



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO ODONTOLÓGICO DE LA MUCOSITIS ORAL
ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

GLORIA PAMELA MEDEL MAYA

TUTOR: Mtra. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO

VoBo
Adriana Molotla



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE.

1. Introducción.....	4
2. Antecedentes.....	5
3. Marco Teórico:	
3.1 Definición de Mucositis Oral.....	7
3.2 Etiología.....	8
3.3 Epidemiología.....	9
3.4 Fisiopatología.....	10
3.5 Manifestaciones Clínicas.....	13
3.6 Clasificación.....	15
3.7 Diagnóstico.....	17
4. Protocolo para el tratamiento de la Mucositis Oral.....	19
4.1 Prevención.....	20
4.2 Nuevas alternativas.....	22
4.2.1 Láser.....	22
4.2.2 Crioterapia.....	24
4.2.3 Alternativas Naturales.....	25
a) Aloe Vera.....	26
b) Caléndula.....	26
c) Manzanilla.....	27
d) Miel.....	28
4.2.4 Citoprotectores.....	30
4.3 Analgesia.....	32
5. Impacto Económico.....	33
6. Conclusiones.....	34
7. Bibliografía.....	35

Agradecimientos.

Hay tanto que agradecer; a la vida, al amor, al tiempo.

Existen momentos y personas por las que ahora estoy aquí, me he forjado, he crecido y ahora cumpla un sueño...

Mamá; gracias por ser la mujer más valiente que conozco, por nunca soltar mi mano, por enseñarme la fortaleza y la nobleza que reflejas en tus ojos. Siempre serás mi mayor ejemplo.

Papá; gracias por ser inquebrantable, por tu fuerza, por tu voz y tu protección.

Tus palabras y tu sabiduría me han ayudado cuando menos lo imaginas.

Patito, hermana; gracias por ser mi compañera en todo momento y no dejarme caer. Por las pláticas y tu luz, tu compañía es un tesoro invaluable para mí. Eres mi gran orgullo.

Ninis; por tu paciencia, por tus risas, por quererme tanto. Me enseñaste y acompañaste en mis primeros pasos por la vida y la escuela. Jamás lo olvidaré.

Elizabeth, por ser mi persona especial, por creer en mí más que nadie. Por los chocolates y el café, por tu amor y tu apoyo incondicional, por enseñarme los colores y por tanta magia. Hiciste el camino más fácil y precioso.

A mí ángel; tío Anselmo, siempre has estado, estarás y te querré hasta final porque recuerda que él siempre es solo el inicio.

A mí abuelito, por su calidez, y por ser el roble eternamente.

Xime, Sebastián, Karla y Alejandro por ser más que amigos para mí, por sus letras, la música, las risas y los libros. Me hicieron conocer la amistad y simplemente mi vida no sería la misma sin ellos.

A todos mis amigos de la facultad, con especial mención a Sam, Ale, Itzel, Bere y Toño. Mi estadía en Odontología definitivamente fue un vaivén, pero hicieron de ella la mejor. Gracias, por tanto.

Angie, Xime y Naty, por su alegría y por estar presentes con una sonrisa.

A la Mtra. Adriana Molotla, por descifrar mis palabras rebuscadas en cada idea y ayudarme hasta el final. No pude tener mejor tutora.

Para la Universidad Nacional Autónoma de México, porque desde el primer momento y el primero paso en el Colegio de Ciencias y Humanidades Plantel Sur, me conquistó y me ha brindado más de lo que algún día soñé.

En mi mente siempre estará cada persona, cada cielo y cada granito de arena que se ha construido para que yo haya llegado hasta aquí.

Orgullosa siempre de pertence; goya a cada paso que

1. INTRODUCCIÓN.

La Mucositis Oral (MO) es un evento adverso del tratamiento que combate a una enfermedad mortal como lo es el cáncer; es una lamentable complicación para los pacientes que además de contender en la batalla contra el cáncer, padecen los dolorosos e incómodos signos de la MO.

La elaboración de este trabajo surge gracias a los cuestionamientos que me realicé durante mi estadía en la Facultad, debido a la complejidad del tema y el tratamiento que podemos ofrecer a los pacientes con esta problemática.

La MO es una entidad poco conocida en México, que atacan a pacientes sin rango de edad ni prevalencia en sexo, iniciando como zonas eritematosas que afectan a toda la economía de la mucosa oral. Así mismo, la MO sigue siendo una aventura para muchos profesionales de la salud, quienes tratan de indagar más en el tema buscando respuestas.

Dicho esto, se ha realizado una investigación histórica que comienza con el advenimiento de la radiación, seguido por su aplicación para el tratamiento del cáncer, descubriendo que basta solo un ciclo de radioterapia para que en solo 7 días progrese hasta formar diversas úlceras que imposibiliten al paciente para realizar sus actividades vitales, lo que ha llevado a explorar nuevas alternativas de tratamiento para que los pacientes con MO puedan tener una mejor calidad de vida.

En México, aún no se tiene una clara estadística de que población es la más afectada por la MO; sin embargo, el principal objetivo es brindar información sobre esta entidad, que se puedan identificar las lesiones que la caracterizan y aportar rutas para el manejo de estos pacientes.

2. ANTECEDENTES.

Para el mejor entendimiento y comprensión de la Mucositis Oral asociada a quimioterapia y radioterapia debemos tener presentes algunos acontecimientos. Históricamente, Roetgen descubrió el uso de rayos X en 1895. Un año después, en 1896, Emil Grubbe realizó en Chicago la primera publicación de su utilización en el tratamiento de una paciente con cáncer. Posteriormente, en 1897 la científica Marie Curie descubrió el radio (elemento químico). En 1922, la radioterapia se inició como especialidad médica y se empleó para combatir entidades patológicas, usando altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. Desde ese mismo año, las lesiones de la mucosa bucal asociadas a los tratamientos antitumorales han destacado.^{1,2}

La mucositis oral (MO) es una de las toxicologías más comunes y temidas que se presentan como resultado de la terapia oncológica. Ocurre en pacientes con tratamiento de radiación, quimioterapia o ambos. Para conocer más de la MO debemos tener en cuenta el advenimiento de la quimioterapia. La primera vez dónde ocurrió fue en la guerra química moderna que comenzó en 1915 cuando Alemania utilizó cloro en gran escala para atacar a los aliados durante la Primera Guerra Mundial. En Julio de 1917, un agente ampollante de nombre gas mostaza (por su olor a ajo y mostaza) fue responsable de más de 400.000 muertes durante la guerra. En 1943, los resultados tóxicos de este agente fueron investigados por diferentes médicos como Goodman y Gilman, seguido de Alexander Haddow, quién fue el que describió las propiedades antineoplásicas del gas mostaza así como, su aplicación en pacientes con linfoma y leucemia debido a las propiedades mielosupresivas, que después abrió paso al campo de los agentes alquilantes. En esa época, junto que el incremento de antibióticos, se reunieron aproximadamente 20 agentes con

actividad antitumoral y se clasificaron en cuatro grupos diferentes. En 1955, surgió el Centro de Servicio Nacional de Quimioterapia en Cáncer (CCNSC) en respuesta a necesidades públicas y científicas de la comunidad en general. Para el final de la década de los sesenta, la quimioterapia había demostrado que podía curar grupos selectos de pacientes con cáncer y finalmente la oncología médica fue oficialmente establecida en los Estados Unidos como subespecialidad de medicina interna en 1973 y la quimioterapia era su arma más atractiva y eficaz. Aunque lamentablemente, la MO solo se ha estudiado en las últimas dos décadas; permanece como uno de los temas más controversiales entre clínicos y pacientes por su escasez de opciones terapéuticas para prevenirla o combatirla.^{3,4}

Uno de los puntos más interesantes en la historia, es que hemos evolucionado en parte gracias a las investigaciones que se han realizado, y esto nos ha brindado un mayor soporte para saber y aprender de los detalles más precisos. Sucede de igual manera con la nomenclatura médica; solía denominarse a las lesiones agudas en la cavidad oral como “estomatitis”. Sin embargo, este término que se introdujo a finales de 1980 que inicialmente hacía referencia a las lesiones bucales exclusivamente asociadas a radiación; se ha descrito, transformado y actualmente se conoce como Mucositis Oral a la principal manifestación de la toxicidad relacionada a la terapéutica contra el cáncer, ya sea por radiación, quimioterapia o ambos. La terminología ha ido especificándose, sobre todo a partir de la década del 2000.^{5, 6}

En consecuencia, en 2007 se adoptó el nombre y se le asignó el código 528.0 de la CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición). El código ICD-10 para la mucositis oral es K12.3. Finalmente se reconoció que el término de Mucositis Oral ahora es más apropiado para las lesiones asociadas específicamente con la terapia citotóxica (radioterapia, quimioterapia o ambas) del cáncer.^{7,8}

3. MARCO TEÓRICO.

3.1 Definición de Mucositis Oral.

La Mucositis Oral (MO) es un conjunto de lesiones eritematosas, erosiones y úlceras dolorosas en las mucosas orales observadas en pacientes con cáncer que son tratados con quimioterapia y/o radiación. Se refiere al daño, inflamación y ulceración de la mucosa observada también en el tracto gastrointestinal disminuyendo la habilidad de regeneración del epitelio, provocando atrofia de la mucosa, dañando el colágeno y dando lugar a ulceraciones.^{9, 10}

Es una complicación que causa disfagia, alteraciones en el gusto, pérdida de peso, inmunodeficiencia e infecciones secundarias. Todo esto conlleva a tratamientos locales significativamente complejo como la prescripción de opioides, hospitalización, mermando así la calidad de vida del paciente.¹¹

También, es muy común en la terapia del cáncer de cabeza, cuello y oral. Presentándose oralmente en cáncer bucal, glándulas salivales, senos paranasales y garganta. La cavidad bucal es la primera zona afectada, debido a que las células de la mucosa tienen una alta tasa de proliferación celular; es decir, se renuevan cada 7-14 días.¹²

3.2 Etiología.

El grado y la severidad de la mucositis en el paciente oncológico están determinados por el tipo de fármaco empleado, la dosis y del sistema inmunológico del paciente.¹³

En los pacientes tratados con radioterapia directamente en la región facial con dosis de 10-20 Gy acompañado o no de QT (Gray, unidad internacional de la dosis efectiva), se espera que generen los primeros síntomas alrededor de las 2 semanas, aunque ocurren más cambios en dosis acumuladas mayores a 30 Gy, el dolor en los pacientes puede asociarse rápidamente a radiaciones con 50 Gy o más en cabeza o cuello.¹⁴

En cuanto al tratamiento con quimioterapéuticos, se han encontrado diversos estudios de medicamentos relacionados como el metotrexato; antimetabolito del ácido fólico y agente inmunosupresor, el cual inhibe la síntesis del ácido fólico, reduciendo la proliferación celular y teniendo efectos adversos como la MO. El Rapamune (antibiótico, inmunosupresor e inhibidor de la cinasa serina/treolina) y Afinitor (everolimus, inhibidor de mTOR), se asocian al desarrollo de úlceras bucales.^{15,16}

En una investigación realizada por Hong y colaboradores analizaron el rol de la disbiosis de la microbiota oral producida por los quimioterapéuticos (5-FU y adriamicina) en los primeros ciclos. Los resultados mostraron que la gravedad de la MO podría estar relacionados con el enriquecimiento de especies gram negativas y la depleción de especies vinculadas a la salud bucal, lo mismo ocurrió con el flujo de saliva resultando con más complicaciones.

3.3 Epidemiología.

En cuanto a la edad y sexo con mayor prevalencia de MO, se ha encontrado que los pacientes entre los 51 a 60 años de edad en ambos sexos son los más afectados, observándose también altas tasas de presentación en pacientes pediátricos asociado principalmente al índice elevado de recambio celular. Se ha observado que la mayor prevalencia al desarrollo de alguna alteración en la cavidad oral es en el grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, con edades entre 50 y 70 años, entre hombres y mujeres. ¹⁷

Las áreas más afectadas de la cavidad bucal son las superficies no queratinizadas como: la mucosa bucal y labial, paladar blando y la lengua.¹⁸

Con base en los estudios e investigaciones asociados a MO, se registra que esta complicación ocurre en el 80% de pacientes que reciben una dosis alta de quimioterapia y en el 100% de los pacientes que reciben radioterapia de cabeza y cuello; mientras que en pacientes que reciben quimioterapia convencional ocurre en el 20 al 40%.¹⁹

3.4. Fisiopatología.

La MO se produce por un complejo conjunto de pasos biológicos que afectan, no solo el epitelio, sino también a la submucosa. Se plantea una serie de 5 etapas en el proceso: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de señal, ulceración, y curación.²⁰

Actualmente, hay diversos modelos que explican el desarrollo de la MO ayudando así la planificación de tratamientos estratégicos. El mecanismo de las 5 etapas del proceso cronológico ocurre cuando en un inicio, la radiación y quimioterapia inducen daño celular; provocando la muerte de células epiteliales y la generación de radicales libres (Tabla 1). Posteriormente, se presenta un aumento de factores inflamatorios, que exageran la muerte celular. La regulación al alza de citocinas proinflamatorias causa ulceraciones de la mucosa, que promueven y predisponen a infecciones secundarias, dejando en la última etapa una producción de proliferación epitelial como diferenciación celular y tisular.²¹

Estas etapas constan de una serie de eventos biológicos que comienzan con el daño del ADN producido por la radioterapia (RT) o quimioterapia (QT), y la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), que desencadenan los pasos posteriores. (Figura 1)

Tabla 1. Etapas de la Mucositis Oral. Fuente Directa

Etapa	Proceso Fisiopatológico
<p>Iniciación</p>  <p>Epitelio normal Capa epitelial Submucosa Célula basal</p>	<p>Durante la etapa de iniciación, se produce una lesión tisular después de la administración de la radiación o quimioterapia. Uno de los principales efectos adversos es la afectación del ADN, que daña especialmente a células del epitelio y de la submucosa. Estas respuestas de daño y muerte celular generan inflamación que inducen la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), propiciando más daño tisular.</p>
<p>Respuesta al Daño Primario</p>  <p>Fase 1 Respuesta a la radiación Quimioterapia</p>	<p>El daño en el ADN y las moléculas inestables del oxígeno derivadas de los tratamientos con radiación y quimioterapia inducen la activación de factores de transcripción como el factor nuclear-κB (NF-κB). Este a su vez induce la transcripción de genes que codifican para proteínas mediadoras de inflamación que conducen a la destrucción del tejido. Entre las más destacadas en la MO se encuentran las citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), IL-1 e IL-6.</p>
<p>Ampliación de la señal</p>  <p>Fase 2-3 Amplificación de señales</p>	<p>En esta etapa, muchas de las moléculas de las primeras fases, potencian la producción de mediadores inflamatorios. El TNF-α no sólo genera daño, sino que además lo mantiene, ya que es un activador del NF-κB, el cual induce la expresión de genes implicados en el arresto de la proliferación celular. Además, el TNF-α activa mielinasas que hidrolizan la esfingomielina de la membrana celular liberando moléculas de ceramida: esto altera la permeabilidad de la membrana celular induciendo apoptosis.</p>
<p>Ulceración</p>  <p>Fase 4 Ulceración (bacterias) Bacteria Célula inflamatoria</p>	<p>Las úlceras se van formando por una combinación de factores descritos en las fases anteriores como lo son: el daño celular causado por la acción del tratamiento, la respuesta inflamatoria, la colonización bacteriana y el trauma mecánico (masticación, cepillado dental), generando la pérdida de integridad y continuidad del epitelio. Los microorganismos, particularmente bacterias, normalmente colonizan estas lesiones generando productos nocivos que estimulan a los macrófagos para producir citoquinas proinflamatorias adicionales. Estas bacterias también pueden migrar a pequeños vasos sanguíneos, causando por lo general bacteriemias y sepsis.²²</p>
<p>Curación</p>  <p>Fase 5 Proceso de curación Fibrinógeno</p>	<p>La resolución puede ser espontánea, si se normalizar el proceso biológico (división celular).²³</p>

3.5 Manifestaciones Clínicas.

Las manifestaciones clínicas de la MO se hacen presente en la mucosa entre 4-5 días después del tratamiento de quimioterapia, en sus estadios iniciales se observa zonas eritematosas; las cuales comúnmente evolucionan y forman úlceras. Las úlceras crecen en tamaño y número, y tienden a fusionarse formando grandes lesiones que producen dolor y sangrado. Los pacientes con mucositis pueden presentar varios signos y síntomas; ²⁴

- Síntomas; Dolor, odinofagia, disfagia, alteraciones del gusto, sensación de quemazón, hormigueo en labios y carrillos, dificultad para hablar, náuseas.
- Signos: Encía inflamada, eritematosa y de un tono brillante, saliva más espesa, sangrado, membrana blanco amarillenta que cubre a las úlceras, xerostomía, deshidratación, diarrea, pérdida de peso, vómito.
- Complicaciones: Pueden desarrollar infecciones, principalmente herpes simple o Candida Albicans (riesgoso pacientes con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente).²⁵

Clínicamente, se pueden observar úlceras bucales en el revestimiento de la boca y que son más común en la zona de la lengua, carrillos, labios y paladar blando. En etapas iniciales se describen como zonas eritematosas. En pacientes con QT las lesiones estarán afectando a la mucosa queratinizada. Después, las lesiones evolucionan y sufren una decoloración blanquecina debido a la falta de descamación de queratina, la cual se desprende y es reemplazada por mucosa atrófica, edematosa, eritematosas y friable, de gran tamaño, poca profundidad, fondo necrótico y halos eritematosos.²⁶ (Figura 2)

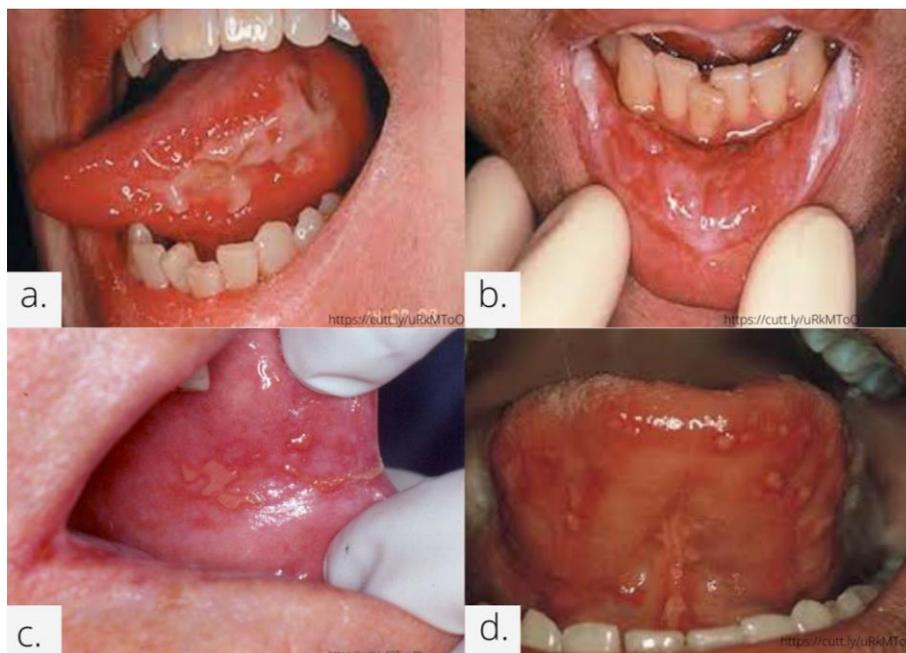


Figura 2. Mucositis oral en distintas zonas orales. a. Úlceras en el borde lateral derecho de la lengua. b. Fibrina, úlceras con halo eritematoso. c. Erosiones, e inflamación en carrillo izquierdo. d. Úlcera que afecta toda la extensión del vientre de la lengua.

3.6 Clasificación.

La mucositis oral, tiene factores que condicionan la gravedad y el progreso de las lesiones en la mucosa, como la zona donde se encuentra el tumor, la dosis de radiación, tipo de quimioterapia, el estado nutricional del paciente, y puede ocasionar desde lesiones eritematosas hasta úlceras con tendencia a la necrosis.

Para la valoración de la mucositis, diversos autores manejan escalas que se clasifican en escalas “generales”, compuestas por 4 o 5 características, mientras que las escalas con “múltiples variables” valoran características diferentes acompañadas de su relación con el estado de salud oral y la función; las puntuaciones obtenidas se suman arrojando una valoración global de la severidad de la mucositis.²⁷

La mayoría de los artículos publicados, utilizan las dos clasificaciones más reconocidas. La primera hace referencia a la gravedad de la MO y fue realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableciendo una escala que combina el aspecto clínico de la mucosa con la capacidad de ingerir alimentos. (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación OMS referente a Mucositis Oral.

Clasificación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
OMS	Normalidad. Leve.	Eritema generalizado Mucosa enrojecida. No dolor. Voz normal. Leve.	Eritema. Úlceras poco extensas. Se mantiene la deglución de sólidos. Dolor ligero. Moderada.	Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. No puede deglutir sólidos. Se mantiene la capacidad de deglutir líquidos. Dolor. Dificultad para hablar. Moderada/Grave.	Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infecciones. No hay saliva. Imposibilidad de deglutir. Soporte enteral o parenteral. Dolor muy extenso. Grave.

La segunda, fue analizada por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, el cual pertenece a un manual llamado Common Toxicity Criterios for Adverse Edvents y refiere los síntomas del paciente, la capacidad de mantener la ingesta oral y la necesidad de implementar terapias utilizando una escala. ²⁸ (Tabla 3)

También, la fundación del Grupo de Oncología Radioterápica de Filadelfia, que se ha creado desde 1968 gracias a la cooperación de voluntarios con el propósito de realizar investigaciones clínicas enfocadas a la Radioterapia, ha propuesto una clasificación para ayudarnos al manejo de la Mucositis Oral. (Tabla 4).

Tabla 3. Clasificación Instituto Nacional de Cáncer de EUA referente a Mucositis Oral.

Clasificación	Terapia	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
NCI	QT	Ninguno.	No dolor, úlceras, eritema, Dolor leve en ausencia de lesiones.	Dolor, eritema, edema o úlceras. Puede comer. Moderado.	Dolor, eritema, edema o úlceras. Requiere hidratación intravenosa. Severo.	Ulceración severa. Requiere nutrición enteral o parenteral. Intubación profiláctica.	Muerte.
		Normal.	Leve.				
NCI	RT	Ninguno.	Eritema Mucoso.	Lesiones pseudomembranosas irregulares, generalmente de 1.5 cm., de diámetro. No contiguas. Moderado.	Lesiones pseudomembranosas confluyentes, y generalmente mayores de 1.5 cm. de diámetro. Severo.	Necrosis o ulceraciones profundas, puede incluir sangrado no inducido por traumas menores o abrasiones.	Muerte
		Normal.	Leve.				

Tabla 4. Clasificación del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) referente a Mucositis Oral.

Clasificación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
RTOG	Sin cambios.	Eritema, dolor leve que no requiere analgesia.	Mucositis difusa. Sangrado inflamatorio. Dolor moderado que requiere analgesia.	Mucositis confluyente. Dolor severo.	Ulceración. Hemorragia. Necrosis.

3.7 Diagnóstico.

Para un buen diagnóstico de la MO, se debe tomar en cuenta:

- a) Las características de las lesiones bucales que presenta el paciente oncológico: zonas eritematosas, erosiones, úlceras que se encuentran recubiertas de una pseudomembranosa blanquecina que no se desprende al frotarla.
- b) La duración y el inicio de las lesiones: 4 o 5 días después del tratamiento antineoplásico.
- c) Presencia de dolor leve o extremo. ²⁹

La colonización de agentes microbianos pueden dar lugar a infecciones, que pueden ser de origen micótico por la especie de *Cándida Albicans*; la candidiasis eritematosa y pseudo-membranosa, de origen bacteriano; *Staphylococcus* y *Streptococcus* gram negativos, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, y de tipo virus; siendo el citomegalovirus uno de los más comunes, y también la varicela zoster, los cuales se pueden frecuentar en pacientes oncológicos con sistema inmunológico debilitado. Para esto, existen distintas pruebas de laboratorio que nos ayudan a tener resultados para saber qué es lo que también aflige al paciente. ^{30, 31}

En el caso de la candidiasis causada por *Candida spp*, sus manifestaciones clínicas con zonas eritematosas, ulceradas y zonas blanquecinas sensibles con una consistencia suave al tacto de fácil remoción que en ocasiones (candidiasis eritematosa) pueden causar dolor, se recomienda utilizar la tinción de PAS. ³²

Para detectar infecciones bacterianas se suele apoyar con cultivos bacterianos, pero para ser más específicos para hallar a la bacteria problema, se deben basar en distintos puntos para la elección del medio de cultivo y condiciones de incubación:

- a) Si son aerobias, anaerobias o microaerófilas.
- b) Si son autotróficas o heterotróficas. C) Si son psicrófilas, mesófilas o termófilas.³³

En el caso de los agentes virales, que pueden ser causantes de infecciones oportunistas, capaces de provocar una enfermedad grave en el paciente inmunocomprometido, provienen, como antes se menciona la familia Herpesviridae especialmente el citomegalovirus (CMV), con síntomas. Un dato interesante del citomegalovirus, se encuentra en su patogenia, en la cual está implicado el desequilibrio de inmunomoduladores, principalmente el factor de necrosis tumoral y el factor nuclear κB (NF- κB) mismos que aparecen en la fisiopatología de la mucositis oral. Los métodos diagnósticos han tenido un progreso abismal, asociado a la mejoría y estandarización de los ensayos moleculares que aportan sensibilidad y cuantificación de carga viral. Los ensayos confiables son las técnicas de detección de antígenos, como la PCR.^{34,35, 36.}

4. PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL.

Los miembros del Grupo de Estudio de la Mucositis (MSG por sus siglas en inglés) oral de la MASCC (Asociación Multinacional del Apoyo a los Cuidados del Cáncer), así como diversos autores en libros y artículos nos mencionan que no hay un protocolo específico para el odontólogo hacia la MO. El profesional de la salud dictaminará el mejor tratamiento del paciente con respecto al tipo de neoplasia, edad y grado del paciente. (Figura 3)

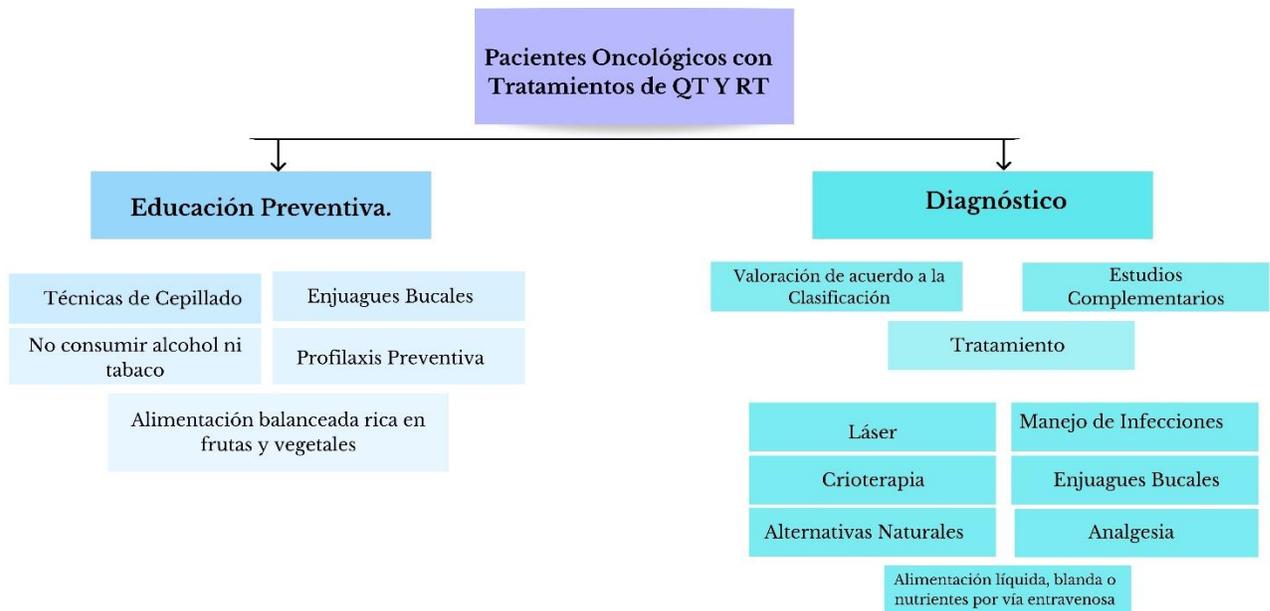


Figura 3. Protocolo para el manejo de Mucositis Oral. (Fuente Directa)

4.1 Prevención.

La mejor forma de evitar a la Mucositis Oral, es sin duda la prevención. Debemos lograr disminuir el flujo de bacterias que permanecen o pueden llegar a colonizar la cavidad oral, sin la acumulación de la placa dentobacteriana se reduce el riesgo de inflamación. La educación de la higiene oral en el paciente es la mejor solución.³⁷

Para lograr una correcta higiene oral debemos tomar en cuenta a la profilaxis dental, así como ayudarnos en movimientos ligeros horizontalmente y cortos, se debe girar las cerdas del cepillo en cada región de las arcadas dentales en caras oclusales, vestibulares y linguales. Se recomienda el cepillado tres veces al día o después de cada comida al esperar 30 minutos. El cepillo debe ser de cabezal pequeño y cerdas suaves, pasta dental de preferencia con flúor y/o aplicación tópica de flúor en los dientes, utilizar hilo dental y también enjuagues bucales. Con los enjuagues también se puede apoyar el uso de solución salina al 0.9% o con bicarbonato al 3%, estos ayudan a mantener la higiene oral reduciendo el agravamiento de la MO (estos enjuagues también se pueden utilizar en grados severos cuando el paciente no pueda cepillarse por el dolor para mantener la higiene del paciente durante seis veces al día).³⁸ Así como los enjuagues que contengan misoprosol ya se incluyen en alguna bibliografía dónde nos mencionan sus efectos de prevención. El cepillado en la lengua también se sugiere suave.^{39, 40}

Si el paciente utiliza prótesis dental, la prótesis tiene que ser lavada y desinfectada correctamente mínimo 30 minutos después de cada comida y en la noche.

En diversos artículos, así como se menciona en el manual del Grupo de Estudio de la Mucositis (MSG) en la Asociación Multinacional del Apoyo de los Cuidados del Cáncer (MASCC por sus siglas en inglés) se han mencionado que los enjuagues bucales con bencidamina benefician al paciente en la

prevención de la MO. El enjuague bucal con bencidamina es el único que se ha comprobado que prevenga a la mucositis oral. Se recomienda el uso del enjuague con miel de tomillo, enjuagues con bencidamina, morfina, doxepina y el uso del enjuague Episil en casos con dolor severo. ⁴¹

La bencidamina tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas, así que actúa como tal. La actividad que posee es debida a su acción sobre las aminas vasoactivas, estabilizando las membranas celulares y lisosómicas e inhibiendo a las prostaglandinas que intervienen en procesos inflamatorios. Inhiben la producción de TNF α e IL-1 β . Cuando una bencidamina, se administra localmente se observa en los tejidos que suelen estar más inflamados donde se concentra por su capacidad de penetrar en el epitelio. ^{42, 43}

Se deben evitar los enjuagues que contengan alcohol a toda costa. Otra manera de reducir los síntomas es la propia dieta; el tabaco, alcohol, alimentos picantes y/o ácidos, alimentos que contengan azúcar procesada y alimentos muy calientes o muy fríos, alimentos crudos y crujientes serán eliminados de la dieta del paciente.⁴⁴

Antes, durante y después de la mucositis suplementos vitamínicos A y E.

LA Vitamina E, es un antioxidante que puede reducir la gravedad de la mucositis ya que disminuye el daño de los radicales de oxígeno. La vitamina A, puede frenar el proceso de inflamación (también en grados altos). También, se ha demostrado que los suplementos orales de Zinc han sido destacados en la prevención ya que repara los tejidos dañados y esenciales en el tratamiento. ^{45,46}

La pilocarpina ayuda a los pacientes que presentan hiposalivación y que tienen dosis altas de quimioterapia. La pilocarpina es un colinérgico que estimula la secreción salival y aumenta el flujo salival y también ayuda a evitar la mucositis. ⁴⁷

4.3 Nuevas Alternativas.

4.2.1 Láser.

El significado de la palabra láser es una sigla en inglés con la traducción de la Amplificación de Luz por Emisión Estimulada de Radiación (Amplification by Stimulated Emission of Radiation). Produce una luz que posee propiedades o características específicas: alta monocromaticidad (luz láser compuesta de fotones del mismo color), elevada coherencia (longitudes de onda viajan ordenadamente en relación al tiempo y espacio) y unidireccionalidad (luz convergente que se concentra en un punto focal); dichas características hacen que difiera de la luz ordinaria, además tiene un alto grado de concentración de energía.⁴⁸ (Figura 3).



Figura 4. Terapia de láser en cavidad oral.

La Multinacional Asociación de Tratamiento de Soporte en Cáncer / Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC / ISOO) realizó un análisis sistemático y dio como resultados la recomendación de usar TLBP (Terapia de Laser con Baja Potencia) como prevención de MO en pacientes adultos que hayan recibido altas dosis de quimioterapia con o sin radiación total del cuerpo. El láser produce una proliferación epitelial y así estimula a los fibroblastos, promoviendo de este modo la cicatrización de úlceras orales presentes

además de un efecto antiinflamatorio ya que inhibe la COX-2. En un artículo publicado por De La Torre F, Alfaro C., es efectiva la prevención sobre todo si se trata de mucositis oral en grado 3 y 4. Esto se debe a que regula la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).⁴⁹

Para la terapia de láser, comúnmente se utiliza el láser de Helio-Neon de 40 megavatios (MW) y GaAlAs (aluminio-galio Arsénico) con buenos resultados. Este tipo de tratamiento requiere de un equipo especializado. El láser también nos ayuda para disminuir el grado de severidad que posee la MO.⁵⁰

4.2.2 Crioterapia.

La crioterapia oral utiliza hielo, agua helada, helado o paletas para que provoque una disminución en la temperatura bucal y se pueda enfriar la mucosa. Es un tratamiento natural de bajo costo sin graves efectos secundarios. El frío actúa a través de los vasos sanguíneos estrechándolos y reduce la cantidad de fármacos quimioterapéuticos que pueden llegar a boca y causar la Mucositis Oral. (Figura 4).

Cuando se utiliza la crioterapia, se recomienda únicamente en pacientes con tratamiento de quimioterapia con 5- FU (Fluorouracilo) donde el resultado ha sido que se puede prevenir la aparición y también reduce la severidad de la mucositis.⁵¹

El Instituto Nacional de Cáncer nos menciona que el fluorouracilo es un medicamento que se administra por vía parenteral para el tratamiento de diversos cánceres como el de mama. Se usa en forma de crema para el tratamiento de queratosis actínica y cáncer de piel de células basales.

El fluorouracilo es un tipo de antimetabolito que es capaz de destruir células cancerosas impidiendo que este se produzca genéticamente.⁵²

La crioterapia puede reducir los síntomas de la MO, debido a la vasoconstricción y la reducción del flujo sanguíneo. Se ha visto que el uso tópico de hielo de cinco a treinta minutos antes de la aplicación de quimioterapia reduce el flujo sanguíneo y disminuye la administración de quimioterapéuticos a la mucosa oral. La crioterapia es más efectivo que en enjuague de solución salina para reducir la severidad de la mucositis.⁵³



Figura 5. Distintos métodos de aplicación de la crioterapia.

4.2.3 Alternativas Naturales.

El tratamiento oncológico es costoso y en algunos niveles socioeconómicos la población no puede cubrirlo, por lo que se han realizado diversos esfuerzos para estudiar nuevas alternativas terapéuticas para la mucositis que conlleven un gasto extra y mayor para los pacientes. La medicina tradicional y natural (MTN) es uno de los complementos para el cuidado de la salud en todo el mundo, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado incluirla en los programas de salud para que se aprovechen al máximo las propiedades de las plantas medicinales y que puedan ser de utilidad al actuar como base de algunos medicamentos (Figura 5).⁵⁴



Figura 6. A) Aloe Vera. B) Miel. C) Caléndula. D) Manzanilla

a) Aloe Vera.

Junto con la miel de abeja, la manzanilla, hierbas chinas, el aceite de manuka y kanuka, el aloe vera son sustentos naturales que presentan propiedades antimicrobianas que pueden prevenir infecciones secundarias.

El Aloe Vera se usa para el remedio de lesiones en la piel como la dermatitis, la resequedad y las quemaduras inducidas por radiación. Tomando esto en cuenta, algunos estudios han sugerido un efecto que ha mostrado mejoría en el tratamiento de úlceras y mucositis inducidas por radiación. Los estudios preclínicos mostraron que el Aloe mejoró la cicatrización de heridas al reducir la vasoconstricción y la asociación de plaquetas en el lugar de la herida. El aloe aumentó la formación de colágeno y la oxigenación de la herida eliminando radicales libres, inhibiendo la colagenasa y la metaloproteinasa apoyándose de la activación de los macrófagos. El Aloe Vera, también tiene propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de la ciclooxigenasa. Se ha demostrado que los enjuagues con aloe Vera ayudan significativamente comparándolos con los enjuagues de efecto placebo. ⁵⁵

Sin embargo, es importante mencionar que aún faltan más estudios sobre las acciones del aloe vera como coadyuvante en el tratamiento de la mucositis.

b) Caléndula.

La *Calendula officinalis* conocida también como el botón de oro es una planta medicinal que proviene de la familia Asteraceae siendo una de las especies utilizadas en tratamientos estomatológicos en algunas afecciones bucales. Es una planta nativa de Europa que actualmente se encuentra presente en todo el mundo y que es utilizada por la industria farmacológica. ⁵⁶

Los extractos de la flor sirven como remedios herbales tópicos y orales por sus propiedades bacteriostáticas. El extracto de flor de la caléndula tiene una actividad antibacteriana contra diversas bacterias (In vitro, el aceite esencial de flores inhibió el crecimiento de bacterias grampositivas; incluido *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, y gramnegativos; *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*), antisépticas, antifúngicas (*Cándida Albicans*), antiinflamatorias, antioxidantes, hepatoprotectores y efectos antimetastásicos. Existen fuentes en dónde se informó que el extracto de la flor también reducía la gravedad de las heridas inducidas por radiación. ⁵⁷

La aplicación de *C. officinalis* diaria en forma de gel reduce considerablemente a la mucositis inducida por radioterapia, pues considerando que la caléndula tiene propiedades antioxidantes, puede actuar contra las ROS y prevenir o retrasar la fase de inicio de la mucositis. ⁵⁸

c) Manzanilla.

La *Matricaria chamomilla* L., sinónimo *Matricaria recutita*, comúnmente conocida en México como manzanilla, es una hierba aromática con múltiples usos con una abundante producción en América y Europa. La manzanilla tiene grandes usos medicinales por sus propiedades: antiinflamatorias, espasmolíticas, antiulcerosas, carminativa, digestiva, bactericida, fungicida y sedante suave, además de que es accesible y de fácil preparación, lo cual nos ayuda para el beneficio de los pacientes mejorando su calidad de vida con respecto a la MO. ⁵⁹

De acuerdo con una revisión sistemática realizada por Amanda C. Alberton da Silva y col., mencionan que la manzanilla tiene diferentes y abundantes propiedades; sin embargo, la principal de ellas es la acción antiinflamatoria. Con respecto a esto, se pueden realizar infusiones en una concentración que

varía entre 6 o 10 gramos de flor seca con 400 a 1000 mililitros de agua. Esta se puede utilizar como enjuague bucal o tópicamente.⁶⁰

La infusión ha demostrado mejoría para el tratamiento de la MO, así como practicidad siendo económico y sostenible para el paciente no exponiéndolo a procedimientos más agresivos.⁶¹

Entre diferentes terapéuticas, se ha observado que tiene efectos beneficiosos sobre la mucositis de grado mayor o igual a 3, ya que estimula la epitelización. Sin embargo, se sugieren fortalecer el tratamiento con evidencia científica.

d) Miel.

La miel es un edulcorante natural de consistencia viscosa, que se encuentra en todo el mundo. En México, el principal productor es Yucatán, con una participación nacional del 13.6%, anexando a Chiapas y Jalisco con el segundo y tercer lugar respectivamente en los meses de abril, mayo, noviembre y diciembre teniendo su mayor producción. Se usa considerablemente para algunas aplicaciones clínicas.

Se utiliza para prácticas clínicas gracias a su propiedad medicinal como: antioxidante, antiinflamatorio, antidiabética, antibacteriana y anticancerígeno.⁶²

Con respecto al tratamiento de la mucositis oral, se tiene evidencia de que aplicada previamente a se tiene evidencia que la aplicación tópica en mucosa previa al tratamiento de QT de cabeza y cuello previene a la mucositis oral. En una actualización de artículos sobre los efectos de la miel en el tratamiento de la mucositis oral publicada por Sandra Martínez Picacho, la información mostró que es probable que la miel convencional sea efectiva en la profilaxis y el tratamiento de la mucositis oral inducida por radiación y quimio/radiación, así como una disminución significativa en la duración de la hospitalización con un

aumento significativo del peso corporal, y disminución de la severidad del dolor relacionado con la mucositis oral.⁶³

Según la mayoría de los artículos, los pacientes deben recibir unos 20 mililitros antes y después de la radioterapia y una tercera dosis 6 horas después.

El uso de los productos apícolas como la miel parece correctos para el tratamiento de la MO inducida por radiación, quimioterapia y una combinación de ambas, aunque se necesitan más estudios sobre los métodos de administración y las mejores secuencias.⁶⁴

Los alimentos probióticos las hierbas chinas y aceites de manuka son otros métodos que pueden utilizarse en el tratamiento de la mucositis; sin embargo, la falta de evidencia clínica sobre el efecto benéfico aún está en revisión.

4.2.4. Citroprotectores.

Los citoprotectores son medicamentos que se caracterizan por su capacidad para proteger la mucosa bucal, tanto a la porción epitelial como al tejido conjuntivo subyacente. Evitan la aparición de lesiones hemorrágicas, ulceradas o necróticas tras una exposición a diferentes agentes nocivos, sin que tenga algún cambio en la actividad de secreción.

En una revisión de artículos, nos mencionan como principal citoprotector directo a la Amifostina (Ethyol) y se muestra eficiente para reducir la mucositis inducida por quimio o radioterapia. (Figura 6). También, es un análogo de cisteína y cisteamina y está clasificado como un aminotiofosforilado, que ejerce sus efectos contra la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Se ha demostrado que la Amifostina es efectiva en la prevención de la mucositis moderada/grave, así como una reducción de la gravedad de esta. Su desventaja es la administración endovenosa, posee fuertes efectos colaterales como náuseas, vómitos, hipotensión para los cuales debe ser administrada una droga antiemética concomitante.⁶⁵

Otro citoprotector es la palifermina, que es un derivado recombinante del factor de crecimiento de queratinocitos humanos. El mecanismo de acción se encuentra en el receptor KGF (Factor de Crecimiento de Queratinocitos), que es una proteína que se une a receptores específicos en la superficie de las células epiteliales, estimulando la proliferación, diferenciación y regulación al alza de mecanismos citoprotectores.

Vademecum nos menciona que ejerce una disminución en la incidencia, duración y gravedad de la mucositis oral en pacientes sometidos a tratamientos de radioterapia y que precisas tratamiento complementario de células madre hematopoyéticas autólogas. No se debe administrar en las 24 horas antes, durante o después de la quimioterapia. ⁶⁶ Es el primer agente activo aprobado por FDA para la prevención de la mucositis oral grave.



Figura 6. Presentación Farmacológica de Amifostina.

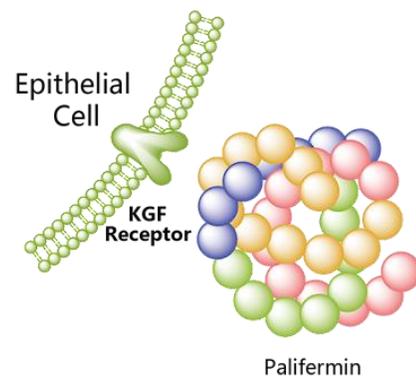


Figura 7. Palifermina Molecularmente.

4.3 Analgesia.

El paracetamol es el analgésico de primera elección para el dolor leve a moderado. Mientras que la morfina ocupa el segundo lugar; siendo requerida cuando la mucositis oral produce un dolor intenso. La morfina puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea.

También se han mencionado, anestésicos locales como la lidocaína, pero los estudios apenas conocen las consecuencias y los beneficios en la mucosa.

Como otra alternativa que también se sigue analizando, tenemos a los enjuagues bucales mágicos”, denominados en inglés “Magic mouthwash”. Son una combinación de medicamentos para prevenir o tratar la MO. Las proporciones de los medicamentos no son fijas, y varían en cada país. En México se le conoce como “solución Philadelphia”, y sus principales componentes son antihistamínicos, protectores de la mucosa, antifúngicos, anestésicos. Su efecto puede disminuir la severidad de las lesiones, y el dolor mejorando la ingesta de alimentos del paciente. ^{67, 68}

5. IMPACTO ECONÓMICO.

Los pacientes que padecen un grado avanzado de MO requieren más apoyo como tratamientos de administración intravenosa, así como la hospitalización y medicamentos para controlar el padecimiento.

En un artículo publicado en la Gaceta Mexicana de Oncología nos mencionan que un estudio realizado en el Hospital Universitario de Connecticut los costos variaban desde los 3,893 USD por ciclo de quimioterapia sin mucositis, \$6,277 USD por ciclo de quimioterapia y con MO y \$9,132 USD por ciclo de quimioterapia y con mucositis, tanto oral como gastrointestinal. Se encontró también que cada aumento en el grado de MO se asocia con el doble de riesgo de infección y fiebre. Lo que incrementa un 3.7 días en el riesgo de mortalidad y eleva un costo adicional de 25,000 USD en hospitalización.⁶⁹

6. CONCLUSIONES.

La Mucositis Oral es un devastador efecto adverso del tratamiento de una enfermedad fatal; el cáncer. Dentro de los cánceres mayormente asociados al desarrollo de MO son los de cabeza y cuello.

El tratamiento para la Mucositis es complejo debido a que no es específico ni está estandarizado, se determina dependiendo del conocimiento del profesional a cargo y de la clasificación en la que se encuentre el paciente.

En México, no se cuenta con estudios estadísticos de la población que es afectada por la MO y por lo tanto no se puede determinar cuál es la prevalencia, incidencia, población de riesgo, etc.

Indudablemente, la prevención y la educación de higiene bucal es la mejor herramienta para cuidar y brindarle un apoyo correcto desde el inicio al paciente.

El tratamiento del cáncer y de la MO es costoso para el nivel socioeconómico de nuestro país. Las nuevas alternativas naturales, son un gran avance que apoya la economía, así como sus bondades con la practicidad de uso que presentan. Desafortunadamente, falta evidencia científica que apoye la totalidad de los efectos beneficiosos de los productos naturales.

Se deben considerar investigaciones futuras sobre epidemiología, aplicación de nuevas terapéuticas naturales y de los citoprotectores para mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de MO.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- 1. Potau D, Nájera A, Arenas M, Conocimientos Básicos de Oncología Radioterápica para la enseñanza Pre-grado, 2016, Ediciones de la Universidad de Castilla La Mancha, 1-92. Disponible en: https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/9411/Radioterapia_open_def.pdf?sequence=4&isAllowed=y
- 2, 6. Díez CT. Mucositis Oral Inducida Por Terapia Contra El Cáncer. Propuesta De Plan De Cuidados [Licenciatura]. España, Universidad de Valladolid. 2018. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/30470/TFG-H1236.pdf;jsessionid=69C20E50E7BFF966549904E2C07A4914?sequence=1>
- 3. Camacho LH, Nacimiento de la Quimioterapia, Revista Medicina, 2021-02; hallado en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1562/1988>
- 4, 7, 8. Shankar A, Roy S, Bhandari M, Rath GK, Sharma AB, Kanodia R, Adhikari N, Sachan R, Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2019; 18: 2019-2026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697454/>
- 5. Osama MM, Nicoletta E, Thierry M, Radiation- Induced Oral Mucositis, Frontiers In Oncology, 2017; 7: 1-23. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00089/full>
- 9, 20, 68. Jeldres M, Amarillo D, Lorenzo F, Garcia F, Cuello M, Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, Revista Uruguaya de Medicina Interna, 2021; 6: 4-13. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972021000100004&script=sci_arttext
- 10, 18. Rubio LL, Revisión de la efectividad de medidas no farmacológicas dirigidas a la prevención de la mucositis oral en pacientes oncológicos, Rev. Enferm Oncol, 2020; 22: 15-32. Disponible en: https://revista.proeditio.com/enfermeriaoncolologica/issue/view/162/Revista%20SEEO_n1_2020

- 11, 19, 21. Daugelait G, Užkuraityt K, Jagelavičien E, Filipauskas A, Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis, MDPI, 2019; 55: 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410239/>
- 12. Curra M, Valente AVSJ, Domingues MM, Sérgio da Silva PS, Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review, Einstein, 2017; 16: 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968807/>
- 13, 66. Palomo MAC, Soltero DCB, , Juárez VLE, Cicero OC, Gaytán MJF, Castorena VI, Mier CM, Mucositis oral en niños con cáncer y su relación con limitación de actividades, Gac. Mex. Oncol. 2018; 17:87-92. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/no2/1.pdf>
- 14, 26,28, 29. Navarro, WPI, Leiva CCA, Donoso FH, Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento, Int. J. Odontostomat, 2020; 15: 263-270. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2021000100263&script=sci_arttext&tlng=p
- 15, 25. Araújo MI, Piastra P, Colina C, Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato, Salud Mil, 2019; 38(1): 60-66. Disponible en: https://www.dnsffaa.gub.uy/detalle-nota/10_revista38_caso-clinico-mucositis-oral-como-consecuencia-del-uso-de-metotrexato-3917
- 16. Division of Oral Medicine and Dentistry, Mucositis Oral, Brigham and Womens, 2016. Disponible en: <https://www.brighamandwomens.org/assets/BWH/surgery/oral-medicine-and-dentistry/pdfs/mucositis-oral-bwh.pdf>
- 17. Cristal CAB. Frecuencia de mucositis oral y factores asociados en pacientes adultos con tratamiento oncológico ambulatorio atendidos en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas Dr. Eduardo Cáceres Graziani en el periodo octubre- diciembre 2017 [Tesis Profesional]. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2018. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/3701/Fr ecuencia_ArroyoBazan_Celeste.pdf?sequence=3&isAllowed=y

- 22, 23. Montoya DM, García FJG, Noreña YL, Jornet PL, Ortega VV, Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental, Avances en Odontoestomatología, 2016; 6: 291-300. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v32n6/original1.pdf>
- 24. Durán AR. Efectividad De Las Medidas No Farmacologicas En La Prevencion De La Mucositis Oral En Los Pacientes Oncologicos. [Tesis Profesional]. España. Universidad del País Vasco. 2019. Disponible en: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/35336/TFG_Duran.pdf?sequence=3&isAllowed=y
- 27, 50, 69. De La Torre F, Alfaro C, Terapia De Laser De Baja Potencia En Mucositis Oral, Rev Estomatol Herediana, 2016; 26(1):47-55. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4215/421545997007.pdf>
- 28. Gamarra MCC. Prevalencia de Mucositis Oral asociada a Radioterapia en pacientes con Carcinomas de Células Escamosas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Dr. Luis Pinillos Ganoza Iren -Norte Entre 2017-2019 [Tesis Profesional. Perú. Universidad Privada Antenor Orego. 2019. Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/5196/1/RE_ES_TO_MELANY.CIEZA_PREVALENCIA.MUCOSITIS.ORAL_DATOS.pdf
- 30. Zambrano JG, López-Labdy J, Mucositis Bucal Inducida por Quimioterapia parte II: Características clínicas, Diagnóstico y Factores de Riesgo, Acta Odontológica Venezolana, 2018; 56. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2018/2/art-13/>
- 31. Prados ML. Efecto de la crioterapia sobre la mucositis oral en pacientes en tratamiento de quimioterapia y radioterapia [Tesis Profesional]. España. Universidad de Jaén. 2016. Disponible en: http://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/3724/1/PradosLacalleMarcos_TFG.pdf
- 32. Manfil AHA, Gopinath D, Kannan MM, Kalkandi Veetil, Kunnath RM, Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis, Curr. Oncol., 2021; 28: 2852–2867. Disponible en: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/microgeneral/wp-content/uploads/2017/02/04-CULTIVO-DE-BACTERIAS.pdf>

- 33. Villalobos MAI. Efecto Del Ph y La Velocidad De Agitación En La Producción De Exopolisacáridos A Partir De Rhizobium Leguminosarum En Cultivo Líquido [Licenciatura]. Colombia. Universidad EIA. 2016. 1-59. Disponible en: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/microgeneral/wp-content/uploads/2017/02/04-CULTIVO-DE-BACTERIAS.pdf>
- 34. Ashwaq AA, Rasedee A, Zeenathul AN, Krishan NB, Faez FJA, Jamilu AB, Mohd-Azmi ML, Cyclophilin A as a target in the treatment of cytomegalovirus infections, SAGE, 2018; 26: 1-21 Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243413/pdf/10.1177_204206618811413.pdf
- 35. Ferrés M, Lafourcade M, Gambra P, Cerón I, Payá E, Oddó D, Parte III. Apoyo del laboratorio de microbiología y anatomía patológica en el diagnóstico y manejo de infecciones en el paciente con cáncer y trasplante de precursores hematopoyéticos, Rev Chilena Infectol, 2019; 36 (2): 145-166. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v36n2/0716-1018-rci-36-02-0145.pdf>
- 36. Limaye AP, Kirby AK, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M, Cytomegalovirus Reactivation in Critically Ill Immunocompetent Patients, JAMA, 2021; 300: 413-421. Disponible en: file:///D:/archivos/descargas/jpc80006_413_422.pdf
- 38, 39, 46. Dantas LL, Bezerra AR, Magalhães DRB, Chaves MMM, Gimenez JA, Peres PO, Prevention And Treatment Of Mucositis At An Oncology Outpatient Clinic: A Collective Construction, Texto Contexto Enferm, 2016; 25(1): 1-9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/714/71444666022.pdf>
- 40. Bartolomé AA, Pardal JLR, Revisión Sobre Prevención Y Tratamiento De La Mucositis Oral En Cáncer De Cabeza Y Cuello, 2019, Rev. ORL, 2019; 10: 269-277. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/142030/titulo%2c_resumen_y_palabras_clave_en_espa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 41. Ya-Ying YMN, Jia-Lin DND, Xian-Rong JBN, Zhong-Zu MM, Xiao-Hua ZBM, Xin Zhou MM, Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials, Yu et al. Medicine, 2020; 99: 1-9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220734/pdf/medi-99-e19661.pdf>

- 43. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58900/58900_ft.pdf
- 37, 42, 53. Kusiak A, Alicja B, J, Cichońska D, Alterio Daniela, Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem—Literature Review, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020; 17: 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177874/pdf/ijerph-17-02464.pdf>
- 44. Müntzredt K, Männle Heidrum, Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment, *Molecules*, 2019; 24: 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749245/pdf/molecules-24-03023.pdf>
- 45. Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thomson A, Burleson JA, Salner AL, Schauer PK, Joshi P, Fox E, Shin DG, Weinstock GM, Strausbaugh LD, Dongari AB, Peterson DE, Diaz PI, Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis, *BMC*, 2019; 7: 1-18. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-019-0679-5>
- 47. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire D, Migliorati C, Galitis NI, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S, y El Grupo de Liderazgo de Pautas de Mucositis de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en el Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral, MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy, MASCC=ISOO Mucositis Guidelines/Lalla et al, 2014; 1: 1453-1461. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164022/pdf/cncr-120-1453.pdf>
- 48. Quesada EM, Covo EM, Herrera AH, Uso Del Laser De Baja Potencia Como Coadyuvante En El Tratamiento De Lesiones Periapicales, Revisión Sistemática, *Salud Uninorte*, 2018; 34 (3): 797-805. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v34n3/2011-7531-sun-34-03-797.pdf>

- 49. Vega CQ. Cuidados En La Mucositis Oral Del Paciente Oncológico [Tesis Profesional]. España. Universidad de Salamanca. 2020. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/143534/TFG_VegaQuintana_MucositisOral.pdf;jsessionid=D11B59D5E8F04DA09898874EC2344005?sequence=1
- 51. Coronel P, Pizarro GP, Felicitas M. Intervenciones Eficaces Para La Prevención Y Manejo De La Mucositis Oral En El Paciente Oncológico [Tesis de Especialidad]. Perú. Universidad Wiener. 2017. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/659/ESPECIALIDAD%20-%20PIZARRO%20PAUCAR%20MARIBEL%20FELICITAS.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- 52. Fluoruracilo [definición], Insitituto Nacional del Cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/fluorouracilo>
- 54, 56. Cañada, AR, Antúnez JC, Escalona Jca, Estandarización De Parámetros Para El Control De La Calidad Del Extracto Blando De Calendula Officinalis L., Rev. Tec. Sld, 2018; 9: 65-46. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubtecsal/cts-2018/cts182h.pdf>
- 55. Aghamohammadi A, Hosseinimehr SJ, Natural Products for Management of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy, Integrative Cancer Therapies, 2016; 15(1): 60–68. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534735415596570>
- 57, 58. Neolofer J, Khurshid IA, Riffat J, Calendula officinalis - An Important Medicinal Plant with Potential Biological Properties, Proc Indian Natn Sci Acad, 2017; 83 (4): 769-787. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Dr-Jan/publication/319189769_Calendula_Officinalis-An_Important_Medicinal_Plant_with_Potential_Biological_Properties/links/5a39412fa6fdcc4d69a71685/Calendula-Officinalis-An-Important-Medicinal-Plant-with-Potential-Biological-Properties.pdf
- 59. Meza LEP, Dicovski LMR, Uso Potencial De La Manzanilla Matricaria Chamomilla L. Y Experiencias En Nicaragua, El Higo Revista

Científica; 2020 10: 1-8. Disponible en:
[file:///D:/archivos/descargas/descarga%20\(1\).pdf](file:///D:/archivos/descargas/descarga%20(1).pdf)

- 60, 61. Alberton da Silva AC, Ramos AI, Medeiros ES, Massaroli A, Santos JA, Monteiro da Conceição V, Efecto de Chamomilla Recutita en el paciente oncológico con mucositis oral: revisión sistemática, Enfermería Global, 2021; 62: 614-626. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v20n62/1695-6141-eg-20-62-614.pdf>
- 62. Otero AS, Meneses JP, Águila KS, Propiedades Curativas De La Miel: Un Edulcorante Natural Proveniente De Los Principales Polinizadores De Las Plantas, BUAP, México, 1-15. Disponible en: <https://icupap.buap.mx/sites/default/files/revista/2018/03/3E7-PROPIEIDADES-CURATIVAS-DE-LA-MIEL-DONE.pdf>
- 64. Münstedt K, Männle H, Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment, Molecules, 2019; 24: 1- 13. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/257434302_Systematic_review_of_natural_agents_for_the_management_of_oral_mucositis_in_cancer_patients
- 66. Palifermina, Vademecum, 2016, disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-palifermina-v03af08>
- 67. Cuevas MVG, Echevarría EP, Días CMA, Cuevas, JCG, Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos. Revisión de Literatura y Experiencia en el Hospital General de México, Int. J. Odontostomat., 2015; 9(2): 289-294, disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200016

Figuras.

- Figura 2; disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412010000100021
- Figura 4, disponible en: [file:///D:/archivos/descargas/586-Article%20Text-2364-1-10-20201124%20\(4\).pdf](file:///D:/archivos/descargas/586-Article%20Text-2364-1-10-20201124%20(4).pdf)
- Figura 5; disponible en: <https://www.clinicadentalgarcelan.com/recomendaciones-para-cuidar-la-salud-bucodental-durante-el-tratamiento-oncologico/>
- Figura 6; disponible en: <https://saude.culturamix.com/tratamento/efeitos-colaterais-da-radioterapia-na-bexiga>
- Figura 7; disponible en: <https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/biologics/9dd48d8df816e1b2b78a1573d0b6ce78.html>