



**Mucositis oral y su relación con la quimioterapia: Revisión tipo Scoping Review**

**Jenny Andrea Peñaranda Garcia 13272023798**

**Roberto Echeverry Diaz 13272023537**

**Universidad Antonio Nariño**

Programa Periodoncia

Facultad de odontología

Bogotá, Colombia

2022

**Mucositis oral y su relación con la quimioterapia: Revisión tipo Scoping Review**

**Jenny Andrea Peñaranda Garcia**

**Roberto Echeverry Diaz**

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Periodoncista**

Esp. Cirugía y patología oral Luis Felipe Fonseca Ochoa

Esp. periodoncia Zulma Johanna Moreno Huertas

Ciencias Básicas Aplicada a la Clínica

Salud Oral

**Universidad Antonio Nariño**

Programa Periodoncia

Facultad de odontología

Bogotá, Colombia

2022

## **NOTA DE ACEPTACIÓN**

El trabajo de grado titulado: “Quimioterapia y sus implicaciones en la mucositis oral: Revisión tipo Scoping Review” elaborado por los estudiantes: Jenny Andrea peñaranda Garcia, Roberto Echeverry diaz, ha sido aprobado como requisito parcial para optar aprobado como requisito parcial para optar al título de especialista en periodoncia.

Firma del Tutor

Firma Jurado

Firma Jurado

# Contenido

Pág.

<b>Lista de figuras .....</b>	<b>6</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>7</b>
<b>Lista de gráficos.....</b>	<b>8</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>11</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>12</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Planteamiento del problema .....</b>	<b>15</b>
1.1 Pregunta de investigación.....	16
1.1.1 Pregunta del problema .....	16
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>17</b>
2.1. Objetivo general.....	17
2.2. Objetivos específicos.....	17
<b>3. Justificación .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Marco teórico .....</b>	<b>20</b>
4.1. Cáncer.....	20
4.1.1 Epidemiología del cáncer .....	20
4.1.2 Clasificación del cáncer .....	23
4.2. Terapias antineoplásicas.....	27
4.2.1 Quimioterapia .....	28
4.2.2 Tipos de medicamentos de quimioterapia .....	28
4.3. Mucosa oral.....	31
4.3.1 Estructura de la mucosa oral .....	31
4.3.2 Función de la mucosa oral .....	38
4.4 Mucositis oral.....	41

4.4.1 Patobiología .....	42
4.4.2 Prevalencia y factores de riesgo .....	44
4.4.3 Fisiopatología de la mucositis oral.....	45
4.4.5 Grados de la mucositis oral.....	49
4.4.6 Consideraciones clínicas .....	50
4.4.7 Prevención, tratamiento y manejo de la mucositis oral .....	52
4.4.8 El impacto de la mucositis.....	54
4.4.9 Calidad de Vida y aspecto psicológico de la paciente.....	54
<b>5. Metodología .....</b>	<b>57</b>
5.1. Tipo de estudio .....	57
5.2. Población.....	57
5.3. Muestra.....	57
5.4. Criterios de elegibilidad .....	57
5.5. Descripción del procedimiento .....	57
5.5.1. Etapa uno: Preguntas de investigación y objetivos de la revisión .....	57
5.5.2. Etapa dos: Identificación de estudios .....	58
5.5.3. Etapa tres: Selección de estudios .....	58
5.5.4. Etapa cuatro: Extracción de datos .....	59
5.5.5. Etapa cinco: Análisis, síntesis y difusión de resultados.....	59
5.7. Aspectos Éticos de la Investigación.....	59
<b>6. Resultados.....</b>	<b>60</b>
6.1 Selección de los artículos diagrama de flujo.....	60
6.2 Tipo de estudio y año de publicación .....	62
6.3 Muestra de estudio.....	64
6.4 Países donde se realizaron los estudios.....	66
6.5 Edades estudiadas.....	67
6.6 Objetivos de los estudios .....	68
6.7 Tipos de Cáncer presente en los estudios.....	70
6.8 Tipo de quimioterapia.....	71
6.9 Grado de mucositis .....	72
7.1 Tratamiento utilizado para la prevención de la mucositis oral .....	72
<b>7. Discusión .....</b>	<b>74</b>
<b>Limitaciones .....</b>	<b>79</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>80</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>82</b>

## Lista de figuras

Pág.

<b>Figuras 1.</b> Tasa de mortalidad ajustada por neoplasias en Colombia en el año 2014. ....	22
<b>Figuras 2.</b> Mucosa oral en su composición histológica.....	31
<b>Figuras 3.</b> Epitelio escamoso estratificado no queratinizado. ....	33
<b>Figuras 4.</b> Epitelio escamoso estratificado queratinizado. ....	33
<b>Figuras 5.</b> Las cuatro capas del epitelio oral: (1) estrato basal, (2) estrato espinoso, (3) estrato granuloso y (4) estrato córneo. ....	34
<b>Figuras 6.</b> Representa la diferencia en la cinética y el curso clínico típico de mucositis oral inducida por quimioterapia (CT) e inducida por radiación (RT). ....	43
<b>Figuras 7.</b> Fisiopatología de la mucositis oral que muestra fase I (0-2 días), fase II (2-3 días), fase III (2-10 días), fase IV (10-15 días) y fase V (15-21 días). ....	45
<b>Figuras 8.</b> Fases de la fisiopatología de la mucositis oral. ....	48
<b>Figuras 9.</b> Clasificaciones más comunes de la mucositis oral que representan los grados. Nota: NCI-CTCAE, Instituto Nacional del Cáncer - Criterios de terminología común para eventos adversos; RTOG, Grupo de Oncología de Radioterapia; y OMS, Organización Mundial de la Salud. ....	50
<b>Figuras 10.</b> Imágenes representativas de mucositis inducida por terapias quimioterapia. (a-b) ulceraciones aftosas inducidas por cetuximab, (c) eritema de la mucosa inducido por temsirolimus y (d) ulceraciones sangrado con trauma menor inducido por everolimus. ....	51
<b>Figuras 11.</b> Esquema de componentes Calidad de Vida. – OMS .....	55

## Lista de tablas

Pág.

<b>Tabla 1.</b> Epidemiología del cáncer por continentes en dos periodos analizados. ....	21
<b>Tabla 2.</b> Porcentaje de casos y tasa de mortalidad según continentes.....	22
<b>Tabla 3.</b> La clasificación TNM clínica y patológica de la octava edición para el cáncer de orofaringe mediado por VPH. ....	24
<b>Tabla 4.</b> Definición de la categoría T en la 8ª edición TNM para cáncer de cavidad oral, sarcoma de partes blandas de cabeza y cuello y carcinoma cutáneo de cabeza y cuello. ....	25
<b>Tabla 5.</b> La clasificación N de la octava edición para el cáncer de cabeza y cuello no relacionado con el virus y el agrupamiento por etapas para el cáncer de cabeza y cuello relacionado con el virus y el primario viral desconocido: ganglios cervicales.....	26
<b>Tabla 6.</b> Tipos de quimioterapia y su modo de acción.....	29
<b>Tabla 7.</b> Principales medicamentos utilizados para el tratamiento de la quimioterapia con sus especificaciones y campo de acción.....	30
<b>Tabla 8.</b> Productos utilizados para el tratamiento de la mucositis oral y sus propiedades.....	53
<b>Tabla 9.</b> Componentes psicoemocionales de la calidad de vida de los pacientes con tratamiento de quimioterapia. ....	55
<b>Tabla 10.</b> Características descriptivas de los estudios incluidos.....	65
<b>Tabla 11.</b> Relación entre el título de los artículos y los objetivos de los diferentes estudios.....	69
<b>Tabla 12.</b> Descripción de los protocolos de tratamientos realizados en los diferentes estudios. ....	73

## Lista de gráficos

Pág.

<b>Gráficas 1.</b> Diagrama adaptado a prisma de un Scoping Review (Liberati et al., 2009). .....	60
<b>Gráficas 2.</b> Distribución de los diferentes tipos de estudios relacionados con la mucositis asociada a pacientes con quimioterapia.....	62
<b>Gráficas 3.</b> Distribución en años de los artículos relacionados con la mucositis asociada a pacientes con quimioterapia. ....	63
<b>Gráficas 4.</b> Relación entre el tipo de estudio y años de publicación de los artículos relacionados con la mucositis asociada a pacientes con quimioterapia. ....	64
<b>Gráficas 5.</b> Representación cartográfica de países donde se han realizaron investigaciones sobre quimioterapia y mucositis oral.....	66
<b>Gráficas 6.</b> Distribución de los diferentes grupos etarios estudiados, los cuales varían desde el primer año hasta los 70 años. ....	67
<b>Gráficas 7.</b> Proporción de los objetivos que se tuvieron en cuenta en los diferentes estudios.....	68
<b>Gráficas 8.</b> Porcentaje de los diferentes tipos de cáncer presente en los estudios analizados.....	70
<b>Gráficas 9.</b> Proporción de la muestra entre las investigaciones que reportaron el tipo de quimioterapia utilizada en los diferentes estudios.....	71



## ***Dedicatoria.***

*Bien dijo Lao Tse que el agradecimiento es la memoria del corazón. Esta tesis tiene un significado importante en mi vida pues en ella se refleja y queda plasmado mucho sacrificio, dedicación y disciplina.*

*Reconocer es tan fundamental que la palabra se escribe igual al derecho y al revés. Por eso agradezco en primera medida a Dios por ser el eje de mi vida, a mi hijo Martin Echeverry Rodriguez, quien con su llegada en mi vida me ha llenado de motivos para cumplir un sueño más, gracias por ser ese motor que me impulsaba a diario con sacrificio y gallardía a no desfallecer antes las adversidades.*

*A toda mi familia, que con sus oraciones alimentaban mi fe, logrando en mí un mejor ser humano y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.*

*Finalmente quiero dedicar esta tesis a mis amigos y compañeros quienes me han apoyado en este proceso formativo, por apoyarme cuándo más lo necesité, por extender su mano cuándo flaqueaba y por el amor brindado cada día, estaré eternamente agradecido. ¡Siempre los llevaré en mi corazón!*

***Roberto Echeverry Diaz***

***Dedicatoria.***

*A Dios primeramente que ha sido mi guía y mi fortaleza en este caminar, A Don Hernando y Doña Otilia, mis amados padres, A Liliana, mi mecenas y mi cómplice en esta aventura, A Edwin y Neyda una luz en la distancia, Ellos quienes con su esfuerzo, amor, comprensión y apoyo me han brindado la dicha necesaria para tener el valor de seguir el camino y conquistar mis sueños.*

*A mis compañeros y su incondicional apoyo, siempre amables y empáticos, hicieron imperceptible mi femenina presencia entre ellos.*

***Jenny Andrea Peñaranda Garcia***

## Resumen

**Introducción:** La mucositis oral es uno de los efectos secundarios más frecuentes que se presenta en los pacientes con tratamiento de quimioterapia, por una alteración en la disbiosis la cual tiene como resultado una inmunosupresión que, dada a reducir el número de leucocitos, generando así la proliferación de microorganismos, contribuyendo a la pérdida de continuidad de las mucosas oral.

**Métodos:** Esta revisión tipo Scoping Review pretendía investigar cual era el panorama de la evidencia científica de los estudios publicados sobre la mucositis oral y su interacción con la quimioterapia como tratamiento para el cáncer. La revisión se realizó aplicando los términos MeSH "mucositis oral" y "quimioterapia" como tema principal y "progresión " y "relación" como tema secundario. Los estudios incluidos cumplieron con los siguientes criterios: estudios que traten sobre mucositis inducida por quimioterapia, estudios en idioma inglés, estudios en seres humanos.

**Resultados:** El tamaño de muestra se representó en 16 estudios. La mucositis oral asociado con la quimioterapia es tema de gran interés por consiguiente se reportó literatura actualizada al año 2022, teniendo como objetivos principales tratamiento para reducir y prevenir dicha afectación, mostrando los efectos de una variedad de productos para resolverla.

**Conclusiones:** Esta revisión contribuye a la información útil sobre las interacciones de la quimioterapia sobre los tejidos en cavidad oral.

**Palabras clave:** Mucositis oral, quimioterapia, cáncer

## **Abstract**

**Introduction:** Oral mucositis is one of the most frequent side effects that occurs in patients with chemotherapy treatment, due to an alteration in the dysbiosis which results in immunosuppression that, given to reduce the number of leukocytes, thus generating the proliferation of microorganisms, contributing to the loss of continuity of oral mucosa.

**Methods:** This Scoping Review aimed to investigate the scientific evidence landscape of published studies on oral mucositis and its interaction with chemotherapy as a cancer treatment. The review was conducted using the MeSH terms "oral mucositis" and "chemotherapy" as the main topic and "progression" and "correlation" as a secondary topic. The included studies met the following criteria: studies dealing with chemotherapy-induced mucositis, studies in English language, studies in humans.

**Results:** The sample size was represented by 16 studies. Oral mucositis associated with chemotherapy is a topic of great interest therefore literature updated to the year 2022 was reported, having as main objectives treatment to reduce and prevent such affectation, showing the effects of a variety of products to solve it.

**Conclusions:** This review contributes to useful information on chemotherapy interactions on tissues in oral cavity.

**Keywords:** Oral mucositis, chemotherapy, cancer.

## **Introducción**

El desarrollo de la presente investigación hace referencia al estado de publicación de las implicaciones que generan los tratamientos de quimioterapia en la mucosa oral. Es decir, la manera en que dicho tratamiento altera el equilibrio ecológico microbiano natural de la cavidad bucal, provocando como resultado adverso: inmunopresión generalizada o local. Puesto que la quimioterapia reduce el número de leucocitos, generando así la proliferación de microorganismos (Rueda, 2008).

Es importante resaltar que, la principal consecuencia en la cavidad oral de este tipo de tratamientos es la pérdida de continuidad de la mucosa, dado que la afectación recae de forma directa sobre los tejidos de revestimiento (Rebolledo, 2016). Por ello, para analizar esta problemática es necesario conocer cuál es el panorama actual que ofrece la evidencia científica al respecto, como resultado de los estudios que han centrado su atención en las implicaciones que tiene en la mucosa oral el tratamiento de quimioterapia usado en pacientes con cáncer.

El propósito de la investigación se encuentra motivado por el interés de conocer el estado del arte en el cual se encuentra el tema de la mucositis oral y la quimioterapia, por medio de una búsqueda en base de datos PubMed y ScienceDirect, con ello se fortalecerá la formación profesional y el desarrollo de los estudios en periodoncia. Además, de contribuir a la profundización e investigación de temas relacionados con los aspectos clínicos del paciente y, así, aportar a un enfoque basado en la prevención y control del origen en dicha situación.

Por otra parte, en el marco de las ciencias básicas aplicadas a la investigación en salud oral, el estudio consistió en realizar una búsqueda de artículos publicados en bases de datos, siguiendo para dicho fin un criterio de elegibilidad aplicando la metodología Scoping Review,

con la finalidad de identificar, mapear, evaluar y sintetizar la literatura científica existente en cuanto a los temas de quimioterapia y mucositis oral.

Es de resaltar que en esta investigación se logró la selección de los artículos necesarios, mediante la utilización de un diagrama de flujo establecido previamente, el articulado elegido está comprendidos entre los años 2017-2022, otro de los contenidos a señalar dentro estos artículos fueron las edades estudiadas que iban 1 a 70 años, por último, se presentó lo pertinente a grados de mucositis y su respectivo tratamiento enfatizando en la prevención y resolución de esta.

Para alcanzar esta finalidad, se encontrará un capítulo desarrollando la metodología Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), donde se discute los diferentes hallazgos sobre el estado de publicación de los efectos en cavidad oral que sufren los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia para algún tipo de cáncer y como a través del tiempo este tema sigue estando en auge.

## **1. Planteamiento del problema**

Existen varias condiciones patológicas en la cavidad oral, entre ellas la mucositis, siendo esta un proceso inflamatorio crónico, localmente ulcerativo y doloroso que afecta la mucosa alrededor de la cavidad oral (Sonis, 2004). El cáncer, por otro lado, representa un problema de salud pública mundial que empeora, de hecho, el carcinoma de células escamosas es la neoplasia maligna más común de la cavidad oral y uno de los diez cánceres más comunes en todo el mundo (Panarese, 2018; Salomón, 2018). La cavidad bucal es un ambiente propicio para la colonización de microbios, pero estos no son patógenos y por lo tanto mantienen un equilibrio, ya que la flora bacteriana normal y el sistema inmunológico limitan su crecimiento e impiden su proliferación (Rueda, 2008; Rebolledo, 2016). En los pacientes oncológicos, este equilibrio ecológico microbiano suele verse alterado como consecuencia de la propia enfermedad neoplásica o de la estrategia terapéutica empleada para tratarla (quimioterapia); esto se traduce en cambios en la función inmune celular y humoral, cambios en las barreras físicas y cambios en la microbiota endógena, entre otros. (Rueda, 2008; Rebolledo, 2016). Un efecto secundario importante de las intervenciones terapéuticas como la quimioterapia, es la inmunosupresión sistémica o local, como la neutropenia, la cual es un factor de riesgo importante de infección grave. La quimioterapia reduce el número de glóbulos blancos y favorece el crecimiento de microorganismos (Rueda, 2008; Rebolledo, 2016). Adicionalmente, se cree que la cavidad oral es sensible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia, estos se ven aumentados por una combinación de otros factores como: microbiota compleja y diversa, traumatismos en los tejidos bucales durante la función bucal normal, infecciones fúngicas (p. ej., candidiasis y otras infecciones bacterianas), presencia de cuerpos extraños o restauraciones traumáticas. Todo esto se ve agravado por la mala higiene

bucal habitual de los pacientes oncológicos, cuya inmunosupresión y condiciones psicológicas muchas veces impiden que la salud bucal sea una prioridad (Rock, 2009).

Existe evidencia que se producen cambios significativos en el tejido periodontal cuando los pacientes son sometidos a terapias antineoplásicas; esto está en consonancia con diversas publicaciones revisadas donde se hace referencia a las enfermedades de la mucosa oral como focos de infección que empeoran en el curso de la enfermedad neoplásica (Rebolledo, 2016).

Sin embargo, es poco conocido como las patologías de la mucosa oral en relación con el tratamiento de las terapias antineoplásicas se pueden relacionar directa e indirectamente con las complicaciones y/o lesiones orales con las terapéuticas antineoplásicas. Según los anteriores planteamientos, es necesario ejecutar una revisión narrativa tipo Scoping Review que permita conocer lo reportado sobre las complicaciones bucales como la mucositis oral de los pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, durante y posterior a la terapia antineoplásica, como la quimioterapia.

## **1.1 Pregunta de investigación**

Basado en la ausencia de análisis de la información durante los últimos años, se hace necesario conocer ¿Cuál es el panorama actual de la evidencia científica sobre el tratamiento del cáncer por quimioterapia y las implicaciones sobre la mucositis oral?

### **1.1.1 Pregunta del problema**

¿Dónde se realiza la búsqueda de la evidencia científica?

¿Cómo se realiza la búsqueda de la evidencia científica?



## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

Establecer el estado de actual de evidencia científica de la relación entre quimioterapia y mucositis oral durante el tratamiento del cáncer en el periodo comprendido entre 2017 – 2022.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Realizar la búsqueda de la evidencia científica de la relación entre quimioterapia y mucositis oral en bases de datos con publicación indexadas (PubMed y ScienceDirect).
- Desarrollar una búsqueda de la evidencia científica de la relación entre quimioterapia y mucositis oral en el periodo 2017-2022

### **3. Justificación**

Este trabajo se encuentra dentro de la línea de Ciencias Básicas Aplicadas a la Clínica del Grupo de Investigación en Salud Oral, que busca profundizar e investigar en temas relacionados con los aspectos clínicos del paciente.

El tratamiento intensivo, de enfermedades como el cáncer, con quimioterapia produce efectos tóxicos inevitables, algunos de ellos irreversibles, en las células normales, especialmente en aquellas que se regeneran rápidamente, como las células del epitelio oral. A nivel microscópico, los queratinocitos orales muestran pérdida de la capacidad proliferativa y de producción de citocinas proinflamatorias de forma dependiente de la dosis tras la administración de quimioterapia (Rebolledo, 2016). La quimioterapia es una de las opciones de tratamiento para el cáncer y se utiliza como terapia adyuvante junto con la radioterapia, después de la resección del tumor o como tratamiento paliativo para tumores avanzados. Los efectos locales en el tejido periodontal, usando fracciones de dosis altas, incluyen cambios en la formación celular, vascularización y menor probabilidad de cicatrización y remodelación del tejido periodontal (Suemi, 2018).

Los efectos de la quimioterapia sobre la salud dependían de la dosis y están asociados con una salud periodontal deficiente antes del inicio del tratamiento. El tratamiento del cáncer puede empeorar la incidencia de mucositis en adultos (Sroussi, 2017). Con el esfuerzo de los odontólogos, es posible ofrecer un enfoque basado en la prevención para controlar el origen de la infección dental antes de la quimioterapia, adaptado a la condición del paciente, evaluado y manejado antes del tratamiento (Suemi, 2018).

La importancia de esta revisión es analizar la posible relación de la mucositis oral en pacientes que han recibido terapia antineoplásica (quimioterapia), lo que hace necesario realizar la búsqueda de evidencia científica en esta temática.

## **4. Marco teórico**

### **4.1. Cáncer**

El cáncer es el resultado de una serie de eventos seguidos, en donde las células humanas pueden cambiar durante la vida debido a la exposición a químicos, radiación y varios virus; Cabe señalar que la mayoría de estos cambios genéticos no tienen efectos futuros. Muchas veces estos cambios celulares conducen a transformaciones genéticas que pueden transmitirse a su descendencia cambiando su código genético. También puede ser el resultado de la propagación de muchos procesos patológicos en el material genético de la célula, que, a pesar de que el organismo proporciona varios medios para persuadir la enfermedad, no es posible ser eliminada por apoptosis y por ende es transmitida a sus descendientes (Gómez, 1998).

En la cavidad oral, el carcinoma de células escamosas crece agresivamente, se infiltra localmente y se disemina a los ganglios linfáticos cervicales, afectando la mucosa bucal, encía, paladar duro y blando, lengua y piso de la boca (Escalona, 2016). A diferencia de los tumores de piel, el cáncer bucal tiene peor pronóstico y mayor mortalidad debido a que esta región es muy vascularizada, lo que favorece la diseminación de las células transformadas junto a su escasa sintomatología (Momares, 2014).

#### **4.1.1 Epidemiología del cáncer**

En la actualidad el cáncer es la causa del 12% de todas las muertes en todo el mundo y es un problema de salud mundial significativo con más de 61 millones de casos nuevos y 1.3-1.6% mortalidad cada año en todo el mundo (Sarode, 2020). Entre ellos, la neoplasia de cabeza y cuello es una forma importante de esta enfermedad (Rafeek, 2013). El cáncer oral y labial representa la neoplasia décimo segunda en la mayoría de los continentes con referencia hacia a

todos los cánceres en el año 2012, y en el año 2018 se posiciona en el puesto decimo primero, (ver tabla 1) (Sarode, 2020). Casi el 30% de los tumores de los tumores son de cabeza y cuello y el 90% de estos son carcinomas escamosos o epidermoides; el 10% restante son tumores de glándulas salivales, melanomas, sarcomas, carcinomas basales, linfomas, tumores odontogénicos y lesiones metastásicas (Van der Waal, 2011).

**Tabla 1.** Epidemiología del cáncer por continentes en dos periodos analizados.

<b>Año</b>	<b>2012</b>	<b>2018</b>
Asia Ocurrencia	La 12ª neoplasia maligna más común es labio y cáncer de cavidad oral	11º cáncer más común
Nuevos casos diagnosticados	8º entre los cánceres en hombres	227,906
Mortalidad		129,939
Prevalencia de 5 años		536,185
Europa Ocurrencia		18º cáncer más común
Nuevos casos diagnosticados	73.860 hombres y 25.770 mujeres	61,885
Mortalidades		24,063
América Ocurrencia		19º cáncer más común
Nuevos casos diagnosticados	40.000	13.072 (0,95%)
Mortalidad	9000	144,440
Prevalencia de 5 años	59%	
África Ocurrencia		18º cáncer más común
Nuevos casos diagnosticados	17.276 nuevos casos de cáncer de labio y cavidad oral	
Mortalidad	1,6%	9314 (1,3%)
Prevalencia de 5 años		2,14%
Oceanía Ocurrencia	12º cáncer más frecuente	12º malignidad común
Nuevos casos diagnosticados	3631	1,4%
Mortalidad	1145	

*Adaptado de 'Epidemiologic aspects of oral cancer'' (p.5), por G, Sarode, G. Sarode, N. Maniyar and S.C. Sarode et al, 2020, Disease-a-Month, Volume 66 (100988).*

Las más altas tasas de incidencia de cáncer de la cavidad bucal se reportan en Asia, Europa, América del norte, América latina, África y Oceanía, en algunos casos asociados a la ingestión de brebajes y tabaco (Genden, 2010; Sarode, 2020). Sin embargo, las tendencias de mortalidad observadas fueron ligeramente diferentes, con la tasa más alta en Asia (73,3 %), seguida de Europa (13,6 %), África (5,3 %), América Latina y el Caribe (4,4 %) y América del Norte (2,9 %) y Oceanía (0,56%) (Sarode, 2020). (Tabla 2)

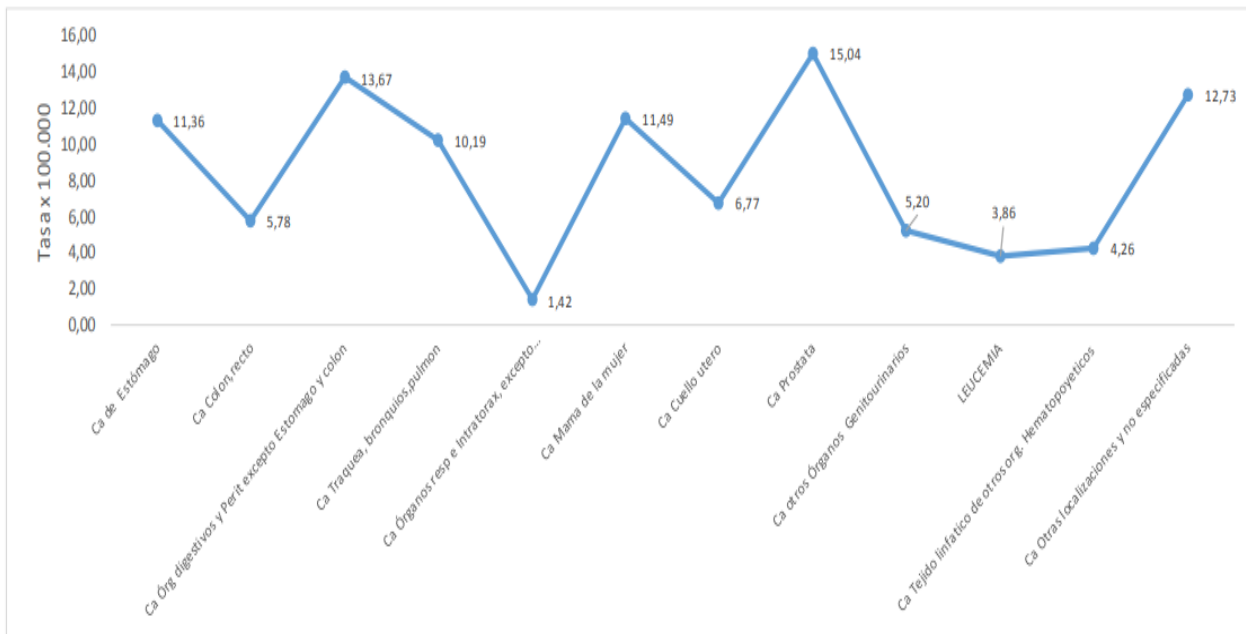
**Tabla 2.** Porcentaje de casos y tasa de mortalidad según continentes.

Continente	Casos diagnosticados	Tasa de mortalidad
Asia	64,2%	73,3%
Europa	17,4%	13,6%
América del norte	7,6%	2,9%
América latina y el caribe	5,6%	4,4%
África	3,8%	5,3%
Oceanía	1,3%	0,56%

*Adaptado de 'Epidemiologic aspects of oral cancer'' (p.3), por G. Sarode, G. Sarode, N. Maniyar and S.C. Sarode et al, 2020, Disease-a-Month, Volume 66 (100988).*

En Colombia, en el año 2014 las neoplasias malignas del sistema digestivo y el peritoneo, excluyendo el estómago y el colon, representaron el 15.08 % (47 279) de todas las muertes relacionadas con el cáncer, con un rango de 14.15 a 13.73 de muertes al año por 100.000 habitantes, mostrando una disminución del 3% significativa menos en muertes por 100.000 en el 2014 fue de 13,67 por 100.000 habitantes, una disminución del 3,5% de 2005 a 2014 y una disminución de 0,48 muertes por 100.000 habitantes (SISPRO, 2018) (Figura 1).

**Figuras 1.** Tasa de mortalidad ajustada por neoplasias en Colombia en el año 2014.



*Adaptada SISPRO, Caracterización - Ministerio de Salud y Protección Social, Mortalidad ajustada por Colombia y todos los departamentos, Distritos y municipios del 2005 al 2014/2018, fuente (<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>).*

#### 4.1.2 Clasificación del cáncer

La clasificación TNM juega un papel fundamental en la atención clínica, elegibilidad para ensayos y estratificación de actividades clínicas, de investigación, de servicios sanitarios y de investigación de registros sobre el cáncer y su control, facilitando así el desarrollo de políticas. Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada por muchos usuarios desde sus inicios. Usuarios, incluidos médicos, investigadores y registradores Cáncer en varias áreas (Huang, 2017).

Estadificación TNM aborda la extensión del tumor anatómico utilizando los atributos; Tumor (T), Ganglio Linfático (N) y Metástasis (M), donde "T" representa la extensión tumor primario (T), "N" significa compromiso ausente o presente y extensión de los ganglios linfáticos regionales, "M" ausencia o presencia de metástasis a distancia. Ver Cuadro 3 (Sobin, 2015)

En 2017 la Organización Mundial de la Salud, realizó un taller donde se discutió la terminología, definiciones y clasificación de las lesiones bucales con predisposición a la transformación maligna (Huang, 2017).

En respuesta a la urgente necesidad de describir adecuadamente los roles y pronóstico de esta enfermedad, la nueva clasificación del cáncer orofaríngeo positivo para el virus del papiloma humano (OPC HPV) en TNM, (tabla 3) se introdujeron por primera vez definiciones clínicas y patológicas separadas, y agrupación TN en clasificación de cáncer de cabeza y cuello (HNC) (Huang, 2017).

**Tabla 3.** La clasificación TNM clínica y patológica de la octava edición para el cáncer de orofaríngeo mediado por VPH.

HPV+ OPC Category	Clinical stage				Pathologic stage					
	T	N			M	T	N			M
Stage I	T1, T2	N0: no regional LNs N1: ipsilateral LNs			M0	T1, T2	N0: no regional LNs N1: 1-4 LNs			M0
Stage II	T1, T2	N2: bilateral or contralateral LNs			M0	T1, T2	N2: ≥ 5 LNs			M0
	T3	N0: no regional LNs N1: ipsilateral LNs N2: bilateral or contralateral LNs			M0	T3, T4	N0: no regional LNs N1: 1-4 LNs			M0
Stage III	T4	Any N			M0	T3, T4	N2: ≥ 5 LNs			M0
	Any T	N3: >6.0 cm LN(s)			M0					
Stage IV	Any T	Any N			M1	Any T	Any N			M1
Stage grid for non-metastatic (M0) HPV+ OPC										
Clinical stage group					Pathologic stage group					
cTcN	T1	T2	T3	T4	pTpN	T1	T2	T3	T4	
N0	I	I	II	III	N0	I	I	II	II	
N1	I	I	II	III	N1	I	I	II	II	
N2	II	II	II	III	N2	II	II	III	III	
N3	III	III	III	III	Not applicable					
<i>LN</i> lymph node										

Adaptado de "Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer" (p.3), por S, Huang, B, O'Sullivan, 2017, Current Treatment Options in Oncology, Volumen 18(7).

En esta nueva versión, los puntos de corte de 2 cm y 4 cm se seleccionan para la categoría T. De acuerdo con el estándar de tamaño HNC tradicional: T1 ≤ 2cm, T2 >2 a ≤ 4 cm, T3 >4 cm, y T4 para tumores muy grandes (Sullivan, 2017). La categoría N es la



misma que el sarcoma de tejido blando (STS) para otros sitios (N0: sin LN regional manifiesta; N1: metástasis de LN regional). (Tabla 4)

**Tabla 4.** Definición de la categoría T en la 8ª edición TNM para cáncer de cavidad oral, sarcoma de partes blandas de cabeza y cuello y carcinoma cutáneo de cabeza y cuello.

Definition of T category	
Oral cavity	
T1	• Size ≤2 cm and DOI ≤ 0.5 cm
T2	• Size ≤2 cm and DOI >0.5 but ≤1.0 cm, or • Size 2–4 cm, and DOI ≤ 1.0 cm
T3	• Size >4 cm or >1.0 cm
T4	• Moderately advanced or very advanced disease
Soft tissue sarcoma of the head and neck	
T1	• Size ≤2 cm
T2	• Size >2 cm but ≤4 cm
T3	• Size >4 cm
T4	• Tumor invading adjacent structures
Cutaneous carcinoma of the head and neck	
T1	• Size ≤2 cm
T2	• Size >2 cm but ≤4 cm
T3	• Size >4 cm, or • Minor bone erosion, or • Peri-neural invasion, or • Depth of invasion >0.6 cm or beyond the subcutaneous fat
T4	• Gross cortical bone/marrow/skull base invasion and/or skull base foramen invasion

*Adaptado de "Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer" (p.6), por S, Huang, B, O'Sullivan, 2017, Current Treatment Options in Oncology, Volumen 18(7).*

Se introdujo un capítulo separado para describir los principios de puesta en escena del cáncer de origen primario desconocido (CUP) para HN en la Guía de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). T0 se asignará a todos los CUP. Para CUP con el virus de Epstein-Barr (VEB) positivo y el cáncer de origen primario desconocido con VPH positivo, la clasificación N cumple con la definición carcinoma nasofaríngeo (NPC) y cáncer orofaríngeo (OPC) son VPH positivos, respectivamente, y estas evaluaciones biológicas son necesarias para administrar sus tareas. Se creó una clasificación N modificada para el resto se ha demostrado que la presencia de extensión extranodal (ENE) tiene un impacto pronóstico

negativo cuando se incluyen las variables ENE, (Patel, 2017) el cáncer de cabeza y cuello independiente de virus. (Tabla 5)

**Tabla 5.** *La clasificación N de la octava edición para el cáncer de cabeza y cuello no relacionado con el virus y el agrupamiento por etapas para el cáncer de cabeza y cuello relacionado con el virus y el primario viral desconocido: ganglios cervicales.*

N category for non-viral CUP and HNC			
N	Clinical N classification	Pathologic N classification	
N1	Single ipsilateral LN, ≤3 cm, no ENE	Single ipsilateral LN, ≤3 cm, no ENE	
N2a	Single ipsilateral LN, 3–6 cm, no ENE	Single ipsilateral LN, ≤3 cm, with ENE <sup>a</sup> , single ipsilateral LN, 3–6 cm, no ENE	
N2b	Multiple ipsilateral LNs, ≤6 cm, no ENE	Multiple ipsilateral LNs, ≤6 cm, no ENE	
N2c	Bilateral or contralateral LNs, ≤6 cm, no ENE	Bilateral or contralateral LNs, ≤6 cm, no ENE	
N3a	Any LN >6 cm, no ENE	Any LN >6 cm, no ENE	
N3b	Any LN with clinical ENE <sup>a</sup>	A single LN >3 cm with pathologic ENE <sup>b</sup> Any multiple ipsilateral/bilateral/contralateral LN(s) with ENE	
Stage grouping for viral and non-viral-related CUP			
Stage	HPV+/p16+ CUP	EBV+ CUP	Non-viral related CUP
Stage I	T0_N1_M0	Not applicable	Not applicable
Stage II	T0_N2_M0	T0_N1_M0	Not applicable
Stage III	T0_N3_M0	T0_N2_M0	T0_N1_M0
Stage IV	Clinical: T0_N1–3_M1 Pathological: T0_N1–2_M1	IVA: T0_N3_M0 IVB: T0_N1–3_M1	IVA: T0_N2_M0 IVB: T0_N3_M0 IVC: T0_N1–3_M1

*Adaptado de “Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer” (p.7), por S, Huang, B, O'Sullivan, 2017, Current Treatment Options in Oncology, Volumen 18(7).*

La estadificación TNM es la lengua franca del tratamiento del cáncer. Es utilizado por médicos, investigadores, registradores de cáncer y formuladores de políticas. La evolución de la terapia y la comprensión continua de la terapia en el comportamiento de la enfermedad que debe actualizarse regularmente para que sea relevante para su manejo. Los cambios introducidos en la Octava Edición de TNM reflejan una mejor biología tumoral y comportamiento clínico (p. OPC mediada por VPH, HN-STIS), mejores resultados asociados con los avances tecnológicos,

Diagnóstico, pronóstico y tratamiento (Huang, 2017).

## 4.2. Terapias antineoplásicas

Existen diferentes tipos de tratamiento entre estos encuentran la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia, usados solos o combinados. Estos son los tres tratamientos más utilizados para el cáncer. Aunque estos métodos son efectivos para erradicar el tumor, también impactan negativamente en las estructuras normales que rodean al tumor (Rafeek, 2013).

Los pacientes que reciben radioterapia en el área de la cabeza y el cuello son propensos a un deterioro significativo y repentino de la salud bucal (Sroussi, 2017). Las enfermedades orales causadas por la radioterapia incluyen, entre otras, una mayor susceptibilidad a la caries dental y la enfermedad periodontal (Duncan, 2005). También incluyen cambios sensoriales y funcionales profundos y, a menudo, permanentes que afectan a los tejidos blandos orales, como mucositis oral, infecciones mucosas oportunistas, trastornos neurosensoriales y fibrosis tisular que se producen durante y poco después del tratamiento (Sroussi, 2017). Muchos de los cambios de los tejidos blandos orales después de la radioterapia son desafíos difíciles para los pacientes y sus cuidadores y requieren estrategias de por vida para aliviar su efecto deletéreo en las funciones básicas de la vida y en la calidad de vida (Sroussi, 2017).

Dichos pacientes tienen un riesgo de por vida de desarrollar problemas orales graves, debido a que estos pacientes pueden sufrir pérdida de la función de las glándulas salivales, lo que los predispone a problemas secundarios como caries dentales de rápida progresión e infecciones fúngicas y bacterianas (Schuurhuis, 2016). Desafortunadamente, la radioterapia en dosis altas tiene efectos adversos significativos sobre los tejidos bucales y maxilofaciales, algunos de los cuales persisten durante la vida del paciente (Rocha, 2011). Aunque algunos estudios indican que estos pacientes tienen una morbilidad dental significativa después de la radioterapia, no

existen datos definitivos para documentar el alcance, la gravedad y los factores de riesgo de estas complicaciones (Rocha, 2011).

La radioterapia, de intensidad modulada, ha dado lugar a nuevas posibilidades en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, disponiendo de información limitada sobre cómo esta técnica de radiación más avanzada afecta la microflora oral. En un estudio prospectivo, se evaluó el efecto de tratamientos avanzados para el cáncer de cabeza y cuello en la microflora oral (Schuurhuis, 2016), donde se encontró que los microorganismos asociados con las enfermedades de cavidad oral aumentaron con el tiempo después de las terapias antineoplásicas, esto se relacionó con la tasa de secreción salival y su capacidad inmunomoduladora (Schuurhuis, 2016).

#### **4.2.1 Quimioterapia**

Es el uso de medicamentos para destruir las células cancerosas que actúan impidiendo que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Debido a que las células cancerosas tienden a crecer y dividirse más rápido que las células normales, este tratamiento afecta a las células cancerosas más de lo habitual, pero los medicamentos utilizados en la quimioterapia son potentes y también pueden dañar las células sanas (American Cancer Society).

#### **4.2.2 Tipos de medicamentos de quimioterapia**

Los medicamentos de quimioterapia se pueden agrupar según su modo de acción, función, estructura química y su interacción con otros medicamentos. Algunos medicamentos funcionan en más de una forma y pueden pertenecer a varios grupos. Es importante entender cómo funcionan estos medicamentos para poder predecir sus efectos. Esto ayuda a los médicos a decidir qué medicamentos pueden combinar, o si se necesitan tomar varios medicamentos, esta

información también puede ayudarlos a planificar exactamente cuándo administrar cada fármaco en referencia a orden y frecuencia (American Cancer Society). (Tabla 6)

**Tabla 6.** *Tipos de quimioterapia y su modo de acción.*

<b>Tipo de quimioterapia</b>	<b>Propiedades</b>
Agentes alquilantes	Impiden la reproducción de las células (hacer copias de ellas mismas) al dañar su ADN.
Nitrosoureas	Son un grupo de agentes alquilantes que tienen una acción especial. Los otros agentes alquilantes mencionados anteriormente no pueden llegar al cerebro, pero estos sí pueden hacerlo. Pueden entrar en el cerebro porque son capaces de cruzar a través de la zona conocida como la barrera hematoencefálica.
Antimetabolitos	Interfieren con el ADN y el ARN sustituyendo los elementos fundamentales para formar estas moléculas. Cuando esto sucede, el ADN no puede hacer copias de sí mismo, y la célula no puede reproducirse.
Antibióticos antitumorales	No son como los antibióticos que se usan para tratar infecciones. Ejercen su acción al cambiar el ADN dentro de las células cancerosas para impedir que crezcan y se multipliquen.
Antraciclina	Antibióticos contra tumores cancerosos que interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN durante el ciclo celular. Estos se ligan con el ADN de modo que este no pueda hacer copias de sí mismo, y una célula no pueda reproducirse.
Inhibidores de la topoisomerasa	Estos medicamentos también se llaman alcaloides de origen vegetal. Estos medicamentos interfieren con las enzimas llamadas topoisomerasas, que ayudan a separar las hebras de ADN para que se puedan copiar.
Inhibidores de la mitosis	También se llaman alcaloides de origen vegetal. Estos son compuestos derivados de productos naturales, como las plantas. Ejercen su acción al detener la división celular para la formación de nuevas células, pero pueden dañar las células en todas las fases al evitar que las enzimas sintetizen las proteínas necesarias para la reproducción de las células.
Corticoesteroides	Son llamados esteroides, son hormonas naturales y medicamentos similares a las hormonas que son útiles en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, así como de otras enfermedades
Otros medicamentos de quimioterapia	Algunos medicamentos quimioterapéuticos ejercen su acción de manera ligeramente diferente y no se pueden clasificar bien en ninguna de las otras categorías.

*Adaptado, fuente, Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia de la American Cancer Society, 2019, (<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8461.96.pdf>).*

Dentro de los medicamentos más utilizados se pueden resaltar el Metotrexato, Trastuzumab, Daunorrubicina, Cisplatino, Vinorelbina, Vincristina, Citarabina, Raltitrexed, Mitoxantrona, Fluorouracilo, como medicamento único o en combinación con otros para potencializar su mecanismo (Ying, 2019). (Tabla 7)

**Tabla 7.** Principales medicamentos utilizados para el tratamiento de la quimioterapia con sus especificaciones y campo de acción.

<b>Nombre genérico</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Tipo de fármaco</b>	<b>Campo de acción</b>	<b>Para que se utiliza</b>
Metotrexato	Rheumatrex <sup>®</sup> , Trexall <sup>™</sup>	Fármaco se clasifica como un "antimetabolito"	Antagonista del ácido fólico	Tratamiento de los cánceres de mama, de la cabeza y el cuello, del estómago y del esófago. Leucemia linfoblástica aguda (LLA), sarcomas, linfoma no Hodgkin (NHL), tumor trofoblástico de la gestación y micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T).
Trastuzumab	Herceptin	Fármaco conocido como un anticuerpo monoclonal		se utiliza para tratar el cáncer de mama metastásico (diseminado). Es efectivo contra los tumores con sobreexpresión de la proteína HER2/neu. No se conoce si el trastuzumab es efectivo en otros cánceres que también puedan tener la proteína HER-2/neu, como el ovárico, de estómago, colon, endometrio, pulmón, vejiga, próstata y tumores de las glándulas salivales
Daunorrubicina	Cerubidine <sup>®</sup>	Fármaco que se clasifica como "antibiótico antitumoral de antraciclina"	Antraciclinas	Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) También se usa para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA)
Cisplatino	Platinol <sup>®</sup> , Platinol <sup>®</sup> -AQ	Fármaco que se encuentra clasificado como "agente alquilante"	agente alquilante basado en el platino	Se la usa para tratar el cáncer testicular, ovárico, vesical, de cabeza y cuello, esofágico, pulmonar de células pequeñas y células no pequeñas, de mama, cervical, de estómago y próstata. También se la usa para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastomas, sarcomas, mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma.
Vinorelbina	Navelbine	Fármaco que se clasifica como un "alcaloide vegetal"	Alcaloides de la vinca	Cáncer de pulmón no microcítico Algunos proveedores de atención médica también pueden administrar este fármaco para tratar el cáncer de mama, de ovarios o la enfermedad de Hodgkin.
Vincristina	Oncovin <sup>®</sup> , Vincasar Pfs <sup>®</sup>	Fármaco que se clasifica como un alcaloide vegetal.	Alcaloides de la vinca	Los cánceres tratados incluyen: leucemia aguda, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, mieloma múltiple, leucemias crónicas, cáncer tiroideo, tumores cerebrales. También se la utiliza para tratar algunos trastornos en la sangre.
Citarabina	Cytosar-U	Fármaco que se clasifica como un "antimetabolito"	Antagonistas de la pirimidina	Diferentes formas de leucemia, incluso las leucemias mieloide aguda y crónica (AML y CML,) y la leucemia linfocítica aguda (ALL). También se usa para tratar el linfoma, la leucemia meníngea y el linfoma meníngeo (cánceres que se encuentran en el tejido que recubre el cerebro y la médula espinal).
Raltitrexed	Tomudex <sup>®</sup> .	Fármaco que se clasifica como	Inhibidor directo y	cáncer colorrectal en etapa avanzada, que han sido tratados con 5 FU-LV sin éxito.

		un "antimetabolito"	específico de timidilato sintetasa	
Mitoxantrona	Novantrone®	Fármaco que se clasifica como un "antibiótico antitumoral"	Antraciclinas	Cáncer de próstata avanzado que no responde al tratamiento hormonal; se utiliza en combinación con esteroides Leucemia mielógena aguda (LMA) Cáncer de mama Linfoma no Hodgkin
Fluorouracilo	Carac™, Efudex®, Fluoroplex®	Fármaco que se clasifica como un "antimetabolito"	Antagonistas de la pirimidina	Cáncer de piel de células basales. Queratosis actínica (una afección cutánea precancerosa)

*Adaptado, ( <https://chemocare.com/es/default.aspx>).*

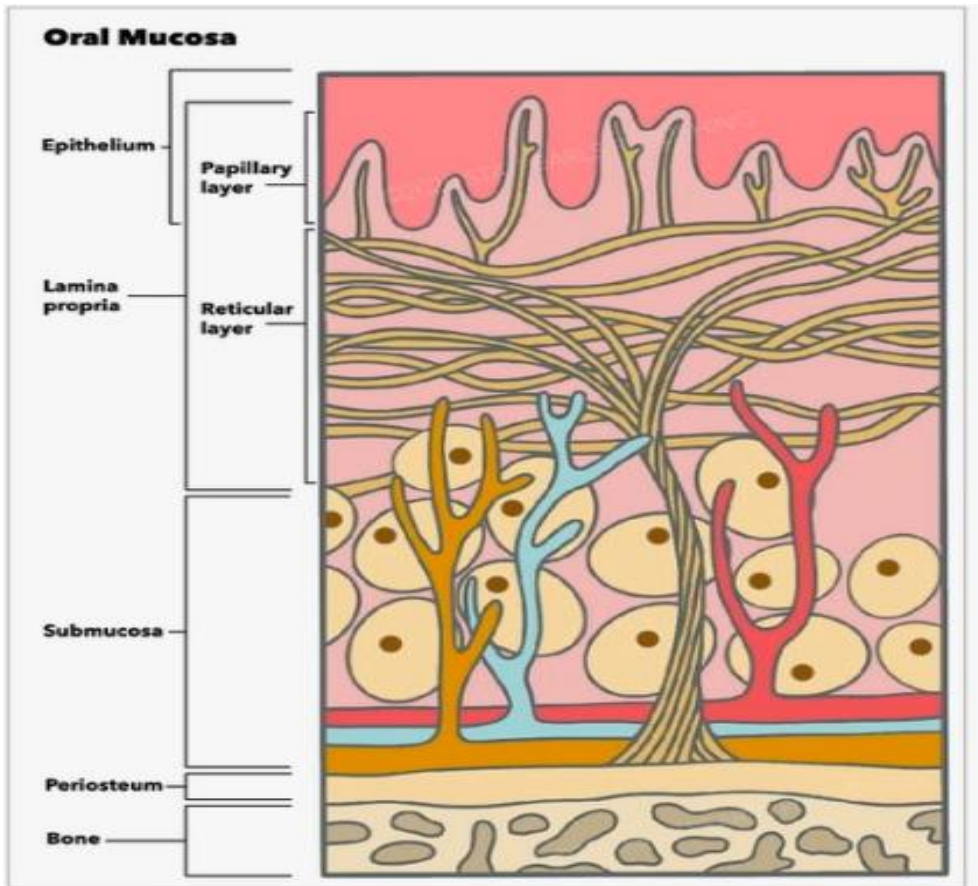
### 4.3. Mucosa oral

La mucosa que recubre las estructuras de la cavidad oral se denomina mucosa oral, siendo esta una membrana húmeda de tejido blando que se extiende desde la unión entre el borde bermellón de los labios y la mucosa labial anterior hasta el pliegue palatofaríngeo posterior (Groeger, 2019).

#### 4.3.1 Estructura de la mucosa oral

Revisando la formación histológica, la mucosa oral está compuesta por tres capas, un epitelio escamoso superficial, denominado epitelio oral, seguido de un tejido conjuntivo subyacente llamado lámina propia, siendo este un tejido conjuntivo denso e irregular, y la capa más profunda denominada submucosa, esta última no se encuentra en ciertas áreas de la cavidad oral porque están unidas directamente a los músculos o el hueso (Groeger, 2019). (Figura 2)

**Figuras 2.** *Mucosa oral en su composición histológica.*



*Adaptado, Histology, Oral Mucosa, Brizuela M, Winters R, Stat Pearls, 2022, Treasure Island (FL).*

#### 4.3.1.1 Epitelio oral

La mucosa oral en toda su superficie está cubierta por epitelio escamoso estratificado, siendo un tejido altamente organizado, avascular, semipermeable, cuyo grosor y grado de queratinización dependen de la localización intraoral y de los requerimientos funcionales y mecánicos de la zona (Brizuela, 2022).

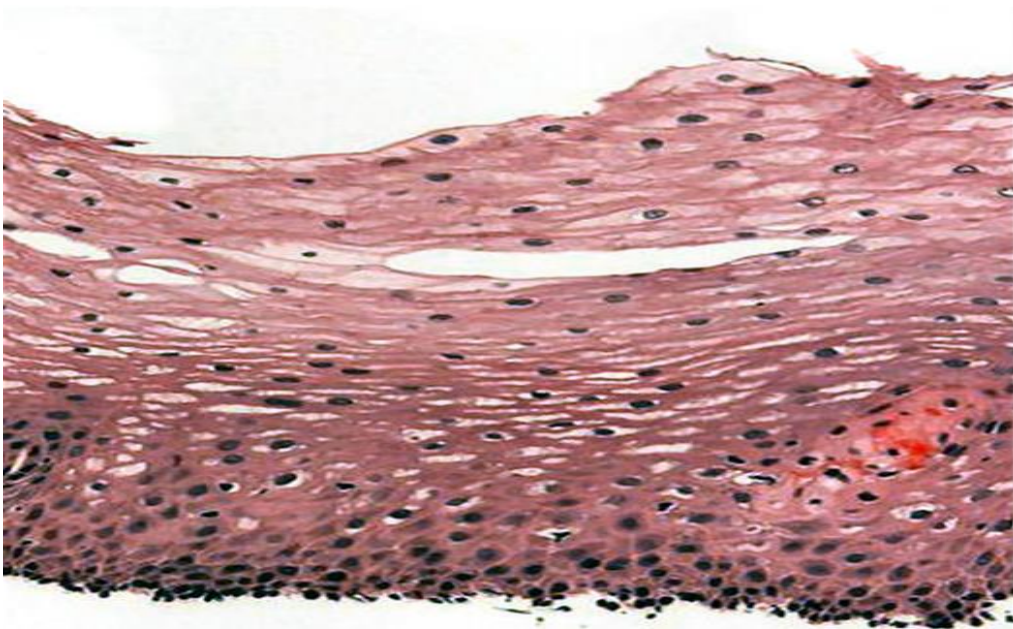
Por otro lado, la mucosa oral se puede clasificar histológica, clínica y funcionalmente en tres grupos. La mucosa que recubre las estructuras móviles de la boca se denomina mucosa de revestimiento y se encuentra en el paladar blando, las mejillas, los labios, la mucosa alveolar, el suelo de la boca y el vestíbulo, en esta mucosa el tipo de epitelio que la recubre es epitelio



escamoso estratificado no queratinizado (Groeger, 2019). La mucosa dura que está firmemente adherida a las encías y al hueso debajo del paladar duro se denomina mucosa masticatoria y en este tipo de mucosa el epitelio que lo cubre es epitelio escamoso estratificado queratinizado, haciendo que la mucosa masticatoria sea más resistente a las tensiones experimentadas durante la masticación. Finalmente, hay una mucosa llamada especializada en la parte inferior de la lengua que exhibe epitelio escamoso estratificado queratinizado o no queratinizado (Brizuela, 2022).

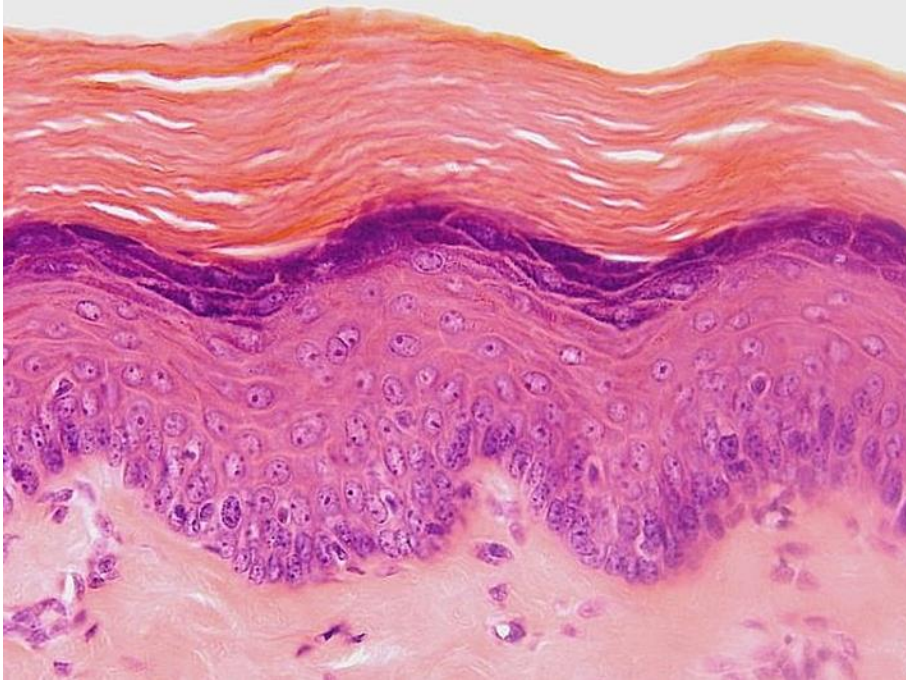
(Figura 3-4)

**Figuras 3.** *Epitelio escamoso estratificado no queratinizado.*



Adaptado [https://es.wikipedia.org/wiki/Epitelio\\_escamoso\\_estratificado#/media/Archivo:Tinci%C3%B3n\\_hematoxilina-eosina.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Epitelio_escamoso_estratificado#/media/Archivo:Tinci%C3%B3n_hematoxilina-eosina.jpg).

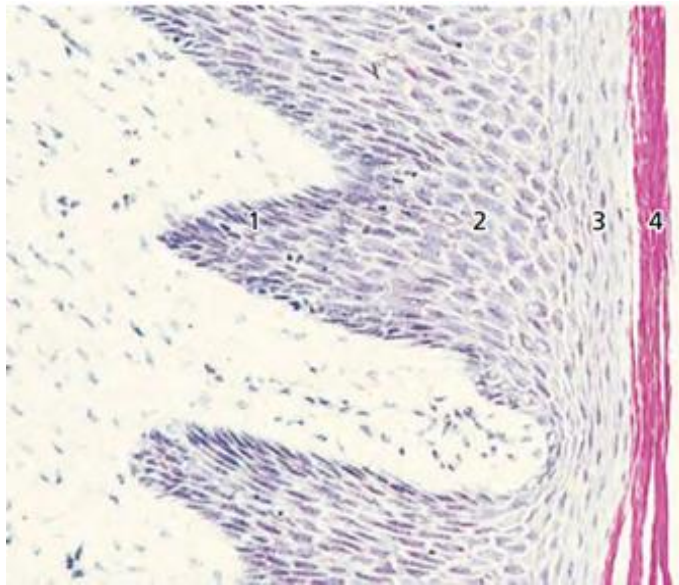
**Figuras 4.** *Epitelio escamoso estratificado queratinizado.*



*Adaptado//epitelio\_estrat\_plano/ Facultad de Biología Universidad de Vigo/18/10/2022/  
Adaptado Atlas vegetal y animal [https://mmegias.webs.uvigo.es/a-imágenes-grandes/epitelio\\_estrat\\_plano.php](https://mmegias.webs.uvigo.es/a-imágenes-grandes/epitelio_estrat_plano.php).*

Dentro del epitelio oral podemos encontrar cuatro capas que lo componen, empezando por el estrato basal, el estrato espinoso, el estrato granuloso y el estrato córneo, cuando los epitelios son queratinizados como en la mucosa masticatoria y si el epitelio no está queratinizado, como la mucosa de revestimiento, hay un estroma por encima de la capa fibrosa y stratum distendum (Groeger, 2019). (Figura 5)

**Figuras 5.** *Las cuatro capas del epitelio oral: (1) estrato basal, (2) estrato espinoso, (3) estrato granuloso y (4) estrato córneo.*



*Adaptado de Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry (p. 12), por T. Berglundh, 2022, WileyBlackwell.*

También dentro de la mucosa se pueden encontrar células epiteliales escamosas que se denominan queratinocitos porque están compuestas principalmente de citoqueratina. Las células que componen este epitelio están interconectadas por desmosomas y se aplanan gradualmente desde la capa basal hasta el estrato córneo, donde adquieren un aspecto plano o aplanado (Adams, 2001).

#### **4.3.1.2 Población de células de la mucosa oral**

Además de los queratinocitos, otras células especializadas presentes en el epitelio oral, como los melanocitos, las células de Langerhan y las células de Merkel, se denominan no queratocitos. Además, otras células inflamatorias pueden migrar temporalmente al epitelio oral.

- **Melanocitos**

Los melanocitos son células dendríticas melanogénicas alargadas ubicadas en la capa basal del epitelio oral, que se originan en la cresta neural donde migran a la piel y la mucosa oral

(Thomas, 2008). Estas células contienen proteínas necesarias para la síntesis de melanina y la maduración de los melanosomas. Los melanocitos sintetizan melanina en forma de estructuras llamadas melanosomas, que se transfieren al citoplasma de las células epiteliales adyacentes a través de dendritas alargadas que se extienden entre los queratinocitos (Barrett, 2014; Feller, 2014; Yamaguchi, 2007).

- **Células de Langerhans**

Las células de Langerhans son células dendríticas derivadas de la médula ósea que migran al epitelio oral, donde residen en el citoplasma. Son esenciales para el control del sistema inmunitario, ya que funcionan como células presentadoras de antígenos al fagocitar antígenos en el epitelio y desde allí migrar al estroma subyacente donde pueden llegar a los ganglios linfáticos. Aquí, convierten las proteínas antigénicas en péptidos antigénicos, que luego se presentan a las células T, por lo tanto, las células de Langerhans son el vínculo entre la mucosa bucal y el sistema inmunitario (Wang, 2017).

- **Células de Merkel**

Las células de Merkel se adaptan lentamente a los receptores inducibles asociados a las terminaciones nerviosas sensibles que se encuentran principalmente en la epidermis. Sin embargo, también se encuentran en la mucosa oral basal (García, 2020; Kingsmill, 2005). En la cavidad bucal se localizan principalmente en la encía del maxilar y la mandíbula y el epitelio queratinizado del paladar duro. Sin embargo, estos complejos de células de Merkel-neurita predominaron en la mucosa gingival. Por lo tanto, se cree que actúan como mecanorreceptores de adaptación lenta y proporcionan información acústica sobre la posición de la lengua (Kingsmill, 2005).

#### **4.3.1.3 Tejido conectivo**

Debajo del epitelio hay una capa de tejido conectivo llamada lamina propia, que se compone de vasos sanguíneos, nervios, fibroblastos, macrófagos, mastocitos y fibras de células inflamatorias, todos los cuales no son porosos, se componen de proteoglicanos y glicoproteínas. sumergido en una sustancia cristalina. La lamina se divide en dos capas: la capa papilar superficial y la capa reticular profunda. La capa papilar se compone de fibras de colágeno delgadas orientadas al azar que forman papilas onduladas que están conectadas al epitelio. Esta superficie proporciona más superficie para el transporte de nutrientes (Kydd, 1982). Muchos anillos capilares se encuentran en la capa papilar. La capa reticular se encuentra entre la capa papilar y las estructuras subyacentes (submucosa o periostio, según la región) y está compuesta por fibras de colágeno más gruesas orientadas paralelas a la superficie, aunque las fibras basales se disponen gradualmente y se conecta perpendicularmente al periostio (Chen, 2005). Estas uniones fibrosas, conocidas como mucoperiostio, están estrechamente asociadas con el hueso y, por lo tanto, brindan resistencia a la compresión y al cizallamiento de la mucosa oral (Fleisch, 1978). Las células predominantes que se encuentran en la lámina dura son los fibroblastos, que realizan funciones como la síntesis y reposición de fibras conectivas y material amorfo y en la cicatrización de heridas. En determinadas condiciones, como la hiperplasia gingival inducida por fármacos, los irritantes activan y proliferan los fibroblastos en el tejido gingival y aumentan la secreción de glicosaminoglicanos del material amorfo (Tungare, 2021). Otras células presentes en el tejido conectivo son los macrófagos, los cuales participan principalmente en la fagocitosis y adicionalmente estimulan la proliferación de fibroblastos durante la cicatrización de heridas. Finalmente, los mastocitos también se encuentran en el tejido conectivo del estroma, su

especificidad es que los gránulos citoplasmáticos contienen heparina e histamina, esta última conocida por iniciar cambios vasculares durante la inflamación. Las dos fibras principales presentes en el tejido conjuntivo intersticial son el colágeno y la elastina, siendo las fibras de colágeno tipo I y tipo III las predominantes (Tungare, 2021).

#### **4.3.1.4 Submucosa**

En la parte inferior de la lámina propia hay una capa de tejido colágeno fibroso elástico que contiene vasos sanguíneos y nervios llamada submucosa. Dependiendo de la ubicación, la submucosa puede contener tejido adiposo, pequeñas glándulas salivales, tejido linfóide y músculo. La submucosa se encuentra en todas las áreas de la cavidad oral, excepto en las encías y el paladar duro, que están cubiertos de mucosa masticatoria, donde no hay submucosa y lamina propia una directamente al hueso subyacente para formar la pared mucosa.

Las glándulas sebáceas ectópicas, llamadas gránulos de Fordyce, se encuentran en varios lugares de la submucosa de la boca. Siempre se han considerado una variante normal, encontrándose principalmente en la mucosa bucal y labial, algunos factores como la edad y el tabaquismo reducen su densidad (Gaballah, 2014).

#### **4.3.2 Función de la mucosa oral**

Entre las diversas funciones realizadas por la mucosa oral se incluyen, principalmente, la protección del tejido subyacente contra estímulos mecánicos, químicos y biológicos, la secreción de sustancias esenciales y funciones sensoriales como la temperatura, el tacto, el dolor y permitir la percepción del gusto (Wang, 2019; AlJulaih, 2007; Laugerette, 2007).

#### **4.3.2.1 Función protectora**

La cavidad oral es un entorno constantemente atraído por estímulos mecánicos, químicos y biológicos en nuestras actividades diarias. La mucosa de la boca juega un papel importante en la función normal de la masticación (estiramiento, compresión y abrasión debido a la alimentación extrema), en la protección del tejido subyacente de antígenos extraños y moléculas dañinas de los alimentos. Además, la mucosa bucal también está expuesta a agentes carcinógenos que se encuentran en el alcohol, el tabaco y las nueces de betel (consumidas con mayor frecuencia en países asiáticos). El epitelio oral actúa como una barrera contra estas tensiones fisiológicas y patogénicas, hace parte de las barreras físicas del sistema inmune, frente a influencias externas, impidiendo la entrada de la flora normal en la cavidad bucal que puede causar infección (Wang, 2019).

#### **4.3.2.2 Función sensorial**

La cavidad oral recibe sensaciones internas de tres ramas del nervio trigémino. Hay tres tipos principales de terminaciones sensoriales en la mucosa oral, incluidos los discos de Merkel, los corpúsculos de Meissner y las terminaciones nerviosas libres, que permiten que la mucosa oral detecte y responda a los estímulos térmicos, táctiles y al dolor. Además, permite la percepción de los sabores salado, dulce, agrio, amargo y umami, y recientemente, se ha sugerido que también se pueden sentir los gustos grasos (AlJulaih, 2007; Laugerette, 2007).

Los receptores del gusto se encuentran detrás de la lengua en la boca y el paladar blando. El revestimiento de la laringe, la faringe y la parte superior del esófago también contienen estos receptores. Las funciones sensoriales orales son esenciales para identificar objetos, influir en el comportamiento durante la masticación e iniciar el reflejo de deglución. Las sensaciones táctiles

permiten que la lengua, los labios y el paladar blando coordinen los movimientos necesarios para producir sonidos con precisión durante el habla (Bearely, 2017).

#### **4.3.2.3 Secreción**

La principal sustancia segregada por la mucosa oral es la saliva, que se secreta a través de los conductos de las glándulas salivales mayores y menores. En la submucosa se localizan pequeñas glándulas salivales ampliamente distribuidas en la cavidad oral. Sin embargo, las glándulas salivales mayores, la principal fuente de saliva, están presentes a través del límite de la mucosa oral. Sin embargo, sus conductos excretores desembocan en la cavidad oral y ayudan a mantener los tejidos hidratados (Wertz, 2018).

Haciendo referencia a los componentes de la saliva, la Inmunoglobulina A (IgA), es la inmunoglobulina predominante en las secreciones salivales y existe como IgA secretora. Una de sus funciones es inhibir la adhesión bacteriana y neutralizar enzimas, virus y toxinas. Puede unirse específicamente a moléculas en la superficie de la bacteria que facilitan esta unión epitelial, y su unión a la bacteria aumenta la afinidad de este complejo por las mucinas, que ayudan a los microbios a anclarse a la capa de moco y así evitarlo (Salvi, 1999).

Por otro lado, la neutralización de enzimas y toxinas se puede lograr bloqueando el sitio de unión del receptor de la toxina o cambiando la conformación de este sitio. La inmunoglobulina M (IgM) en las secreciones se asocia con el componente secretor, pero en menor concentración que la IgA. Por otra parte, la concentración de inmunoglobulina G (IgG) en las secreciones puede ser igual o incluso superior a la de IgM, aunque su transporte es independiente de múltiples receptores de inmunoglobulina y, por tanto, independiente de los componentes secretados (Salvi, 1999).



#### **4.4 Mucositis oral**

La cavidad oral tiene el potencial de ser una fuente importante de complicaciones a corto y largo plazo de las terapias del cáncer (Vozza, 2015). La evaluación y eliminación adecuadas de las posibles fuentes de infección oral antes de la terapia del cáncer es vital porque las bacterias orales son una fuente conocida de bacteriemia y septicemia durante esta (Vozza, 2015).

La mucositis oral se define como la inflamación de la mucosa oral. Los tratamientos contra el cáncer a menudo reducen la atrofia, la inflamación, el eritema y ulceración. La condición puede ser exacerbada por factores locales como traumatismo dental, invasión microbiana, etc. El término estomatitis se refiere a la inflamación de los tejidos orales, incluidas las mucosas, dentales/periorales y periodonto. La estomatitis define así una amplia gama de patologías del tejido oral. Hay varios instrumentos disponibles para evaluar las dimensiones de estas, incluida la mucositis oral, como lo son aspectos observacionales, subjetivos y funcionales de la mucositis oral (Sonis, 2004). Además, se han relacionado con síntomas como dolor de garganta y boca, informados por los pacientes (Stiff, 2006). Tradicionalmente, la toxicidad de las mucosas se ha clasificado según el sitio de aparición y se ha estudiado en consecuencia. Sin embargo, nuevos hallazgos han llevado a la conclusión de que el daño de la mucosa por la terapia contra el cáncer afecta todo el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, se acuñó el término para describir esta lesión de la mucosa, asociado con la terapia del cáncer, como la fibromucositis y el daño de la barrera mucosa. (Peterson, 2006; Blijlevens, 2000).

#### 4.4.1 Patobiología

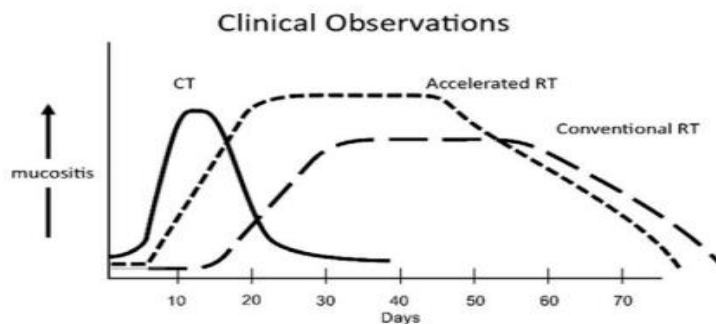
Se ha logrado un progreso significativo en la comprensión de las vías biológicas. La inflamación de las mucosas es un modelo biológico de mucositis oral inducida por quimioterapia, radioterapia propuesta por Sonis en el 2004 y parece ser de aplicación general para la mucositis exocrina. Lo que se pensaba que era una simple reacción al daño epitelial directo causado por citotóxicos en un tratamiento, ahora se considera un fenómeno complejo que también afecta al tejido conectivo. Estos eventos se describen en cinco etapas superpuestas: iniciación, señalización y generación de mensajes, amplificación de la señal, úlcera y cicatrización (Sonis, 2004).

En relación con lo mencionado anteriormente, la producción de especies reactivas de oxígeno, que dañan directamente las células y los tejidos, encontramos que la angiogénesis y el inicio de otros eventos biológicos crean una cadena y reacciones que contribuyen al daño tisular, activando factores de transcripción, debido a que el Factor Nuclear Kappa B conduce a un aumento local de citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucina 6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF). El mecanismo de retroalimentación positiva determina la amplificación y aceleración del proceso, que finalmente conduce a las lesiones clínicas, úlceras (Sonis, 2002).

Las bacterias orales presentes en los tejidos conectivos expuestos y sus componentes de la pared celular activan los macrófagos para producir citocinas inflamatorias adicionales. Todos estos eventos son dolorosos, y en pacientes con neutropenia, las bacterias pueden ingresar a la circulación causando sepsis. Al final del tratamiento dañino, se produce la curación y reaparece el epitelio normal. Sin embargo, pueden ocurrir cambios constantes que den lugar a complicaciones en el futuro (Sonis, 2002).

A pesar de las similitudes en los eventos celulares, entre la quimioterapia y la mucositis, las vías biológicas por radiación pueden diferir ligeramente (Scully, 2003). La quimioterapia se administra en todo el cuerpo, mientras que la radioterapia afecta áreas específicas. Además, existen diferencias en la cinética terapéutica que afectan el curso clínico (Scully, 2003). (Figura 6)

**Figuras 6.** Representa la diferencia en la cinética y el curso clínico típico de mucositis oral inducida por quimioterapia (CT) e inducida por radiación (RT).



*Adaptado de "Oral mucositis" (p.456), por E, Sonis, 2004, Oral Oncology Volumen 46(7).*

La quimioterapia puede administrarse durante un período corto de tiempo, pero el daño al tejido mucoso tiende a ser agudo. La mucositis inducida por quimioterapia generalmente se desarrolla dentro de los 4 a 7 días. Después de alcanzar su punto máximo dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento, la radioterapia tiene un curso clínico más gradual, generalmente administrado en pequeñas ráfagas durante varias semanas. La mucositis por radiación por lo general comienza con dosis acumulativas de alrededor de 15 Gy (después de unos 10 días) y, a menudo, alcanza la máxima gravedad con 30 Gy, y suele durar semanas o meses (Sonis, 2004).

#### 4.4.2 Prevalencia y factores de riesgo

El desarrollo de la mucositis depende de muchos factores relacionados tanto con los métodos de tratamiento como con las características del paciente. Se han identificado varios factores de riesgo potenciales, mientras que otros siguen siendo desconocidos (Barasch, 2003). La mucositis incluye el tipo, la dosis y el programa de tratamiento sistémico. Uso de agentes citotóxicos, dosis y campos de radiación, y quimioterapia y radioterapia. La mayoría de los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello, o que reciben dosis altas de quimioterapia, desarrollan mucositis (Logan, 2009). La mucositis puede ser leve en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas. En tumores sólidos, la incidencia de mucositis oral es <10%, pero es posible que no se informe (Barasch, 2003).

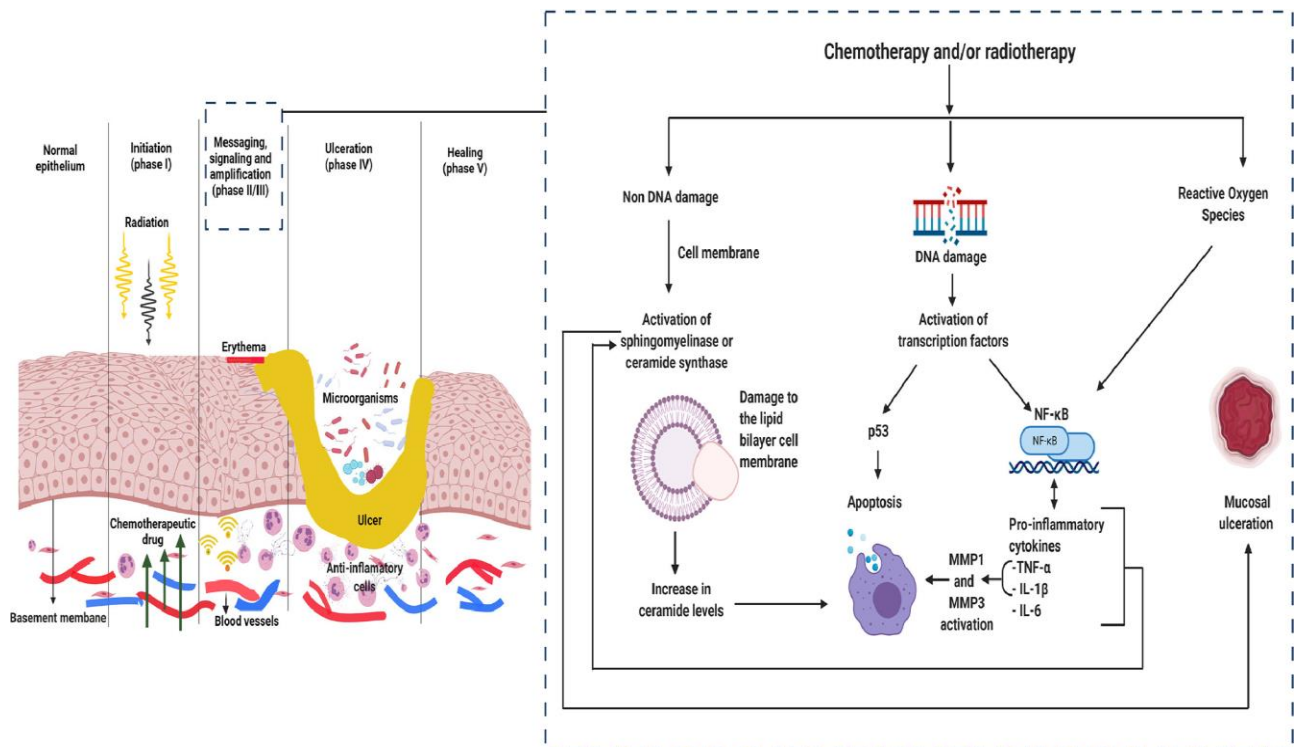
Entre los factores relacionados con el paciente, se ha informado que la edad, el índice de masa muscular, el género, los cambios en la producción de saliva, la mala salud bucal y el trauma de la mucosa afectan la inflamación. Además, el propio tumor y las comorbilidades (p. ej., diabetes mellitus, enfermedad de Addison, insuficiencia renal) pueden influir en el riesgo de mucositis. Cada vez es más claro que los factores genéticos juegan un papel en el riesgo de toxicidad (Logan, 2009). Por ejemplo, la evaluación de variantes genéticas en las enzimas que metabolizan el folato puede ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad por metotrexato (Robien, 2004). Mientras que las deficiencias enzimáticas pueden ser relativamente raras, las diferencias en la expresión de los genes involucrados conducen a una mucositis más común. Por ejemplo, los polimorfismos genéticos asociados a la expresión de mediadores inflamatorios como el TNF- $\alpha$  se asocian con el riesgo de mucositis en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas.

Se cree que el microbiota oral juega un papel menor en la patogenia de la mucositis. Las heridas causadas por bacterias pueden contribuir a una mayor gravedad y retraso en la cicatrización. Se ha informado que la duración de la mucositis en los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas está asociada con la formación de neutrófilos, pero queda por determinar la contribución relativa de la inmunidad innata y adaptativa en la mucositis (Blijlevens, 2008).

#### **4.4.3 Fisiopatología de la mucositis oral**

El período de renovación de las células epiteliales de la mucosa oral es de 7 a 14 días. La fisiopatología de la inflamación de la mucosa oral comienza con una etapa inicial que involucra daño celular, regulación al alza de citocinas inflamatorias, respuesta primaria a la lesión y señalización y amplificación de la cascada inflamatoria, seguida de ulceración de la mucosa y cicatrización debido a la hiperplasia epitelial (Sonis, 2004). A diferencia de las úlceras orales autolimitadas, la patología inflamatoria de la mucosa oral no se limita a la capa epitelial de la mucosa, sino que también involucra tejidos submucosos más profundos que involucran múltiples vías de señalización (Sonis, 2021) (Figura 7).

**Figuras 7.** *Fisiopatología de la mucositis oral que muestra fase I (0-2 días), fase II (2-3 días), fase III (2-10 días), fase IV (10-15 días) y fase V (15-21 días).*



Adaptado de "Oral mucositis: Current knowledge and future directions" (p.5), por S, Sameep, M, Maruthi et al., 2022, Disease-a-Month, Volume 68, (101300).

#### 4.4.4.1 Fases de la mucositis

Sonis describe cinco fases en la fisiopatología de la mucositis

- **Fase I: Iniciación**

La escisión del ADN inducida por quimioterapia y radioterapia da como resultado daños en el epitelio basal y la submucosa. Posteriormente, la peroxidación lipídica y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) desencadenan una serie de reacciones moleculares en el tejido conjuntivo, que luego se manifiestan clínicamente en el epitelio (Epstein, 2003) (figura 8.a).

- **Fase II: Señalización y generación de mensajes**

El desarrollo de lesiones mucosas es el resultado de varios eventos moleculares multifacéticos después de la fase inicial. La escisión del ADN activa factores de transcripción

como p53 y el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), este puede activar 200 genes implicados en funciones pro y antiapoptóticas (Sonis, 2007). Además, las moléculas que se unen a la membrana celular regulan al alza en el gen que codifica la cinasa N-terminal c-Jun (JNK), que a su vez regula al alza el factor eritroide nuclear 2 (NRF2) (Sonis, 2007).

La activación inducida por genes proinflamatorios del mediador central NF- $\kappa$ B da como resultado la producción de citocinas inflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión. Estos incluyen agonistas de la muerte que causan la muerte celular (p. BAK, BIK, BAX y BID), que clínicamente se manifiestan como lesiones mucosas. La activación de los factores de transcripción influye en la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, que activan mecanismos extrínsecos que reducen la oxigenación epitelial y exacerbaban el daño de las células epiteliales basales, el tejido conectivo y el endotelio. La Señalización intersticial en el daño por radiación de  $^{20}\text{Ne}$ -ADN es causado por la activación de una enzima llamada esfingomielinasa (o ceramida sintasa), que hidroliza el lípido esfingomielina de la membrana celular e inicia la vía apoptótica. Esta ceramida mediadora intracelular de esfingolípidos, regula la señalización de transducción para inducir la apoptosis mediante la activación de la principal proteína activadora del factor de transcripción (AP-1). AP-1 induce la secreción de metaloproteinasas (MMP) que afectan la matriz de colágeno subepitelial (MMP1) y la membrana epitelial (MMP3) (Bowen, 2019). Todas estas enzimas causan daño al tejido submucoso y alteran la integridad de la interfase epitelial-submucosa a nivel de la membrana basal (figura 8.b).

- **Fase III: Amplificación de señal**

Las señales se amplifican por el daño tisular, la apoptosis, la permeabilidad vascular y la activación de enzimas como la ciclooxigenasa-2. Las citocinas inflamatorias proporcionan un

ciclo de retroalimentación positiva que mejora la respuesta a la lesión primaria. TNF- $\alpha$  es un potente activador de NF- $\kappa$ B y también inicia la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), lo que conduce a la activación de JNK, que a su vez regula la actividad transcripcional de AP1 (Curra, 2015). Esta vía compleja, finalmente conduce a la activación de la caspasa 3 y la muerte celular (figura 8.c).

- **Fase IV: Úlcera**

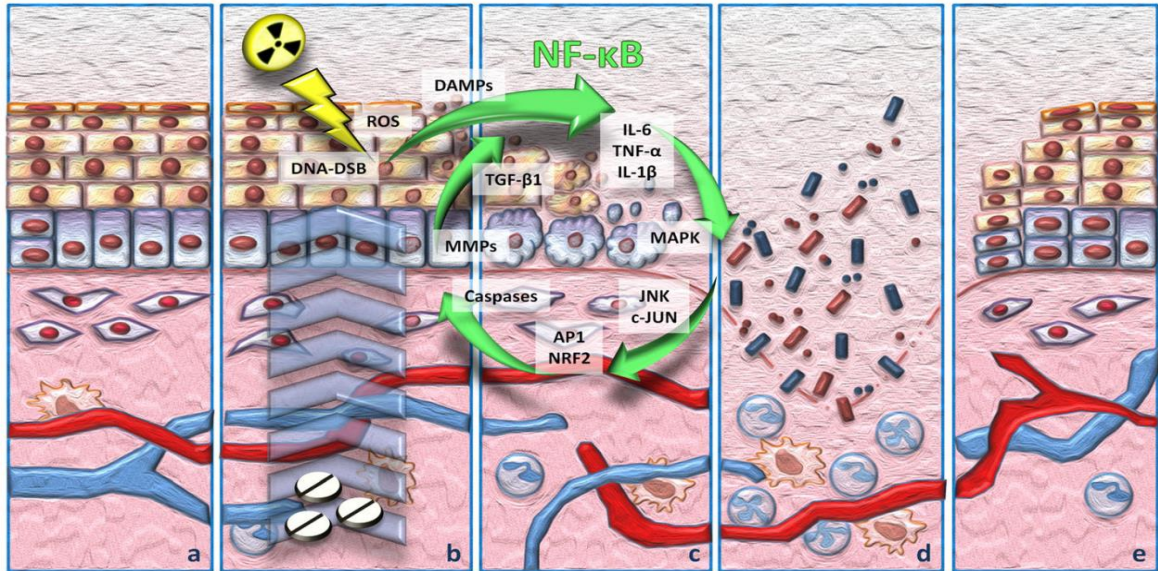
El daño tisular se manifiesta clínicamente como epitelio estriado/escamoso con inflamación y ulceración de la mucosa. La neutropenia, relacionada con la quimioterapia y radioterapia, altera la función de las células inmunitarias y las células epiteliales expuestas. (Akpek, 2003). Las heridas son vías a través de las cuales los microorganismos pueden penetrar profundamente en el tejido conjuntivo, provocando una mayor liberación de citoquinas proinflamatorias que continúan la cascada (Mohamed, 2017). La invasión microbiana también aumenta el riesgo de infección secundaria, aumentando así el riesgo de bacteriemia y sepsis (Christaki, 2014) (figura 8.d).

- **Fase V: Cicatrización**

La curación de estas úlceras mucosas confluentes depende de una variedad de factores del huésped, como la presencia de una enfermedad sistémica (incluidas las enfermedades subyacentes), la inmunidad del huésped o las infecciones oportunistas. Las señales de la submucosa y la matriz extracelular mesenquimatosa influyen en la tasa de migración, proliferación y diferenciación de las células epiteliales y en la cicatrización posterior (Sonis, 2021) (figura 8.e).

**Figuras 8.** *Fases de la fisiopatología de la mucositis oral.*



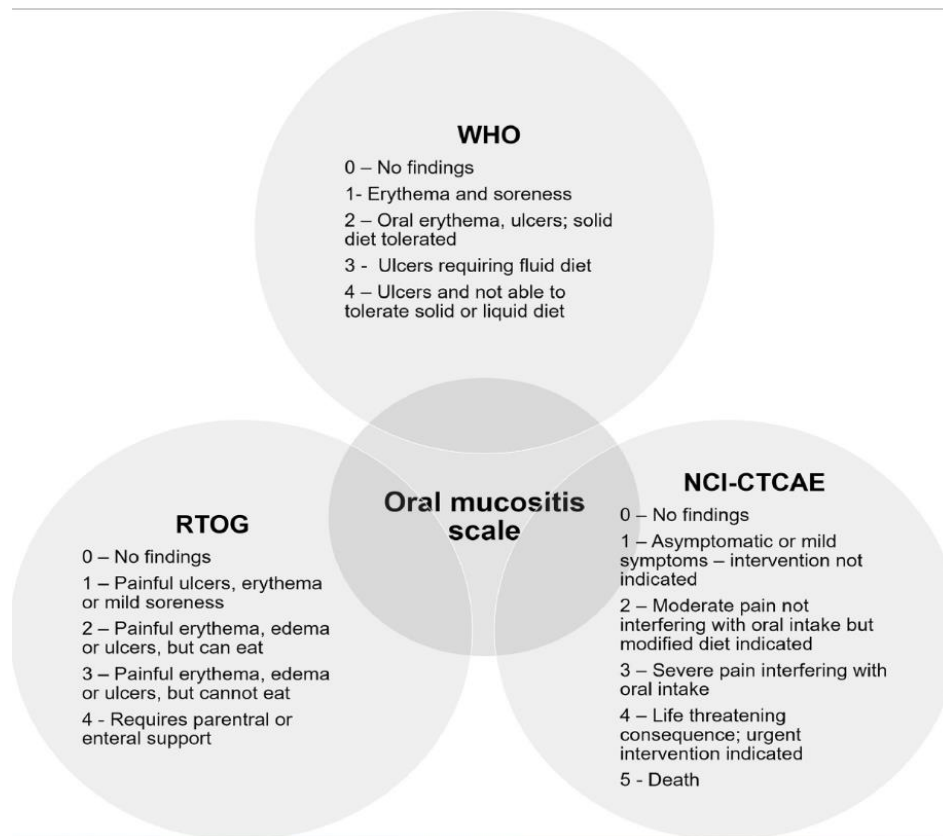


*Adaptado de " Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy" (p.2), Por C. Pulito, A. Cristaudo et al.,2020, Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, Volume 39, (210).*

#### 4.4.5 Grados de la mucositis oral

Existen varias clasificaciones disponibles en la literatura para evaluar la severidad de la mucositis (Figura 9). La escala más utilizada para evaluar objetivamente la mucositis oral es la herramienta Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG) y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Villa, 2021). Las herramientas de la OMS y RTOG son menos complejas que la escala CTCAE, pero se sabe que CTCAE combina la interpretación objetiva y subjetiva de los síntomas para que sea más significativa. Un aumento de 1 punto en la puntuación de mucositis oral indica una estancia hospitalaria más prolongada, fiebre, mayor probabilidad de infección secundaria, dependencia de la nutrición parenteral total y analgésicos opioides intravenosos (Sonis, 2004).

**Figuras 9.** Clasificaciones más comunes de la mucositis oral que representan los grados. Nota: NCI-CTCAE, Instituto Nacional del Cáncer - Criterios de terminología común para eventos adversos; RTOG, Grupo de Oncología de Radioterapia; y OMS, Organización Mundial de la Salud.



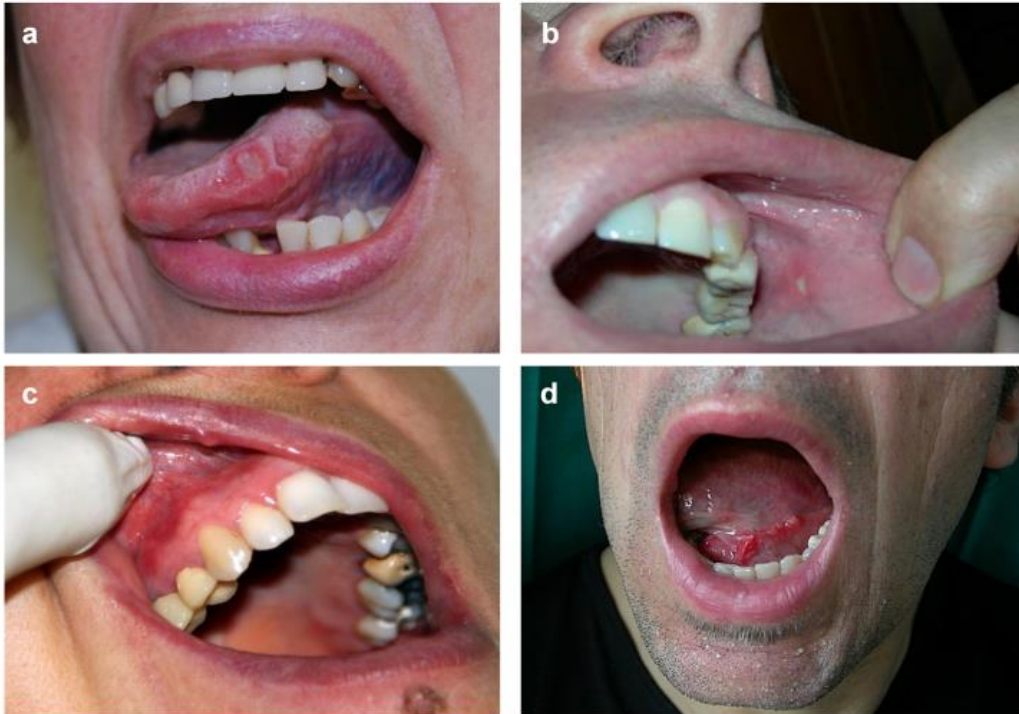
*Adaptado de " Oral mucositis: Current knowledge and future directions" (p.6), por S, Sameep, M, Maruthi et al., 2022, Disease-a-Month, Volume 68, (101300).*

#### 4.4.6 Consideraciones clínicas

La integridad de la mucosa oral protege los tejidos subyacentes de los peligros ambientales (Bowen, 2019; Wang, 2019). La inflamación de la mucosa oral puede manifestarse como atrofia de la mucosa oral, eritema, erosiones y úlceras o una combinación de estos. Las manifestaciones clínicas de la inflamación de la mucosa oral, generalmente observadas en tejidos no queratinizados, comienzan con eritema doloroso e inflamación de la mucosa afectada. Por lo

tanto, otras heridas se vuelven de libre acceso para los microorganismos (Wang, 2019). (Figura 10)

**Figuras 10.** *Imágenes representativas de mucositis inducida por terapias quimioterápicas. (a-b) ulceraciones aftosas inducidas por cetuximab, (c) eritema de la mucosa inducido por temsirolimus y (d) ulceraciones sangrantes con trauma menor inducido por everolimus.*



*Adaptado de " Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy" (p.4), Por C. Pulito, A. Cristaudo et al.,2020, Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, Volume 39, (210).*

La disfagia inducida por mucositis puede empeorar aún más la gravedad de las lesiones orales, exacerbar los síntomas sistémicos como la fatiga y la anorexia, y estar acompañada de síntomas psicológicos. Se estima que aproximadamente la mitad de las personas con mucositis tienen síntomas significativos de ansiedad y depresión (Chaitanya, 2016). Estos síntomas pueden afectar las percepciones de los pacientes sobre su calidad de vida y pueden influir en los

resultados del tratamiento en función de mecanismos como la adherencia a los regímenes de tratamiento (Housman, 2021).

Sin embargo, pocos estudios han investigado los síntomas y trastornos psiquiátricos asociados con la mucositis oral relacionada con el cáncer. En particular, la radioterapia es una de las principales causas de mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Incluso con una dosis de 50 Gy durante el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, hay secuelas como disfagia con xerostomía y cambios en el gusto que conducen a la anorexia (Bressan, 2016). En este entorno, el manejo de estos síntomas requiere una evaluación integral, prioridades de tratamiento para la causa principal y el manejo de la angustia psicosocial dentro de un equipo oncológico multidisciplinario (Sonis, 2004).

#### **4.4.7 Prevención, tratamiento y manejo de la mucositis oral**

Los métodos de tratamiento para la mucositis oral se pueden clasificar en siete grupos:

- Cuidado bucal básico
- Factores de crecimiento y citocinas
- Agentes antiinflamatorios
- Antimicrobianos, agentes de recubrimiento, anestésicos y analgésicos
- Láser y otras terapias de luz
- Crioterapia
- Agentes naturales y misceláneos (Lala, 2014).

Algunos investigadores han estimado el papel que juega la higiene bucal profesional e individual en la prevención de la mucositis oral, con pacientes que recibieron dosis altas, antes y después de sesiones de quimioterapia, donde, además, se evaluó el grado de mucositis oral

diariamente, los resultados mostraron que los pacientes que recibieron higiene oral profesional tenían una posibilidad estadísticamente significativamente menor de obtener mucositis oral que los pacientes sin higiene oral (Kashiwazaki, 2012).

Entre los tratamientos más utilizados se puede distinguir el uso de enjuague bucal como método de cuidado oral puede mantener limpio el entorno bucal y reducir la cantidad de bacterias en la boca, lo que reduce la posibilidad de infecciones debido al daño de la mucosa, lo cual es esencial para la prevención en cavidad bucal en pacientes con cáncer (Cuadro 4). Las guías de práctica clínica de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en el Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral recomiendan el uso de un enjuague bucal para la prevención de la inflamación de la mucosa oral (Rubenstein, 2004).

Entre los principales enjuagues bucales más utilizado se encuentran 10 tipos diferentes como lo son: aloe vera, bencidamina, manzanilla, clorhexidina, curcumina, miel, lactobacillus brevis, bicarbonato de sodio, enjuague bucal con povidona yodada y sucralfato (Zhang, 2020).

**Tabla 8.** *Productos utilizados para el tratamiento de la mucositis oral y sus propiedades.*

<b>Producto</b>	<b>Propiedades</b>
Aloe vera	Tiene propiedades astringentes, antiséptica, antibacteriana, antiinflamatorias y analgésicas
Bencidamina	La bencidamina es una sustancia antiinflamatoria no esteroídica que posee también propiedades analgésicas y anestésicas locales
Manzanilla	especie vegetal con acción antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulante de la cicatrización de heridas, se utiliza en la inflamación bucal, irritación de garganta y cicatrización de heridas
Curcumina	Reduce la producción de mediadores de la inflamación y los radicales libres, lo que hace que popularmente se le atribuyan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias
Miel	propiedades antiinflamatorias, antibióticas y antioxidantes
Lactobacillus brevis	
Bicarbonato de sodio	propiedades alcalinas logra controlar el pH y reducir la acidez
Povidona yodada	antiséptico de amplio espectro de actividad, que presenta la actividad microbicida
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
Clorhexidina	La clorhexidina es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático

*Adaptado de ‘‘ Comparative prevention potential of 10 mouthwashes on intolerable oral mucositis in cancer patients: A Bayesian network analysis’’ (p.3), Por X. Zhanga,D.Sun et al.,2020, Oral Oncology,Volumen 107,(10475139).*

#### **4.4.8 El impacto de la mucositis**

Un número significativo de pacientes informa que la mucositis oral es el efecto secundario más debilitante y problemático del tratamiento del cáncer y la calidad de vida (Elting, 2008; Murphy, 2009). Los analgésicos opioides no siempre alivian el dolor de las mucosas y pueden causar otros problemas, como sequedad de boca y estreñimiento, lo que se asocia con exacerbación y aumento de la carga económica (Nonzee, 2009). Los pacientes afectados tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas, más consumo de medicamentos para aliviar el dolor y apoyo nutricional. En pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, la mucositis predispone a fiebre, (Blijlevens, 2009; McCann, 2009) complicaciones infecciosas y a veces la muerte (Fanning, 2006). El cáncer y su tratamiento causan una variedad de síntomas importantes que, para mejorar nuestra comprensión, es necesario revisar así el impacto acumulativo de estos en el paciente y disponer de nuevas oportunidades de investigación que conducen en última instancia a una mejor atención de apoyo para los pacientes con esta afectación (Cleeland, 2007; Aprile, 2009).

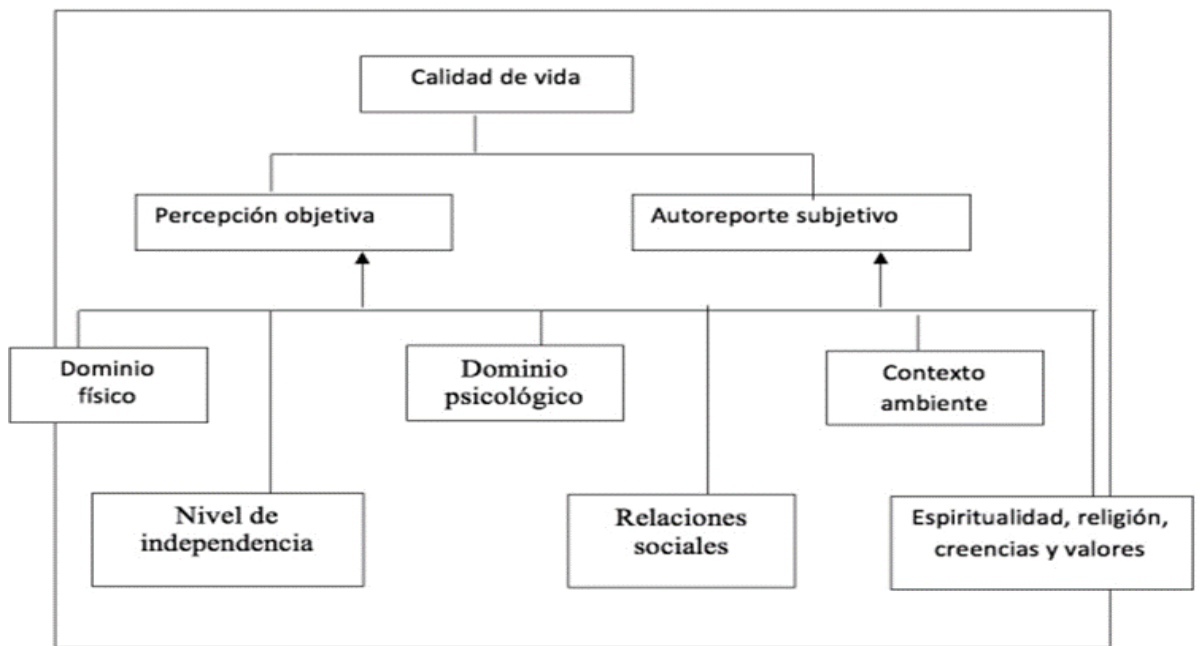
#### **4.4.9 Calidad de Vida y aspecto psicológico de la paciente**

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida como un estado de bienestar físico, mental y social, no solo la ausencia de enfermedad. Aronson y otros sugieren que este es un punto de partida suficiente y que el impacto de la enfermedad debe incluirse en el campo de la oncología (Aronson, 1993) y cómo afectan el tratamiento que recibe el

paciente. La intensidad de los efectos secundarios de la quimioterapia puede hacer el paciente no desee recibir tratamiento.

En un estudio que buscaba conocer las preferencias de los pacientes por su tratamiento, entre los pacientes con cáncer de pulmón avanzado, solo el 22 % elige quimioterapia para sobrevivir a los 3 meses, mientras que el 78 % restante elige tratamiento y cuidados paliativos que pueden mejorar su calidad de vida, incluso si no mejoran su supervivencia. (Silvestri, 2004). (Figura 11)

**Figuras 11.** Esquema de componentes Calidad de Vida. – OMS



Adaptado, (Gómez Mengelberg E, 2009).

- **Dimensiones relacionadas con la Calidad de Vida**

**Tabla 9.** Componentes psicoemocionales de la calidad de vida de los pacientes con tratamiento de quimioterapia.

<b>Componente</b>	<b>Descripción</b>
Dominio físico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor y discomfort.</li> <li>• Energía y fatiga.</li> <li>• Actividad sexual.</li> <li>• Sueño y descanso.</li> <li>• Funciones sensoriales.</li> </ul>
Dominio Psicológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sentimientos de pérdida.</li> <li>• Pensamiento, aprendizaje, memoria y concentración.</li> <li>• Autoestima.</li> <li>• Imagen corporal y apariencia.</li> <li>• Sentimientos negativos.</li> </ul>
Nivel de independencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Movilidad.</li> <li>• Actividades cotidianas.</li> <li>• Dependencia de sustancias médicas y tratamientos.</li> <li>• Dependencia a sustancias - drogas, alcohol o tabaco.</li> <li>• Capacidad para comunicarse.</li> <li>• Capacidad de trabajo.</li> </ul>
Relaciones sociales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relaciones personales.</li> <li>• Soporte social.</li> <li>• Actividades que provean soporte.</li> </ul>
Medio ambiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libertad, seguridad física, seguridad. • Ambiente hogar.</li> <li>• Satisfacción laboral.</li> <li>• Recursos financieros.</li> <li>• Salud y cuidado social, accesibilidad y calidad.</li> <li>• Oportunidad para nueva información y competencias.</li> <li>• Recreación actividades de ocio.</li> <li>• Ambiente físico (polución, ruido, clima).</li> <li>• Transporte.</li> </ul>
Espiritualidad, religión, creencias y valores	

*Adaptado, (Gómez Mengelberg E,2009).*



## **5. Metodología**

### **5.1. Tipo de estudio**

Integrativo. Revisión tipo Scoping Review.

### **5.2. Población**

Artículos publicados en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, en el periodo 2017 – 2022.

### **5.3. Muestra**

Artículos que cumplan los criterios de elegibilidad.

### **5.4. Criterios de elegibilidad**

- Literatura científica soportada en revisiones sistemáticas, ensayos controlados y aleatorizados, estudio de cohortes, estudio de casos y controles, reporte de casos, estudios de revisión.
- Artículos que traten sobre mucositis inducida por quimioterapia
- Literatura científica escrita en idioma inglés y español
- Estudios realizados en humanos.

### **5.5. Descripción del procedimiento**

Se siguió la metodología para Scoping Review planteada por Gómez et al, 2020.

#### **5.5.1. Etapa uno: Preguntas de investigación y objetivos de la revisión**

El propósito principal de esta revisión tipo Scoping Review fue identificar, mapear, evaluar y sintetizar la literatura científica existente entre las terapias antineoplásicas

(quimioterapia) con la mucositis oral y para lograr este propósito, la siguiente pregunta de investigación guiará este estudio: ¿Cuál es el panorama actual de la evidencia científica sobre el tratamiento del cáncer por quimioterapia y las implicaciones en la mucositis oral? Existe relación entre quimioterapia y mucositis oral, en caso de que si, que tipo de relación se establece

### **5.5.2. Etapa dos: Identificación de estudios**

- Se inició el proceso con la búsqueda electrónica de publicaciones científicas en dos bases de datos PubMed y ScienceDirect.
- Se realizó la búsqueda incluyendo los términos MeSH y palabras claves como lo son: quimioterapia, mucositis oral, terapias antineoplásicas, cáncer y se utilizaron estas palabras con los operadores booleanos (AND, OR) formando las ecuaciones de búsqueda como lo son:

mucositis oral AND chemotherapy

mucositis oral AND cancer AND chemotherapy

mucositis oral AND cancer AND chemotherapy OR progression.

### **5.5.3. Etapa tres: Selección de estudios**

- Se hizo un escrutinio con la búsqueda inicial revisando el título y el abstract en función de los criterios de inclusión, se tuvo en cuenta estudios relacionados con la mucositis oral y la quimioterapia para tratamiento del cáncer.
- Se leyeron los artículos completos y se seleccionaron los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Estos se analizaron de forma independiente por dos investigadores y, cuando surgió algún desacuerdo, se resolvió mediante discusión mutua

#### **5.5.4. Etapa cuatro: Extracción de datos**

Los datos de los estudios seleccionados se extrajeron en una plantilla adaptada del instrumento de extracción de datos del Joanna Briggs Institute (Aromataris & Munn, 2020). Posteriormente se realizó la descripción de los resultados obtenidos utilizando las directrices de PRISMA mediante el diagrama de flujo para la revisión tipo Scoping Review adaptado (Liberati et al., 2009).

#### **5.5.5. Etapa cinco: Análisis, síntesis y difusión de resultados**

Examinando lo encontrado en los artículos el análisis de los datos se enfocó en la identificación de una posible relación entre las implicaciones de la mucositis oral en pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento para algún tipo de cáncer; a su vez, se estableció el impacto que tiene esta terapia sobre la mucositis oral describiendo la afectación asociada con la quimioterapia.

### **5. 7. Aspectos Éticos de la Investigación**

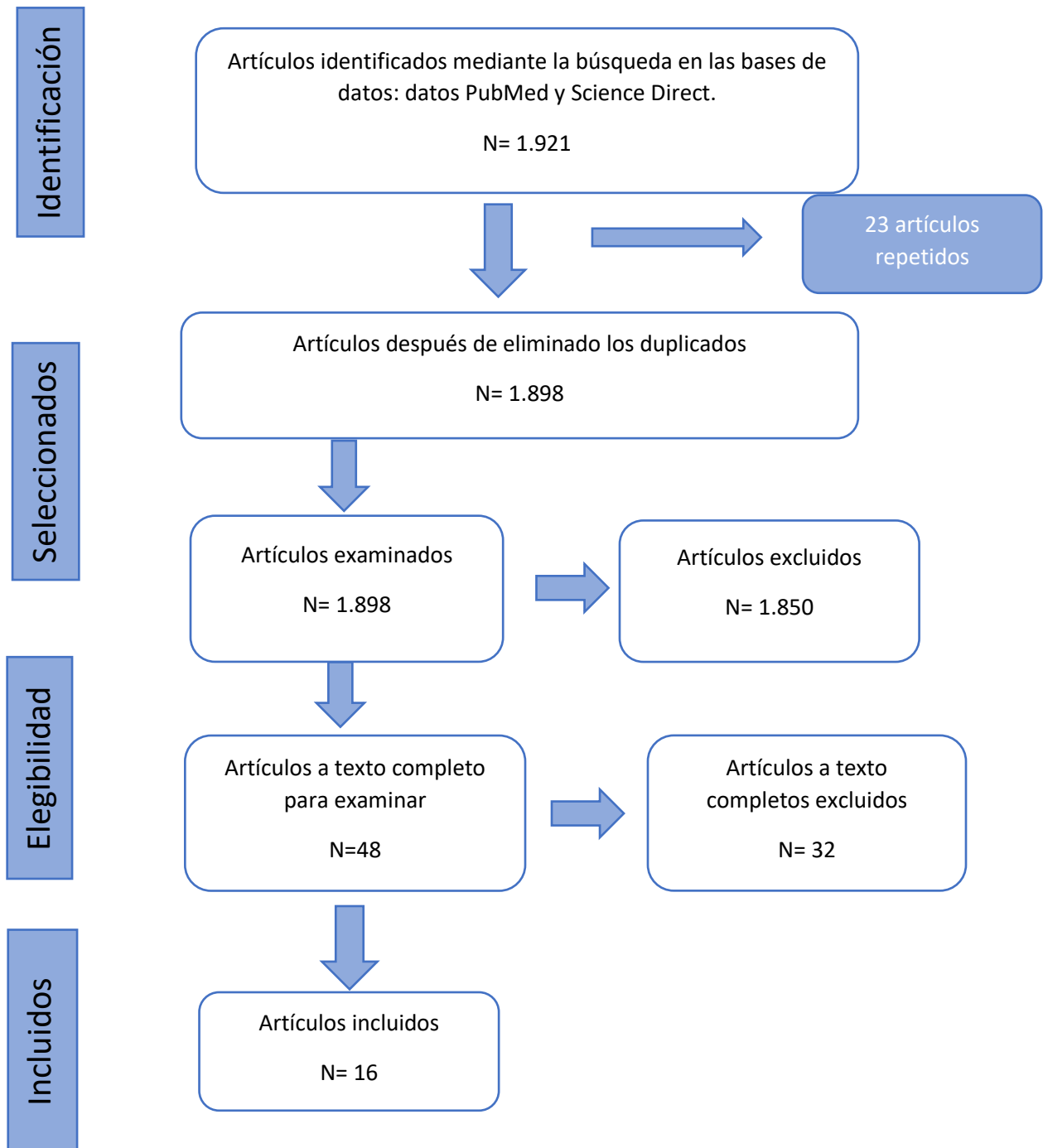
Este estudio es una investigación de alcance donde el objeto de estudio son artículos científicos y de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 título II, de la investigación en seres humanos, capítulo 1 de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, artículo 11 concluimos que esta investigación es sin riesgo ya que el método de investigación documental retrospectivos no tiene compromiso en los individuos que participan en el estudio.

## 6. Resultados

### 6.1 Selección de los artículos diagrama de flujo

Inicialmente en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, se identificaron un total de 1.921 estudios, con la ecuación “mucositis oral AND chemotherapy”, “mucositis oral AND cancer AND chemotherapy”, “mucositis oral AND cancer AND chemotherapy OR progression”, donde fueron eliminaron 23 ya que estaban duplicados, posterior a ello se revisaron títulos y abstracts donde se excluyeron 1.850, ya que no hablaban de la relación entre mucositis en pacientes que recibían quimioterapia (síntomas, manejo y tratamiento); en la lectura de texto completo se retiraron 32 ya que eran estudios en animales y no trataban de mucositis oral, finalmente se incluyeron 16 artículos para la revisión (ver gráfica 1).

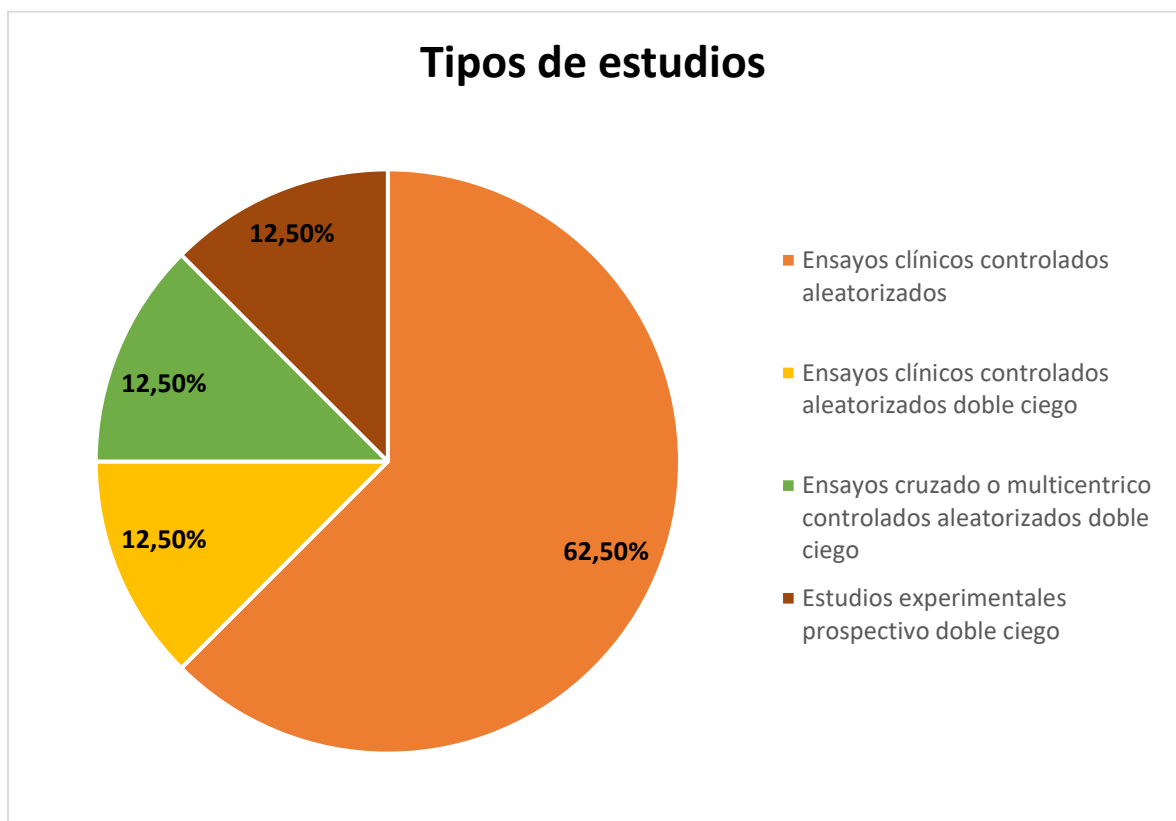
**Gráficas 1.** *Diagrama adaptado a prisma de un Scoping Review (Liberati et al., 2009).*



## 6.2 Tipo de estudio y año de publicación

En cuanto a los tipos de estudios encontrados se pudo observar que las investigaciones realizadas en la relación de la mucositis oral asociada a quimioterapia, había una variedad de tipo de estudios. De los 16 artículos seleccionados, un 62.5 % (n=10) eran ensayos clínicos controlados aleatorizados, los ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego 12.5% (n=2), ensayos cruzados o multicéntricos controlados aleatorizados 12.5% (n=2) y estudios experimentales prospectivos doble ciego 12.5% (n=2) se encontraron en iguales proporciones (Ver gráfica 2).

**Gráficas 2.** *Distribución de los diferentes tipos de estudios relacionados con la mucositis asociada a pacientes con quimioterapia.*



Los años de estudio de los artículos seleccionados tenía un rango del 2017 al 2022. En donde la mayor publicación se realizó en un 75% en los años 2018, 2020, 2021 y 2022, discriminados cada uno en un 18.75% correspondientes a 3 artículos por año, seguidos de los años 2017 y 2019 con un 25%, en donde en cada año abarco el 12.5% correspondiente a 2 artículos por año (Ver grafica 3).

**Gráficas 3.** *Distribución en años de los artículos relacionados con la mucositis asociada a pacientes con quimioterapia.*



En la relación entre el tipo de estudio y el año de publicación se encontró que en todos los años se realizaron ensayos clínicos controlados aleatorizados, los ensayos clínicos controlados aleatorizado doble ciego solo se realizaron en los años 2020 – 2021, en cuanto a los ensayos cruzados o multicéntricos controlado aleatorizado se evidencia la publicación en los años 2018 –

2020 y en el año 2019 y 2022 se publicaron estudios experimentales prospectivo doble ciego (Ver grafica 4).

**Gráficas 4.** *Relación entre el tipo de estudio y años de publicación de los artículos relacionados con la mucositis asociada a pacientes con quimioterapia.*



### 6.3 Muestra de estudio

En la muestra se logró identificar ciertas características principales de los estudios incluidos, que comprendían títulos referentes a la efectividad de ciertos tratamientos para manejar y mejorar la sintomatología dada por la mucositis oral en pacientes que recibían tratamiento de quimioterapia para los diferentes tipos de canceres. Estos dieciséis estudios se publicaron entre 2017 y 2022 e incluyeron una población de estudio atinente a dos continentes (ver tabla 10).



**Tabla 10.** *Características descriptivas de los estudios incluidos.*

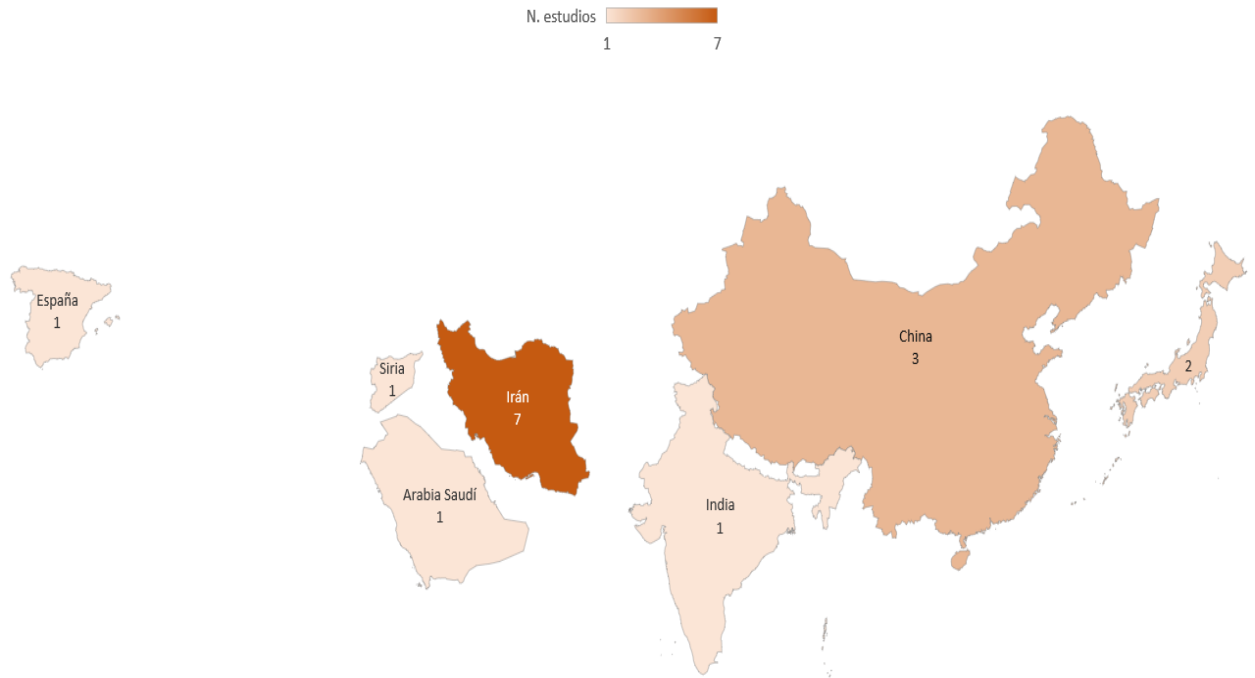
<b>Año</b>	<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>País</b>
2017	Ebtissam Z et al.	Oral mucositis in leukemic Saudi children following chemotherapy	The Saudi Journal for Dental Research	Arabia Saudita
2017	Hashemipour MA et al.	Effects of Omega-3 Fatty Acids Against Chemotherapy-induced Mucositis: A Double-blind Randomized Clinical Trial	Wounds	Iran
2018	Masoume R et al.	The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy	European Journal of Oncology Nursing	Iran
2018	Y. Kawashita et al.	"Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: a multicentre, phase II, randomized controlled trial"	Oral Maxillofac Surg	Japon
2018	Baomin Zheng et al.	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Shuanghua Baihe Tablets to Prevent Oral Mucositis in Patients With Nasopharyngeal Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy	Int J Radiat Oncol Biol Phys	China
2019	F Marín-Conde et al.	Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial	Int J Oral Maxillofac Surg	España
2019	Jiang C et al.	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma	Cancer	China
2020	Widjaja NA et al.	Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia	Asian Pac J Cancer Prev	Iran
2020	Fatemeh Sadat Hasheminasab et al.	Effects of a Plantago ovata-based herbal compound in prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer receiving chemotherapy: A double-blind, randomized, controlled crossover trial	Journal of Integrative Medicine	Iran
2020	Chaitanya N et al.	Efficacy of Improvised Topical Zinc (1%) Ora-Base on Oral Mucositis during Cancer Chemo-Radiation—A Randomized Study	Nutr Sci Vitaminol	India

2021	Oshvandi K et al.	Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy	BMC Oral Health	Iran
2021	Muaaz Alkhoul et al.	Assessing the topical application efficiency of two biological agents in managing chemotherapy-induced oral mucositis in children: A randomized clinical trial	Biology and Craniofacial Research	Siria
2021	Chaofei Xia et al.	A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma	Frontiers in immunology	China
2022	Yoshihiro Tanaka et al.	Effectiveness of elemental diets to prevent oral mucositis associated with cancer therapy: A meta-analysis	Clinical Nutrition Open Science	Japon
2022	Mohammadi F et al.	Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy	Nursing open	Iran
2022	Fardad, Fahid et al.	A comparative study to assess the effectiveness of curcumin, mucosamin, and chlorhexidine in chemotherapy-induced oral mucositis	Explore	Iran

#### 6.4 Países donde se realizaron los estudios

En cuanto a la población donde se han realizado investigaciones sobre la quimioterapia y la mucositis oral, se halló homogeneidad en los estudios, encontrando que el 6,25% (n=1) se realizó en el continente europeo y el 93,75% (n=15) fue en el continente asiático. De los 16 artículos seleccionados, el 6,25% perteneciente al continente europeo se realizó en España y los pertenecientes al continente asiático, el país donde realizaron mayores estudios fue Irán 43,75% (n=7), seguido de china 18,75% (n=3), y Japón 12,5% (n=2), posteriormente se encontró en iguales proporciones en países como India (n=1), Siria (n=1) y Arabia Saudita (n=1) con un 6,25% respectivamente. (ver gráfica 5).

**Gráficas 5.** *Representación cartográfica de países donde se han realizaron investigaciones sobre quimioterapia y mucositis oral.*



## 6.5 Edades estudiadas

En los artículos seleccionados la población de estudio tenía un rango de edad de 1 a 70 años. En un 43.75% que corresponde a 7 artículos no se registraban las edades de las poblaciones mientras que en el 56.25% correspondiente a 9 artículos si se especificaban los grupos de edades que hicieron parte de los estudios. Según los grupos etarios donde hay más publicaciones son en la población adulta los mayores de 18 años abarcando el 37.5%, y los grupos menos estudios son los sub-adultos en edades de 1 a los 18 años con el 18.75%. (Ver grafica 6).

**Gráficas 6.** *Distribución de los diferentes grupos etarios estudiados, los cuales varían desde el primer año hasta los 70 años.*



## 6.6 Objetivos de los estudios

Para los diferentes estudios encontrados sobre mucositis oral inducida por quimioterapia se encontró que la mayoría tenía como objetivo evaluar diferentes productos para prevenir y reducir el efecto de la mucositis oral en estos pacientes ocupando un porcentaje del 68.75%, seguido de los estudios que evaluaban la incidencia y gravedad de la mucositis oral en dichos pacientes con un 18.75% y por último se encontró los estudios que analizaron la mucositis oral y cómo influye sobre la calidad de vida de los pacientes que padecen dicha enfermedad con un 12.5%. (ver grafica 7) (tabla 11).

**Gráficas 7.** *Proporción de los objetivos que se tuvieron en cuenta en los diferentes estudios.*



**Tabla 11.** Relación entre el título de los artículos y los objetivos de los diferentes estudios.

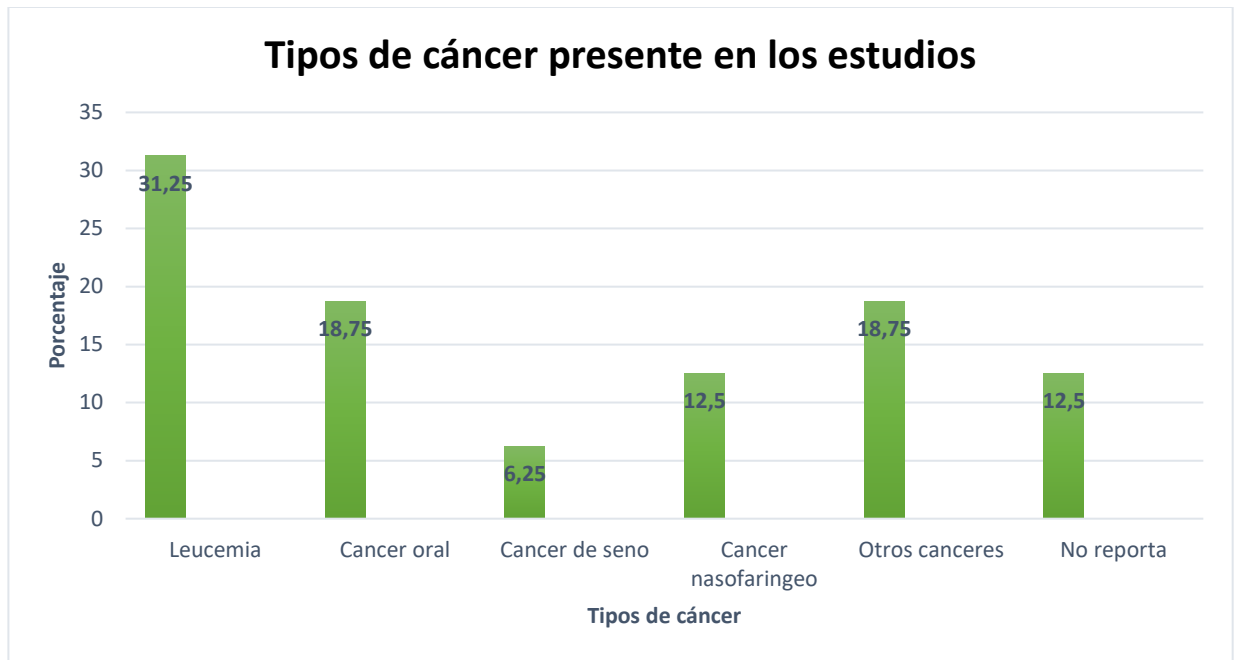
Objetivo	Título	Autor
Prevenir y reducir la Mucositis Oral	Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia	Widjaja NA et al.
	A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma	Chaofei Xia et al.
	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma	Jiang C et al.
	Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial	F Marín-Conde et al.
	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Shuanghua Baihe Tablets to Prevent Oral Mucositis in Patients With Nasopharyngeal Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy	Baomin Zheng et al.
	Assessing the topical application efficiency of two biological agents in managing chemotherapy-induced oral mucositis in children: A randomized clinical trial	Muaaz Alkhouli et al.
	Effects of a Plantago ovata-based herbal compound in prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer receiving chemotherapy: A double-blind, randomized, controlled crossover trial	Fatemeh Sadat Hasheminasab et al.
	Efficacy of Improvised Topical Zinc (1%) Ora-Base on Oral Mucositis during Cancer Chemo-Radiation—A Randomized Study	Chaitanya N et al.
	Effects of Omega-3 Fatty Acids Against Chemotherapy-induced Mucositis: A Double-blind Randomized Clinical Trial	Hashemipour MA et al.

	A comparative study to assess the effectiveness of curcumin, mucosamin, and chlorhexidine in chemotherapy-induced oral mucositis	Fardad, Farshid et al.
	"Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: a multicentre, phase II, randomized controlled trial"	Y. Kawashita et al.
Incidencia y gravedad de la Mucositis Oral	Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy	Oshvandi K et al.
	Oral mucositis in leukemic Saudi children following chemotherapy	Ebtissam Z et al.
	The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy	Masoume R et al.
Mucositis Oral y su influencia en la calidad de vida	Effectiveness of elemental diets to prevent oral mucositis associated with cancer therapy: A meta-analysis	Yoshihiro Tanaka et al.
	Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy	Mohammadi F et al.

## 6.7 Tipos de Cáncer presente en los estudios

Se logro identificar en los estudios seleccionados que un gran porcentaje del cáncer presente en estos pacientes era la leucemia con un 31,25% de la muestra seguido en iguales proporciones el cáncer oral y los otros tipos de cáncer 18,75%, seguido del cáncer nasofaríngeo 12,5% igual que los estudios que no reportaron el tipo de cáncer presente en los pacientes de estudio y por último se identificó estudios en pacientes con cáncer de seno con un 6,25% (ver grafica 8).

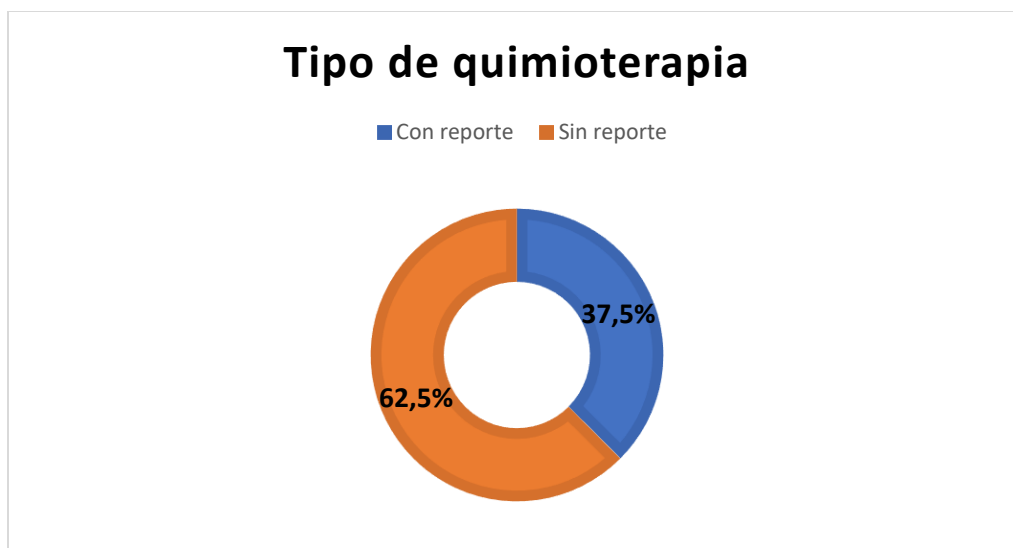
**Gráficas 8.** *Porcentaje de los diferentes tipos de cáncer presente en los estudios analizados.*



### 6.8 Tipo de quimioterapia

En la mayoría de los estudios encontrados no se reportó el tipo de quimioterapia que recibían los pacientes como tratamiento para el cáncer 62,5% (n=10), en el porcentaje restante 37,5% (n=6) se evidencio una gran diversidad de medicamentos utilizados en los cuales podemos destacar el Metotrexato, Trastuzumab, Daunorrubicina, Cisplatino, Vinorelbina, Vincristina, Citarabina, Raltitrexed, Mitoxantrona, Fluorouracilo, algunos manejados como medicamento único o en combinación entre ellos. (ver grafica 9).

**Gráficas 9.** *Proporción de la muestra entre las investigaciones que reportaron el tipo de quimioterapia utilizada en los diferentes estudios.*



## 6.9 Grado de mucositis

Se logro identificar que en todos los estudios los pacientes presentaban un grado de mucositis oral asociada al tratamiento para el cáncer llamado quimioterapia en los grados del 1 al 4 según la clasificación de la OMS, pudiendo resolverse con los diferentes tratamientos investigados durante los diferentes estudios incluidos, observando así que una de las complicaciones más frecuentes en este tipo de pacientes es la mucositis oral la cual puede afectar mucho la integridad de estos pacientes, también se encuentran en la actualidad muchos tratamientos para resolver y mejorar esta condición que pueden a obtener una mejor calidad de vida de los pacientes sometidos a quimioterapia.

## 7.1 Tratamiento utilizado para la prevención de la mucositis oral

En cuanto a los tratamientos realizados para prevenir y reducir los efectos de la mucositis se encontraron una gran variedad de productos con diferentes presentaciones y dosis diaria comparados en una escala de tiempo de 10 a 45 días por administración oral o tópica. Por otro lado, solo un estudio reporto tratamiento con fotobiomodulación en un periodo de 12 semanas siguiendo un protocolo estandarizado para la resolución de la mucositis oral (ver tabla 12).



**Tabla 12.** Descripción de los protocolos de tratamientos realizados en los diferentes estudios.

<b>Tratamiento</b>	<b>Administración</b>	<b>Dosis</b>	<b>Tiempo</b>
Glutamina	Via oral	400 mg/kg/día	14 días
Probióticos (L. plantarum, B. animalis subsp. Lactis, L. rhamnosus y L. acidophilus)	Via oral	Una cápsula, 2 veces al día	45 días
Cloruro de zinc al 2%	Enjuague bucal	Enjuague cada 8 h dos veces y cada vez 2 min con 7,5 ml	21 días
Probióticos (Bifidobacterium longum, Lactobacillus lactis y Enterococcus faecium)	Via oral	3 cápsulas 2 veces al día	45 días
Sulfato de zinc	Via oral	Capsula 50mg	14 días
Aloe vera al 70%	Tópica en cubos de esponja	Cuatro veces al día	10 días
Bicarbonato de sodio al 5%	Tópica en cubos de esponja	Cuatro veces al día	10 días
Aceite de oliva extra virgen	Tópica en cubos de esponja	Cuatro veces al día	10 días
Omega 3	Via oral	2 cápsulas al día de 1g	21 días
Curcumina al 0,5 %	Gel	Cubrir toda la boca con una capa delgada del gel cuatro veces al día	14 días
Mucosamin	Spray	Cuatro inhalaciones diarias	14 días
Clorhexidina al 0,2 %	Enjuague	Enjuague durante 1 min cuatro veces al día	14 días
Láser de diodo	Las irradiaciones se realizaron por vía intraoral, evitando la zona del tumor.	Longitud de onda 940 nm, 0,5 W láser de onda continua, área iluminada 0,036 cm <sup>2</sup> , irradiación 13,88 W/cm <sup>2</sup> , tiempo de irradiación 360 segundos, energía 180 J densidad de energía 83,3 J/cm <sup>2</sup>	12 semanas

## 7. Discusión

En la cavidad oral se suelen presentar diversas series de condiciones patológicas asociadas a múltiples factores y, una de ellas se encuentra relacionada con el cáncer y su tratamiento: la quimioterapia. La presente revisión es la primera Scoping Review que analiza la relación entre la mucositis oral y la quimioterapia, de tal manera que se pudo conocer cuál es el panorama actual en dichos términos y exponer la relación que puede llegar a existir entre estas dos condiciones. Los resultados de dicha labor se han obtenido al seleccionar una serie de publicaciones que tratan estos asuntos en bases de datos como PubMed y ScienceDirect en un periodo de tiempo comprendido entre 2017 y 2022, de tal manera fueron incluidos 16 artículos los cuales incluyen ensayos clínicos aleatorizados, controlados aleatorizados doble ciego, ensayos cruzados o multicéntricos controlados aleatorizados y estudios experimentales prospectivos doble ciego, los cuales indicaron una asociación entre la mucositis oral y el tratamiento con quimioterapia.

Llama la atención que la mucositis oral, aun cuando es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cáncer que son tratados con quimioterapia, pase por alto, seguramente, por el protagonismo que adquiere el cáncer como una patología que centre en si toda la atención de los galenos, dejando de lado otras enfermedades que de igual manera afectan la salud y la integridad del paciente, sólo que, en una escala de valor diferente, el de la calidad de vida.

Las primeras impresiones que este trabajo arrojó, es que existe un número considerable de investigaciones publicadas, aunque no tantas como para afirmar que el numero sea alto, siendo alentador observar que pese a ello se sigue escrutando estos temas de forma constante.

En segundo lugar, resalta la manera como dichos estudios señalan como principal efecto de esta enfermedad, la pérdida de la calidad de vida de los pacientes. Ya que estos al ser sometidos a tratamientos de quimioterapia dejan de alimentarse de manera adecuada, como consecuencia del dolor que la mucositis genera, afectando así la ingesta de alimentos y con ello el autocuidado que debe tener toda persona, máxime, si está batallando contra un cáncer. En contraste con este panorama, una vez ha disminuido el dolor producido por la mucositis, mejora la alimentación, el autocuidado y, por ende, se obtiene una mejor calidad de vida y una mejor adherencia al tratamiento.

En el mismo sentido, afirman Ebtissam et al, que uno de los principales riesgos de la mucositis es ocasionar una severa interferencia y molestia que impide ingerir alimentos. De igual manera, Schnell, informa hallazgos similares, en cuanto a que la mucositis puede afectar los normales hábitos de alimentación de un paciente, comprometiendo así su pronóstico y con ello su evolución en términos de recuperación y éxito del tratamiento contra el cáncer.

En tercer lugar, lo concerniente a los productos utilizados, ya sea para prevenir o reducir los efectos de la mucositis, exponen resultados positivos y alentadores, puesto que se observó una importante disminución de efectos que impactan la calidad de vida, después de la tercera semana de tratamiento.

Según Khodayar et al, el estudio realizado con enjuagues bucales de Cloruro de Zinc demostró ser efectivo para prevenir e incluso reducir los efectos graves que trae consigo la quimioterapia sobre la mucosa oral. De igual forma, Chitapanarux et al, expone que aun cuando la mayor intensidad de la afectación, reflejada en la severidad y el dolor que genera la mucositis oral en la segunda y tercera semana del tratamiento con la quimioterapia, los enjuagues bucales con Bicarbonato de Sodio al 5 % reducen dichos malestares.

Ahora bien, Mohammadi et al, demostró en su estudio que efectivamente tanto los enjuagues bucales de Cloruro de Zinc, como los de Bicarbonato de Sodio, resultaron ser efectivos a partir de la tercera semana para contrarrestar la mucositis oral. No obstante, queda pendiente establecer el por qué es a partir de este periodo de tiempo que dichos tratamientos aportan los mejores resultados.

Por otra parte, Chang et al, al realizar pruebas con otra alternativa, halló que los productos usados en procesos de suplementación con Glutamina podrían, reducir tanto la incidencia, como la gravedad de mucositis, dado que contribuye a reparar el daño y la recuperación celulares de la mucosa.

Por su lado, Hashemipour et al, lograron demostrar que los pacientes que recibieron ácidos grasos Omega-3 vieron mejorada de manera significativa su calidad de vida, puesto que se redujo el dolor y la irritación de la cavidad oral y la garganta. En consecuencia, esto les permitió: comer, dormir e ingerir líquidos. Mejorando las perspectivas de los pronósticos y demostrando con ello, la eficiencia de los Ácidos grasos Omega-3 en este sentido, además, de contribuir a que se acelere el proceso de cicatrización.

En cuarto lugar, se evidenció que uno de los productos usados en los tratamientos de quimioterapia con implicaciones sobre las afectaciones por mucositis oral, según Widjaja et al, es el Metotrexato, puesto que se demostró que el 62,5% de los sujetos que experimentaron mucositis, lo hicieron después de recibir dicho medicamento. Por su parte, Sujotnik et al, resalta que el metotrexato suministrado animales de experimentación, generó:

- Histológicamente daño significativo en la forma de la cripta.
- Daño severo en las vellosidades epiteliales, con atrofia.
- Degeneración y acortamiento del tamaño de las vellosidades.

- Infiltración de leucocitos polimorfonucleares en lamina propia.

Por último la mayoría de los autores coinciden y recomiendan realizar estudios con un tamaño de muestra más grande, seguimiento a largo plazo y el uso y evaluación de diferentes concentraciones de cada producto, para determinar de manera más precisa la eficacia de los diferentes tipos de enjuagues, optimización de la dosis y el régimen, además, de la evaluación de la efectividad, incidencia y gravedad de los enjuagues bucales en el tratamiento de la mucositis en otras membranas mucosas del tracto gastrointestinal y sus trastornos (náuseas, vómitos y diarrea) lo que proporcionaría información más valiosa. Adicionalmente, se sugieren investigaciones colaborativas multiinstitucionales para determinar un régimen óptimo para el cuidado oral de estos pacientes y así suministrar la base para prácticas mejores en relación con la mucositis oral.

Como bien se ha demostrado la quimioterapia es uno de los tratamientos más factibles para múltiples tipos de cáncer, pero este método de tratamiento está asociado con muchos problemas y efectos secundarios tóxicos que pueden ocurrir durante y después del tratamiento, La mucositis oral se ha identificado como uno de los efectos secundarios más debilitantes y dolorosos de la quimioterapia durante la aplicación de este tratamiento, ocasionando una inflamación dolorosa, acompañada de múltiples úlceras causa dificultad para comer y beber, deterioro del habla y dolor persistente en la cavidad oral. Esto puede tener consecuencias significativas para el estado nutricional y la condición física de estos pacientes y, en consecuencia, puede afectar su salud mental y calidad de vida. La mucositis oral no solo interfiere en la calidad de vida del paciente, sino que genera una tasa de interrupción del tratamiento por eso los diferentes estudios buscan la forma de mejorar o mitigar todos los efectos conocidos de la mucositis oral, mejorando así la integridad física y emocional de estos pacientes, así como dar una mejor continuidad a los tratamientos para el cáncer.

por otro lado, un aspecto de gran importancia es la falta de este tipo de estudios en América latina, ya que los artículos objeto de estudio en su mayoría eran del continente asiático, seguido del continente europeo, quedando nula la observación de como está el panorama de la evidencia científica en nuestro continente.

### **Limitaciones**

Nuestro estudio se limita a las bases de datos PubMed y ScienceDirect. Por lo tanto, es posible que no cubra todos los estudios realizados en este campo, especialmente aquellos publicados en revistas locales no indexadas, publicaciones en idiomas diferentes al inglés, así como en plataformas de acceso abierto, por consiguiente no aportaron la suficiente cantidad de artículos para un estudio más amplio.

## Conclusiones

El presente trabajo es la primera Scoping Review que analizó la relación entre la mucositis oral y la quimioterapia, de tal manera que se pudo conocer cuál es el panorama actual y presentar la relación que pudiera existir entre estas condiciones. El tratamiento antineoplásico cambia el equilibrio ecológico microbiano natural, como consecuencia de la propia enfermedad neoplásica o de las estrategias terapéuticas empleadas para tratarla (quimioterapia); produciendo en la cavidad oral un resultado negativo, como consecuencia de los cambios en la función inmune celular y humoral, en las barreras físicas y en las poblaciones microbianas endógenas.

El estado actual de la evidencia científica con la relación entre quimioterapia y mucositis oral durante el tratamiento del cáncer con los documentos recuperados entre 2017 – 2022. Indican que la mayor parte de los estudios publicados se han realizado en el continente asiático, con trabajos que han reportado el uso de tratamientos paliativos para reducir y mitigar los efectos adverso-ocasionados por la quimioterapia.

La mayoría de los autores están de acuerdo y recomiendan estudios con muestras más grandes, seguimiento a largo plazo y el uso y evaluación de diferentes concentraciones de cada producto para determinar con mayor precisión la efectividad de los diferentes tipos de enjuagues bucales, optimizar la dosis y el régimen, así como evaluar la efectividad, incidencia y severidad de los enjuagues bucales en otras mucositis gastrointestinales y sus complicaciones (náuseas, vómitos y diarrea) brindará información más valiosa.

Además, se recomienda un estudio colaborativo multiinstitucional para determinar las mejores opciones de cuidado oral para estos pacientes, proporcionando así una base para las mejores prácticas en el manejo de la mucositis oral. Cabe resaltar, de manera adicional, la falta



de literatura para América y Colombia, respecto a la relación de la mucositis oral y pacientes sometidos a quimioterapia, se desconoce su incidencia y manejo para estas poblaciones.

## Bibliografía

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:365-76.
- Abreu Velez AM, Howard MS. Tumor-suppressor genes, cell cycle regulatory checkpoints, and the skin. *N Am J Med Sci* 2015;5:176–88.
- Adams D. Keratinization of the oral epithelium. *Ann R Coll Surg Engl.* 1976 Sep;58(5):351-8. PMID: 788618; PMCID: PMC2491838.
- Ahn, J. Segers, S., Hayes, R. (2012). Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive. *Carcinogenesis*, 33 (5): 1055 – 8. doi: 10.1093/carcin/bgs112.
- Ammajan, RafeekRahim; Joseph, Rosamma; Rajeev, R; Choudhary, Kanaram; Vidhyadharan, K (2013). Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: A hospital-based study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 9(4), 630–. doi:10.4103/0973-1482.12646.
- AlJulaiah GH, Lasrado S. Anatomy, Head and Neck, Tongue Taste Buds. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30969518.
- Akpek, G., Knight, R. D., & Wright, D. G. (2003). Use of oral mucosal neutrophil counts to detect the onset and resolution of profound neutropenia following high-dose myelosuppressive chemotherapy. *American journal of hematology*, 72(1), 13-19.
- Barrett AW, Scully C. Human oral mucosal melanocytes: a review. *J Oral Pathol Med.* 1994 Mar;23(3):97-103. doi: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb01095.x. PMID: 8021847.

- Bascones Martínez A, Figuero Ruiz E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Av Periodon Implantol*. 2005; 17, 3: 147-156.
- Bakhoum SF, Thompson SL, Manning AL, Compton DA. Genome stability is ensured by temporal control of kinetochore–microtubule dynamics. *Nat Cell Biol* 2009;11:27–35.
- Bakhoum SF, Compton DA. Chromosomal instability and cancer: a complex relationship with therapeutic potential. *J Clin Investig* 2012;122:1138–43.
- Bearlly S, Cheung SW. Sensory Topography of Oral Structures. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jan 1;143(1):73-80. doi: 10.1001/jamaoto.2016.2772. PMID: 27684535.
- Bowen, J., Al-Dasooqi, N., Bossi, P. et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer* 27, 4023–4033 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04893-z>.
- Brizuela M, Winters R. *Histología, Mucosa Oral*. [Actualizado el 15 de mayo de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115/>.
- Cremona CA, Lloyd AC. Loss of anchorage in checkpoint-deficient cells increases genomic instability and promotes oncogenic transformation. *J Cell Sci* 2009;122:3272–81.
- Collins I, Garrett MD. Targeting the cell division cycle in cancer: CDK and cell cycle checkpoint kinase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:366–73.
- Chen J, Ahmad R, Li W, Swain M, Li Q. Biomechanics of oral mucosa. *J R Soc Interface*. 2015 Aug 6;12(109):20150325. doi: 10.1098/rsif.2015.0325. PMID: 26224566; PMCID: PMC4535403.
- Chaitanya, N. C., Garlapati, K., Priyanka, D. R., Soma, S., Suskandla, U., & Boinepally, N. H. (2016). Assessment of anxiety and depression in oral mucositis patients undergoing

- cancer chemoradiotherapy: A randomized cross-sectional study. *Indian journal of palliative care*, 22(4), 446.
- Eric M. Genden; Alfio Ferlito; Carl E. Silver; Robert P. Takes; Carlos Suárez; Randall P. Owen; Missak Haigentz; Sandro J. Stoeckli; Ashok R. Shaha; Alexander D. Rapidis; Juan Pablo Rodrigo; Alessandra Rinaldo (2010). Contemporary management of cancer of the oral cavity. , 267(7), 1001–1017. doi:10.1007/s00405-010-1206-2.
- Epstein, J. B., & Schubert, M. M. (2003). Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park, NY)*, 17(12), 1767-79.
- Escalona Veloz, Rafael. (2015). Diagnóstico histopatológico de cáncer bucal en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". *MEDISAN*, 19(2), 223-228.
- Feller, Liviu; Masilana, Aubrey; Khammissa, Razia AG; Altini, Mario; Jadwat, Yusuf; Lemmer, Johan (2014). Melanin: the biophysiology of oral melanocytes and physiological oral pigmentation. *Head & Face Medicine*, 10(1), 8–. doi:10.1186/1746-160X-10-8
- Fischer M, Quaas M, Steiner L, Engeland K. The p53–p21-DREAM-CDE/CHR pathway regulates G2/M cell cycle genes. *Nucleic Acids Res* 2016;44:164–74.
- Fleisch L, Austin JC. A histologic study of the response of masticatory and lining mucosa to mechanical loading in the vervet monkey. *J Prosthet Dent*. 1978 Feb;39(2):211-6. doi: 10.1016/s0022-3913(78)80024-9. PMID: 413909.
- Francesco D'Aiuto; Mohammed Parkar; Georgios Andreou; Peter M. Brett; Derren Ready; Maurizio S. Tonetti (2004). Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence?: A pilot intervention study. , 31(5), 402–411. doi:10.1111/j.1600-051x.2004.00580.x.

- Gaballah KY, Rahimi I. Can presence of oral Fordyce's granules serve as a marker for hyperlipidemia? *Dent Res J (Isfahan)*. 2014 Sep;11(5):553-8. PMID: 25426145; PMCID: PMC4241607.
- Gómez Mengelberg E. Un recorrido histórico del concepto de salud y calidad de vida a través de los documentos de la OMS. *TOG (A Coruña) [revista en Internet]* 2009;6(9):10. [Consultado 11 de enero de 2014]. Disponible en:[http://www.revistatog.com/num9/pdfs/original 2. Pdf](http://www.revistatog.com/num9/pdfs/original%20.pdf).
- González Díaz, M. E., Toledo Pimentel, B., & Nazco Ríos, C. (2002). Enfermedad periodontal y factores locales y sistémicos asociados. *Revista cubana de estomatología*, 39(3), 374-395.
- Groeger, Sabine; Meyle, Joerg (2019). Oral Mucosal Epithelial Cells. *Frontiers in Immunology*, 10(), 208–. doi:10.3389/fimmu.2019.00208.
- Housman, B., Flores, R., & Lee, D. S. (2021). Narrative review of anxiety and depression in patients with esophageal cancer: underappreciated and undertreated. *Journal of Thoracic Disease*, 13(5), 3160.
- Hurtado, D., Estrada, J. (2012). Oral Complications in Patients Undergoing Radiotherapy: A Review of Literature. *Universitas Odontologica*, 31(67). <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/4348>.
- Huang, ShaoHui; O'Sullivan, Brian (2017). Descripción general de la clasificación TNM de la octava edición para el cáncer de cabeza y cuello. Opciones de tratamiento actuales en oncología, 18(7), 40–. doi:10.1007/s11864-017-0484-y.
- Kashiwazaki, H.; Matsushita, T.; Sugita, J.; Shigematsu, A.; Kasashi, K.; Yamazaki, Y.; Kanehira, T.; Yamamoto, S.; Kondo, T.; Endo, T.; et al. El cuidado de la salud oral

- profesional reduce la mucositis oral y la neutropenia febril en pacientes tratados con trasplante alogénico de médula ósea. *Apoyo. Care Cancer* 2012, 20, 367–373.
- Kingsmill VJ; BKB Berkovitz; AW Barrett (2005). Un análisis inmunohistoquímico de la densidad de células Merkel humanas en el epitelio gingival de sujetos dentados y desdentados., 50(10), 883–887. doi:10.1016/j.archoralbio.2005.02.004.
- Kydd WL, Daly CH. The biologic and mechanical effects of stress on oral mucosa. *J Prosthet Dent.* 1982 Mar;47(3):317-29. doi: 10.1016/0022-3913(82)90162-7. PMID: 7038105.
- Khodayar O, Vafaei SY, Kamallan SR, Khazaei S, Ranjbar H, Mohammadi F. Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. *BMC Oral Health.* 2021 Jul 22;21(1):364. doi: 10.1186/s12903-021-01706-w. PMID: 34294072; PMCID: PMC8296564.
- Lala, RV; Bowen, J.; Barasch, A.; Elting, L.; Epstein, J.; Keefe, DM; McGuire, DB; Migliorati, C.; Nicolatou-Galitis, O.; Peterson, DE; et al. Guías de práctica clínica de MASCC/ISOO para el manejo de la mucositis secundaria a la terapia del cáncer. *Cáncer* 2014, 120, 1453– 1461
- Laplace Pérez BN, Legrá Matos SM, Fernández Laplace J, Quiñones Márquez D, Piña Suárez L, Castellanos Alместoy L. Enfermedades bucales en el adulto mayor. *CCM [revista en la Internet]*. 2013 [citado 24 agosto 2015];17(4):477-488. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S156043812013000400008&lng=e](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156043812013000400008&lng=e)
- Laugerette F, Gaillard D, Passilly-Degrace P, Niot I, Besnard P. Do we taste fat? *Biochimie.* 2007 Feb;89(2):265-9. doi: 10.1016/j.biochi.2006.10.011. Epub 2006 Nov 10. PMID: 17126471.

- Marques, M., Dib, L. (2004). Periodontal changes in patients undergoing radiotherapy. *J Periodontol*, 75(9):1178-87. doi: 10.1902/jop.2004.75.9.1178.
- Margaret J. Duncan (2005). Oral microbiology and genomics. , 38(1), 63–71.  
doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00111.x.
- Momares D, Bárbara; Contreras C, Gabriela; Martínez R, Benjamín; Ávalos J, Nicolás; Carmona R, Leonardo (2014). sobrevida en carcinoma espinocelular de mucosa oral: análisis de 161 pacientes. *Revista chilena de cirugía*, 66(6), 568–576. doi:10.4067/S0718-40262014000600010.
- Mohammadi F, Oshvandi K, Kamallan SR, Khazaei S, Ranjbar H, Ahmadi-Motamayel F, Gillespie M, Jenabi E, Vafaei SY. Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy. *Nurs Open*. 2022 May;9(3):1602-1611. doi: 10.1002/nop2.1168. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35170247; PMCID: PMC8994952
- Nwizu, N., Wastebaskets-Wende, J., Genco, R. (2020). Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontology* 2000, 83 (1): 213-233. doi: 10.1111/prd.12329.
- Panarese, I. (2018). Carcinoma de células escamosas oral y orofaríngeo: parámetros histopatológicos del comportamiento agresivo, Revisión de expertos de la terapia contra el cáncer.
- Patel S, Lydiatt W, Ridge J, et al. Cervical lymph nodes and unknown primary tumors of the head and neck. In: Amin M, Edge S, Greene F, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. Eighth ed. Swizerland: Springer Nature; 2017. p. 67–78.

Pearl LH, Schierz AC, Ward SE, Al-Lazikani B, Pearl FM. Oportunidades terapéuticas dentro de la respuesta al daño del ADN. *Nat Rev Cancer* 2015;15:166–80

Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncology*. 2010 Jun;46(6):452-6 [link].

Pulito, Claudio; Cristaudo, Antonio; Porta, Caterina La; Zapperi, Stefano; Blandino, Giovanni; Morrone, Aldo; Strano, Sabrina (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1), 210–. doi:10.1186/s13046-020-01715-7

Rebolledo, M., Toloza, O., Alonso, I. (2017). Condiciones estomatológicas en pacientes con cáncer durante y posterior al tratamiento antineoplásico. *Revista Nacional De Odontología*, 13 (24): 87-99. <https://doi.org/10.16925/od.v12i24.1659>.

Rocha A. (2009). Cancer oral: el papel del odontologo en la deteccion temprana y control. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia*; 21(1):112-21. <https://revistas.udea.edu.co/index.php/odont/article/view/2237/3032>.

Rocha, A., Jojoa, A. (2011). Dental Management of oral complications secondary to cancer treatment with chemotherapy and radiotherapy. *CES Odontología*, 24(2), 71-78. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-971X2011000200008&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2011000200008&lng=en&tlng=es).

Rueda, F., Hernández, S. (2008). Prevalencia de *Candida albicans* aislada de la cavidad oral de pacientes con cáncer. *Rev Odontol Latinoam*, 0 (2): 38-41. <https://www.odontologia.uady.mx/revistas/rol/pdf/V00N2p38.pdf>.

Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein, J., ... & Sonis, S. T. (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer



- therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(S9), 2026-2046.
- Salomón, B., Young, R., Rischin, D. (2018). Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Seminars in Cancer Biology*. 52 (Pt2): 228-240. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.01.008.
- Salvi S, Holgate ST. Could the airway epithelium play an important role in mucosal immunoglobulin A production. *Cin Exp Allergy* 1999 Dec;29(12):1597-605.
- Sameep S. Shetty BDS MDS, Meghana Maruthi MDS, Vasantha Dhara MDS, José Alcides Almeida de Arruda DDS, MSc Lucas Guimarães Abreu DDS, PhD Ricardo Alves Mesquita DDS, PhD Antonio Lucio Teixeira MD, Oral mucositis: Current knowledge and future directions, Volume 68, Issue 5, May 2022, 101300.
- Sarode, Gargi; Maniyar, Nikunj; Sarode, Sachin C.; Jafer, Mohammed; Patil, Shankargouda; Awan, Kamran Habib (2020). Epidemiologic aspects of oral cancer. *Disease-a-Month*, (), 100988–. doi:10.1016/j.disamonth.2020.100988.
- Silvestri G. Chemotherapy for advanced lung cancer: is the glass half full or half empty? *Thorax*. 2004 Oct;59(10):821.
- Sobin LH, Brierley J, Gospodarowicz M, et al. Principles of cancer staging. In: O'Sullivan B, Brierley J, D'Cruz A, et al., editors. *UICC manual of clinical oncology*. 9th ed. Chichester: Wiley; 2015. p. 34–9.
- Sonis, Stephen T. (2004). La patobiología de la mucositis. , 4(4), 277–284. doi:10.1038/nrc1318.
- Sonis, ST (2007). Patobiología de la mucositis oral: nuevos conocimientos y oportunidades. *J Support Oncol* , 5 (9 Suplemento 4), 3-11.

Sonis, S. T. (2011). *Oral mucositis. Anti-Cancer Drugs*, 22(7), 607-612.

doi:10.1097/cad.0b013e3283462086 10.1097/CAD.0b013e3283462086.

Suemi, Mendes Irie, E., Borges, J., Osuna, L., Rabelo, G., Soares, P. (2018). Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: A review of the literature and topics of interest for clinicians. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23 (5): e524-e530. doi: 10.4317/medoral.22474.

Sullivan B, Maki RG, Agulnik M, et al. Soft tissue sarcoma of the head and neck. In: Amin M, Edge S, Greene F, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. Eighth ed. New York: Springer; 2017. p. 113–21.

Sroussi, H., Epstein, J., Bensadoun, R., Saunders D., Lalla, R., Migliorati, C., et al. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*, 6(12): 2918-2931. doi: 10.1002/cam4.1221.

Schnell, F. M. (2003). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *The oncologist*, 8(2), 187-198.

Schuurhuis, J., Stokman, M., Witjes, M., Langendijk, J., Winkelhoff, A., Vissink, A., et al. (2016). Head and neck intensity modulated radiation therapy leads to an increase of opportunistic oral pathogens. *Oral Oncology*, 58: 32–40. Doi.10.1016/j.oraloncology.2016.05.005.

Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30860753.

- Thomas AJ, Erickson CA. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008 Dec;21(6):598-610. doi: 10.1111/j.1755-148X.2008.00506.x. PMID: 19067969.
- van der Waal, I.; de Bree, R.; Brakenhoff, R.; Coebergh, JW. (2011). Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, (), e300–e305. doi:10.4317/medoral.16.e300.
- Vozza, I., Caldarazzo, V., Polimeni, A., Ottolenghi, L. (2015). Periodontal disease and cancer patients undergoing chemotherapy. *International Dental Journal.* 65(1):45-8. doi: 10.1111/idj.12133.
- Wang YP, Chen IC, Wu YH, Wu YC, Chen HM, Yu-Fong Chang J. Langerhans cell counts in oral epithelial dysplasia and their correlation to clinicopathological parameters. *J Formos Med Assoc.* 2017 Jun;116(6):457-463. doi: 10.1016/j.jfma.2017.02.006. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28292622.
- Widjaja NA, Pratama A, Prihaningtyas R, Irawan R, Ugrasena I. Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Jul 1;21(7):2117-2121. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.7.2117. PMID: 32711440; PMCID: PMC7573404.
- Yamaguchi, Y.; Brenner, M.; Audiencia, VJ (2007). La regulación de la pigmentación de la piel. *Revista de Química Biológica*, 282(38), 27557–27561. doi:10.1074/jbc.r700026200.
- Ying L, Chen D, Liang J, Gao J, Luo Z, Wang R, Liu W, Huang C, Ning X, Liu M, Huang H. Administration of nimotuzumab combined with cisplatin plus 5-fluorouracil as induction therapy improves treatment response and tolerance in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent radiochemotherapy: a multicenter

randomized controlled study. *BMC Cancer*. 2019 Dec 30;19(1):1262. doi:  
10.1186/s12885-019-6459-6. PMID: 31888551; PMCID: PMC6937916.

Zhang, Xu; Sun, Di; Qin, Nan; Liu, Meishuo; Zhang, Jing; Li, Xiaohan (2020). Comparative prevention potential of 10 mouthwashes on intolerable oral mucositis in cancer patients: A Bayesian network analysis. *Oral Oncology*, 107(), 104751–. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104





