oral con cocimiento de llantén versus clorhexidina al 0,12% versus disolución acuosa de bicarbonato al 5% en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia." (Versión 4.0: 29/09/2007)		
PROMOTOR: Institut Català d'Oncologia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	CÓDIGO: MUCOSITIS/01/2004	EudraCT: 2005-000689-38

Dra. MARIA VILLAGRASA SERRANO, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado, en la sesión del día 9 de noviembre de 2007, la Modificación relevante nº 1 por ampliación de centros, versión 4 de fecha 29/09/2007 correspondiente al protocolo de ensayo clínico de referencia

Que este CEIC como comité de referencia, habiendo tenido en cuenta los dictámenes de los demás CEICs implicados, ACEPTA la inclusión de los siguientes centros con los investigadores principales que se relacionan a continuación:

	Centro	Investigador Principal
1	Fundació Hospital de l'Esperit Sant de Sta. Coloma de Gramanet	Sra. Yolanda Luna del Poza

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente (Real Decreto 223/2004) para que la decisión del citado CEIC sea válida.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente

Dra. Anna Lucas Martín. Dirección Médica

Vicepresidente

Dr. Joan Costa i Pagès. Farmacología Clínica

Secretaria

Dra. Maria Villagrasa Serrano. Aparato Digestivo

Vocales

Sra. R. Albertí Battle. Enfermería

Dr. S. Altimir Losada. Geriatria

Dra. C. Balañá Quintero. I.C.O.

Dra. P. Giner Boya. Farmacia

Sra. I. Jiménez López. U.A.U.

Dra. A. López Andrés. Farmacología Clínica

Dra. E. Montané Esteva. Farmacología Clínica

Dr. A. Palomo Nicolau. Psiquiatria. Centres Assistencials Dr. Emili Mira

Dr. J. Peláez de Loño. Inspección Farmacéutica. Área 6

Dra. C. Ramo Tello. Neurología

Dr. R. Romero González. Nefrología

Dr. J. Romeu Fontanillas. Medicina Interna

Dr. M. Soler Obradors. Medicina Intensiva

Sr. A. Vitoria Gómez. Jurista (Área Centro)

Lo que firmo en Badalona, a 9 de noviembre de 2007

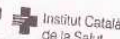
Fdo.: Dra. M. Villagrasa Serrano

Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



Germans Trias i Pujol
Hospital



Institut Català
de la Salut

Comité Etico de Investigación Clínica



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Fecha: 19/05/2005

Referencia: MUH/CLIN

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2005-000689-38

DESTINATARIO: Institut Catalá d'Oncologia
Servicio de Oncología Médica. Hospital Germans Trias
Ctra. Del Canyet, s/n
08916 Badalona (Barcelona)
España

Vista la solicitud formulada por Institut Catalá d'Oncologia para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2005-000689-38 titulado "Estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego de tratamiento de la mucositis oral con cocimiento de llantén vs clorhexidina al 0,12%, vs disolución acuosa de bicarbonato al 5% en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia", código de protocolo del promotor MUCOSITIS/01/2004, cuyo promotor es Institut Catalá d'Oncologia se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 28/02/2005 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 23 del Real Decreto 223/2004.

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO
Agencia española
de medicamentos y
productos sanitarios

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2005-000689-38,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante la Directora de la Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.



Anexo 6: Hoja de Consentimiento Informado y Autorización

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (MUCOSITIS/01/Versión 4.0)

ESTUDIO FASE III, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO DE TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL CON COCIMIENTO DE LLANTÉN VS CLORHEXIDINA AL 0,12% VS DISOLUCIÓN ACUOSA DE BICARBONATO SÓDICO AL 5% EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

En el momento actual, el tratamiento de las llagas o lesiones bucales provocadas por la quimioterapia se basa en cuidados higiénicos y de confort para disminuir las molestias provocadas. Son pocos los productos de comprobada efectividad, aunque algunos de ellos son utilizados para prevenir su aparición y disminuir las molestias o evitar la sobreinfección por microorganismos de nuestra boca, gracias a sus efectos cicatrizantes, astringentes, antimicrobianos y antivíricos.

Procedimiento: El tratamiento consiste en la administración, durante un máximo de 14 días, de una de las combinaciones de enjuagues bucales en estudio, clorhexidina 0,12% o cocimiento de llantén, con bicarbonato (enjuague que hago habitualmente) de manera tópica, para tratar mis llagas bucales, los cuales forman parte del protocolo actual de la Institución; para probar cual es más eficaz para el tratamiento de mis llagas bucales. Previamente se me realizará un control analítico, así como una exploración física de la cavidad bucal, para verificar unas condiciones óptimas para recibir dicho tratamiento.

Durante el tratamiento ni yo ni el profesional que me atiende sabremos que tratamiento de enjuagues estoy realizando. El tratamiento me será dispensado al azar, por un procedimiento de sorteo.

Durante el tratamiento se me realizarán controles analíticos y de peso, el primer día que acudo por llagas, así como a la 1ª y 2ª semana del tratamiento y a la curación de las llagas. También recibiré diariamente la llamada de la enfermera que controla la evolución de las llagas y dolor. El primer día y último día de estudio, cumplimentaré un cuestionario de calidad de vida.

El motivo que hace necesario dicho tratamiento es el presentar mucositis bucal tras haber recibido quimioterapia y que el equipo de salud que me atiende considere que sus potenciales beneficios pueden ser superiores a sus inconvenientes.

Mi participación es voluntaria, y aun después de haber aceptado, podré retirarme si lo deseo en cualquier momento, sin tener que explicar mis motivos. Aunque no acepte en participar en el ensayo o lo abandone, se me seguirá aplicando el tratamiento que los profesionales que me atienden consideren más adecuados en mi caso.

Riesgos: Los riesgos son mínimos dado que los enjuagues se utilizan de manera protocolizada en la institución (disolución acuosa de bicarbonato, clorhexidina 0,12% y cocimiento de llantén) y no se han detectado casos de sensibilidad, alergia ni otros efectos desagradables durante su uso tradicional en ésta. Asimismo todos ellos se tratan de compuestos naturales o comercializados.

Alternativas: En caso de no participar en el estudio recibiré el tratamiento protocolizado por el centro: bicarbonato + clorhexidina (ICO-DIR) y (FHES) / bicarbonato + cocimiento de llantén (ICO-BDN)

Confidencialidad: Todos mis datos serán tratados de forma confidencial y no aparecerá ningún dato que permita identificarme en ningún documento del estudio, ni en ningún informe sobre el mismo o publicación de los resultados.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. (MUCOSITIS/01/Versión 4.0)

Yo,.....

DECLARO que he comprendido la información oral y escrita que se me ha facilitado sobre el ensayo de tratamiento de la llagas bucales; que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y por ello doy libremente mi **CONSENTIMIENTO**, a participar en el ***ESTUDIO FASE III, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO DE TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL CON COCIMIENTO DE LLANTÉN VS CLORHEXIDINA AL 0,12% VS DISOLUCIÓN ACUOSA DE BICARBONATO SÓDICO AL 5% EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA.***

Firma del Paciente

Firma de Enfermera /Médico

Fecha del Consentimiento

Fecha del Consentimiento

HOJA DE RETIRADA VOLUNTARIA DEL PACIENTE (MUCOSITIS/01/Versión 4.0)

ESTUDIO FASE III, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO DE TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL CON COCIMIENTO DE LLANTÉN VS CLORHEXIDINA AL 0,12% VS DISOLUCIÓN ACUOSA DE BICARBONATO SÓDICO AL 5% EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

Yo,.....

DECLARO la voluntariedad de finalizar mi participación en dicho ensayo clínico por motivos personales.

Firma del Paciente

Firma de Enfermera /Médico

Fecha de la Retirada

Fecha de la Retirada

Anexo 7. Representaciones gráficas y tablas de normalidad de las variables secundarias

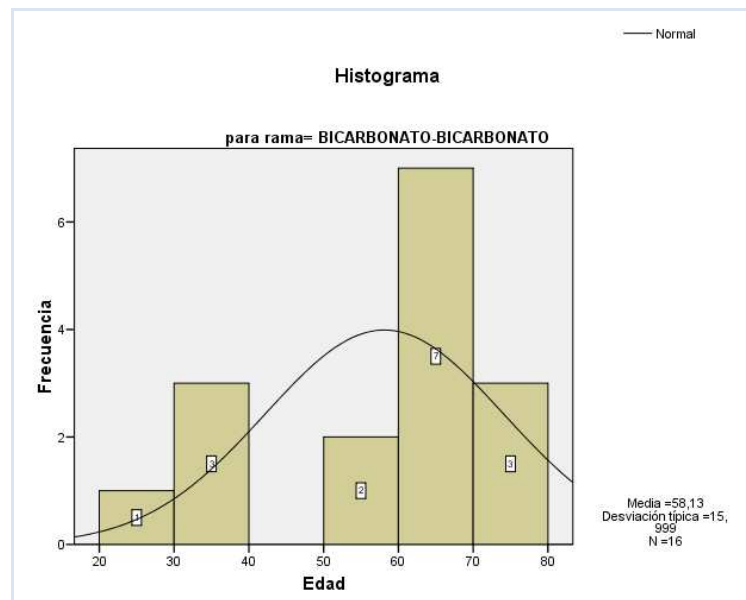
EDAD

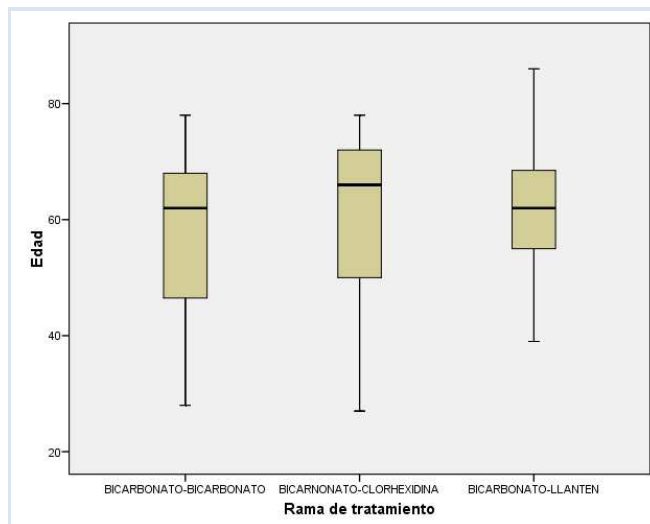
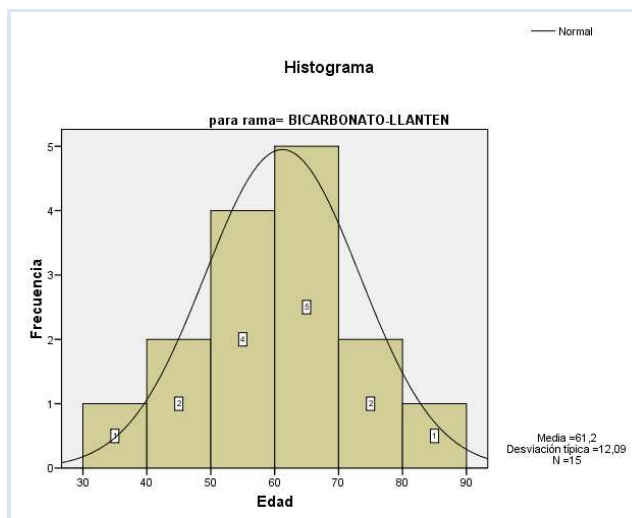
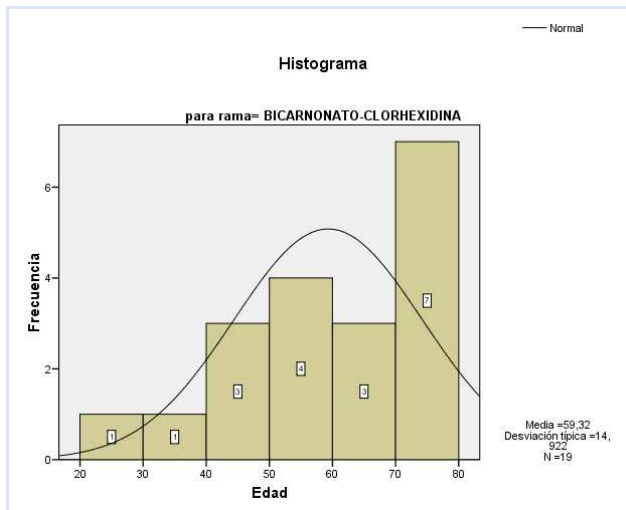
Pruebas de normalidad

Rama de tratamiento		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	BICARBONATO- BICARBONATO	,222	16	,034	,866	16	,023
	BICARNONATO- CLORHEXIDINA	,199	19	,046	,887	19	,028
	BICARBONATO-LLANTEN	,104	15	,200(*)	,982	15	,980

* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors



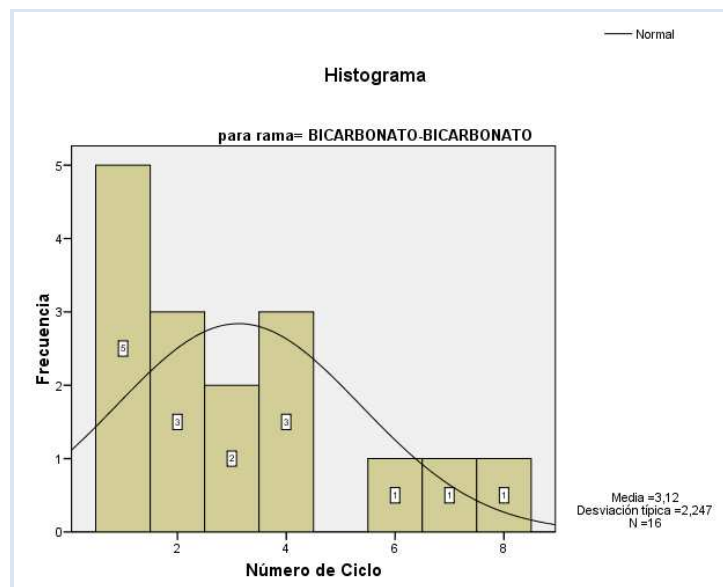


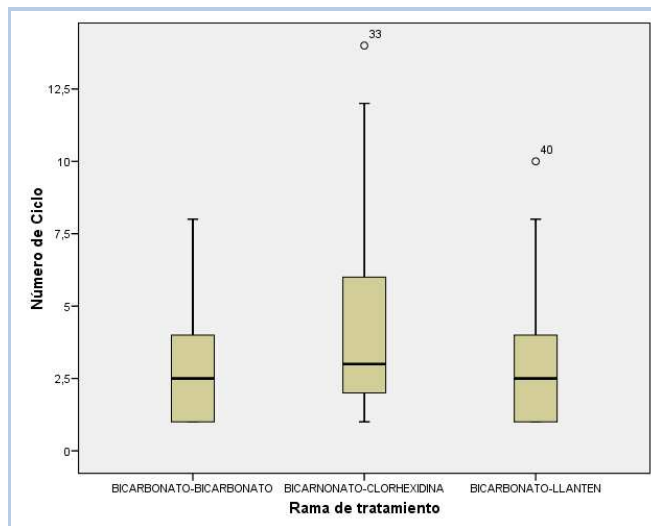
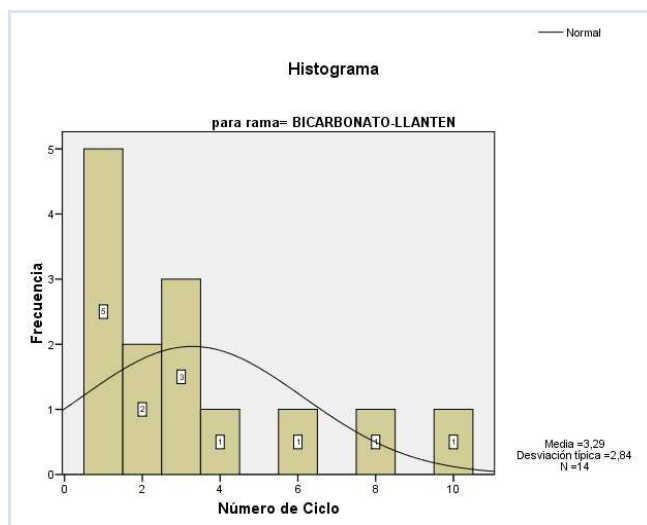
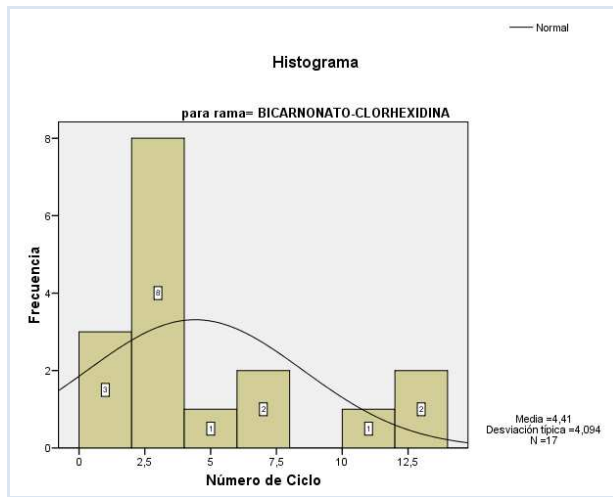
NÚMERO DE CICLOS

Pruebas de normalidad

Rama de tratamiento		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Número de Ciclo	BICARBONATO-BICARBONATO	,192	16	,119	,860	16	,019
	BICARNONATO-CLORHEXIDINA	,282	17	,001	,766	17	,001
	BICARBONATO-LLANTEN	,254	14	,015	,801	14	,005

a Corrección de la significación de Lilliefors



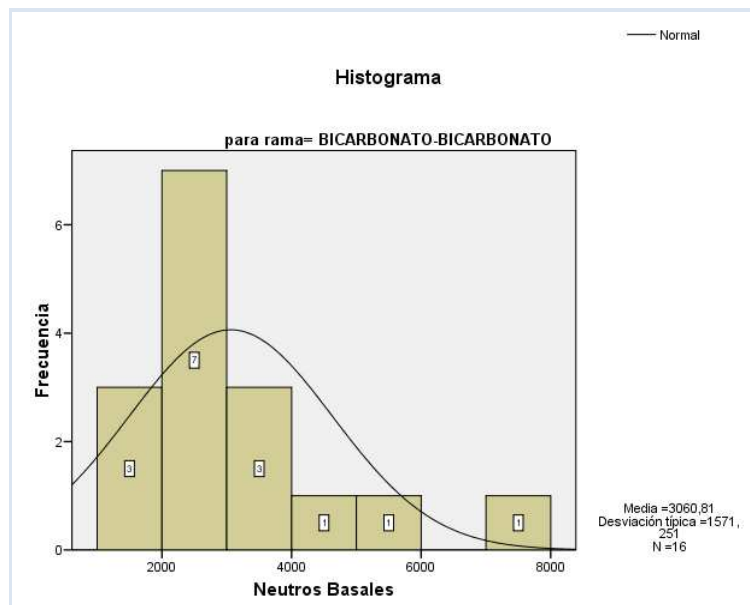


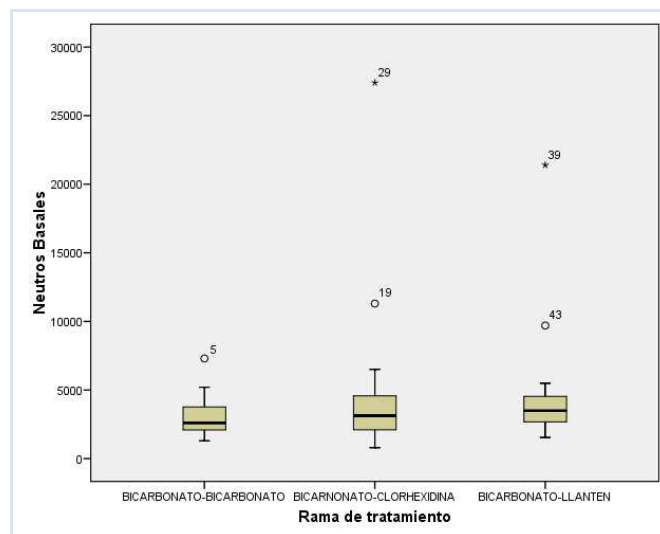
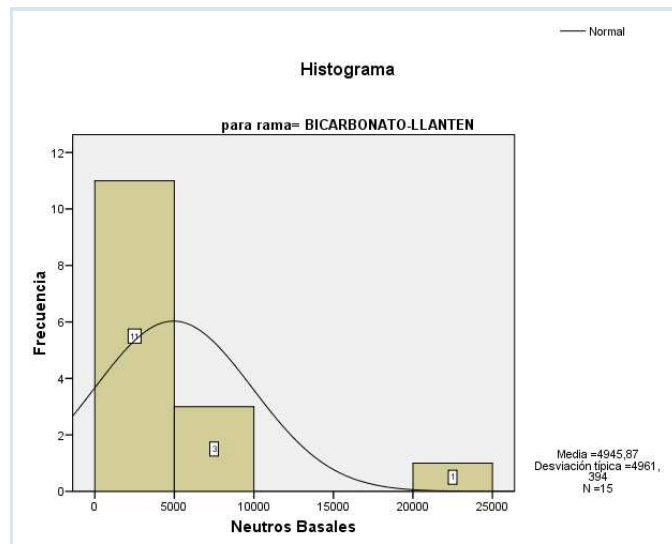
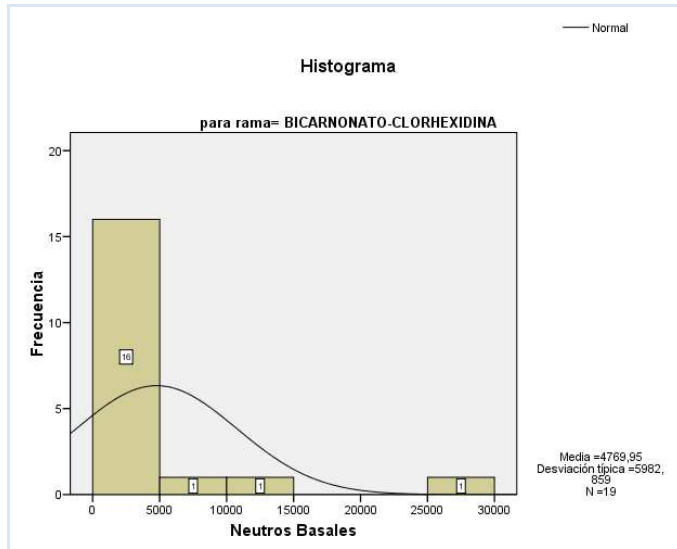
NEUTROS BASALES

Pruebas de normalidad

Rama de tratamiento		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Neutros Basales	BICARBONATO-BICARBONATO	,216	16	,045	,874	16	,032
	BICARNONATO-CLORHEXIDINA	,330	19	,000	,569	19	,000
	BICARBONATO-LLANTEN	,323	15	,000	,601	15	,000

a Corrección de la significación de Lilliefors





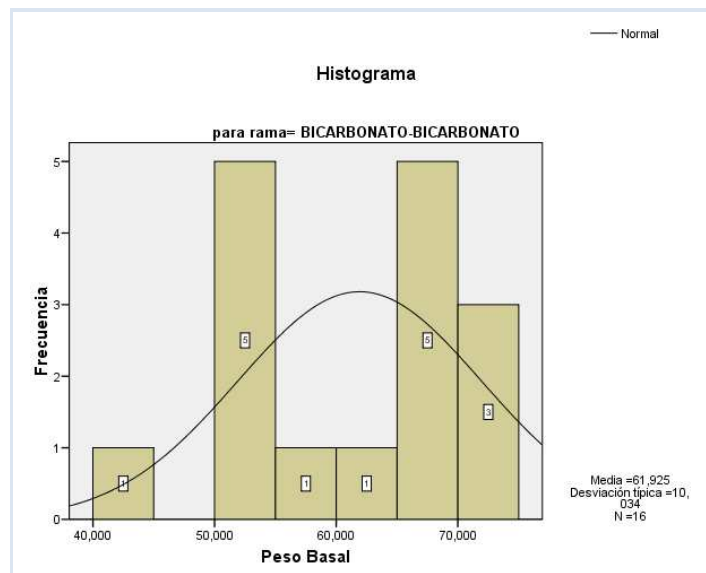
PESO BASAL

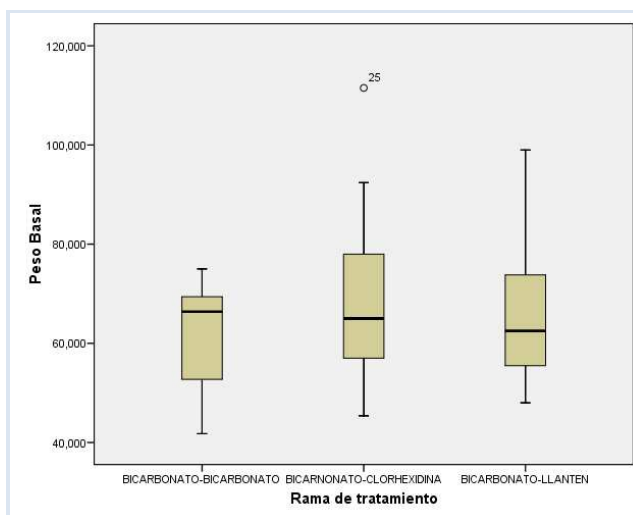
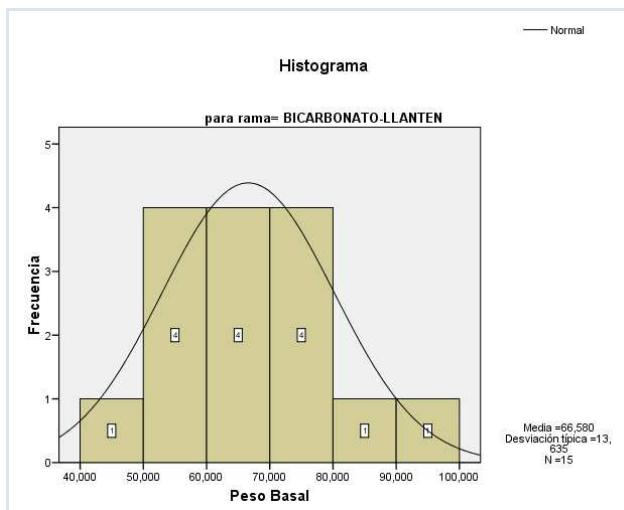
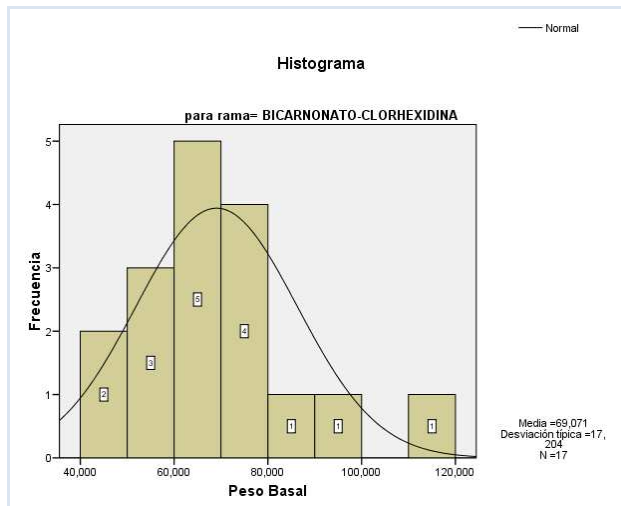
Pruebas de normalidad

Rama de tratamiento		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Peso Basal	BICARBONATO-BICARBONATO	,253	16	,007	,886	16	,049
	BICARNONATO-CLORHEXIDINA	,159	17	,200 [*]	,939	17	,309
	BICARBONATO-LLANTEN	,151	15	,200 [*]	,942	15	,408

* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors





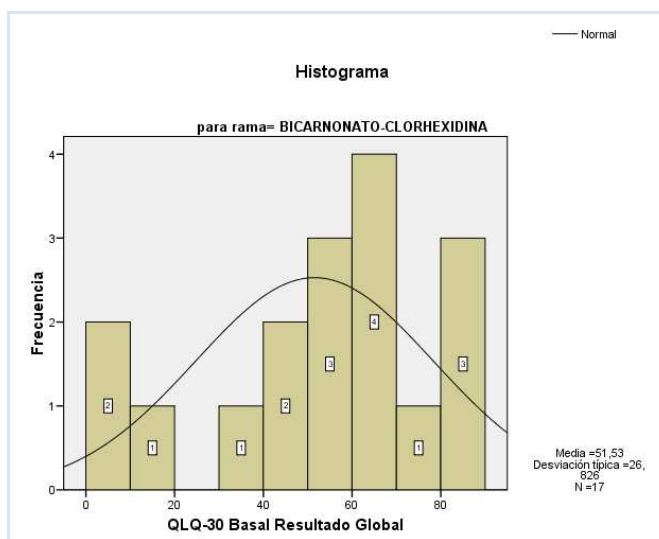
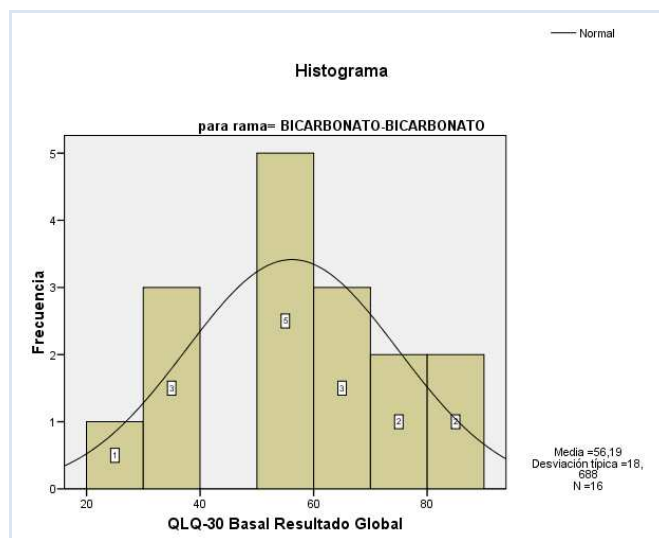
CALIDAD DE VIDA BASAL

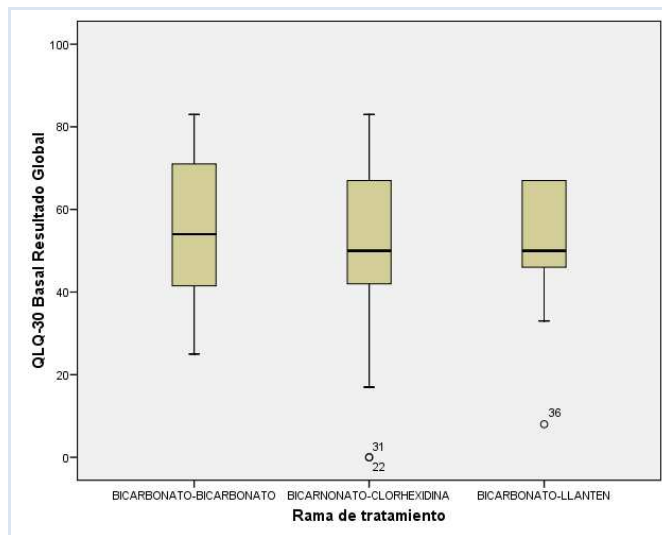
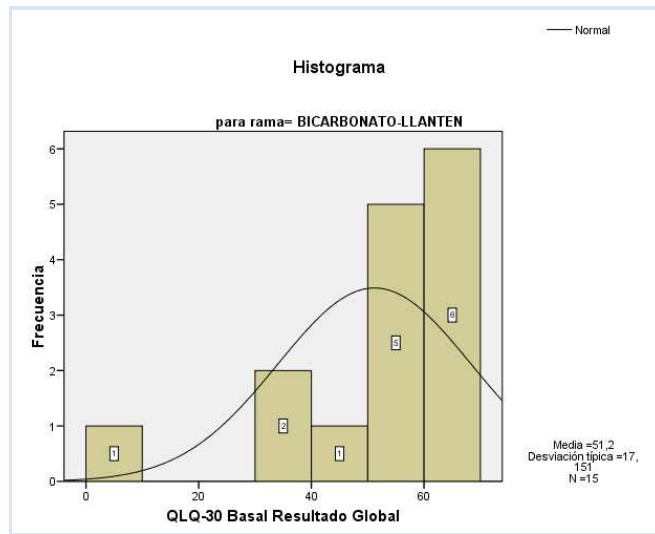
Pruebas de normalidad

Rama de tratamiento		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
QLQ-30 Basal Resultado Global	BICARBONATO- BICARBONATO	,156	16	,200(*)	,931	16	,254
	BICARNONATO- CLORHEXIDINA	,189	17	,110	,902	17	,074
	BICARBONATO- LLANTEN	,222	15	,046	,834	15	,010

* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors





Anexo 8. Tabla de estadísticos descriptivos de la evolución del dolor

Estadísticos descriptivos

	Rama de tratamiento	Media	Desv. típ.	N
Grado de Dolor basal	BICARBONATO- BICARBONATO	4,88	2,655	16
	BICARBONATO- CLORHEXIDINA	3,06	2,182	18
	BICARBONATO-LLANTEN	4,33	2,820	15
	Total	4,04	2,614	49
Grado de Dolor a día 1 de tto	BICARBONATO- BICARBONATO	4,13	2,217	16
	BICARBONATO- CLORHEXIDINA	2,39	1,883	18
	BICARBONATO-LLANTEN	3,87	2,295	15
	Total	3,41	2,226	49
Grado de Dolor a día 2 de tto	BICARBONATO- BICARBONATO	3,63	2,094	16
	BICARBONATO- CLORHEXIDINA	2,28	1,904	18
	BICARBONATO-LLANTEN	3,00	2,299	15
	Total	2,94	2,125	49
Grado de Dolor a día 3 de tto	BICARBONATO- BICARBONATO	2,81	2,287	16
	BICARBONATO- CLORHEXIDINA	1,89	1,676	18
	BICARBONATO-LLANTEN	2,80	1,971	15
	Total	2,47	1,991	49
Grado de Dolor a día 4 de tto	BICARBONATO- BICARBONATO	2,25	2,295	16
	BICARBONATO- CLORHEXIDINA	1,61	1,577	18
	BICARBONATO-LLANTEN	2,60	2,063	15
	Total	2,12	1,986	49
Grado de Dolor a día 5 de tto	BICARBONATO- BICARBONATO	1,75	2,324	16
	BICARBONATO- CLORHEXIDINA	1,33	1,534	18
	BICARBONATO-LLANTEN	2,40	2,197	15
	Total	1,80	2,031	49
Grado de Dolor a día 6 de tto	BICARBONATO- BICARBONATO	1,69	2,442	16

Grado de Dolor a día 7 de tto	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	1,39	1,539	18
	BICARBONATO-LLANTEN	2,00	1,927	15
	Total	1,67	1,962	49
	BICARBONATO-BICARBONATO	1,38	2,247	16
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	1,17	1,505	18
Grado de Dolor a día 8 de tto	BICARBONATO-LLANTEN	1,93	2,282	15
	Total	1,47	2,001	49
	BICARBONATO-BICARBONATO	1,19	2,198	16
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	1,11	1,641	18
	BICARBONATO-LLANTEN	1,60	2,354	15
Grado de Dolor a día 9 de tto	Total	1,29	2,031	49
	BICARBONATO-BICARBONATO	1,31	2,243	16
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,78	1,555	18
	BICARBONATO-LLANTEN	1,47	2,232	15
	Total	1,16	1,993	49
Grado de Dolor a día 10 de tto	BICARBONATO-BICARBONATO	1,38	2,156	16
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,50	1,249	18
	BICARBONATO-LLANTEN	1,13	1,807	15
	Total	,98	1,762	49
	BICARBONATO-BICARBONATO	1,19	2,228	16
Grado de Dolor a día 11 de tto	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,50	1,249	18
	BICARBONATO-LLANTEN	1,13	1,727	15
	Total	,92	1,754	49
	BICARBONATO-BICARBONATO	,94	1,692	16
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,44	1,042	18
Grado de Dolor a día 12 de tto	BICARBONATO-LLANTEN	,93	1,792	15
	Total	,76	1,507	49

Grado de Dolor a día 13 de tto	BICARBONATO-BICARBONATO	1,00	1,897	16
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,39	,979	18
	BICARBONATO-LLANTEN	,93	1,792	15
	Total	,76	1,575	49
Grado de Dolor a día 14 de tto	BICARBONATO-BICARBONATO	1,00	1,897	16
	BICARBONATO-CLORHEXIDINA	,28	,752	18
	BICARBONATO-LLANTEN	,93	1,792	15
	Total	,71	1,541	49

