



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESCUELA NACIONAL DE ENFERMERÍA Y OBSTETRICIA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA INFANTIL

**EFFECTIVIDAD DEL ENJUAGUE BUCAL CON CLORHEXIDINA AL 0.12%
COMO COADYUVANTE PARA LA PREVENCIÓN Y REDUCCIÓN DE
GRAVEDAD DE LA MUCOSITIS ORAL SECUNDARIA A TRATAMIENTO
ANTINEOPLÁSICO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.**

T E S I N A

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENFERMERÍA INFANTIL**

P R E S E N T A:

L.E.O. VERÓNICA FLORES CASTILLO.

TUTORA:

E.E.I. ELVIRA SOLÓRZANO GARCÍA

Ciudad de México 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

Estas líneas son dedicadas a cada integrante de mi familia, mi esposo Gustavo Hernández y mis hijas Lia y Katia, en agradecimiento al apoyo que he recibido de parte de cada una de ustedes, con su ayuda logre mi meta que me fije, ser orgullosamente Enfermera Especialista Infantil, no ha sido fácil el camino, ha habido, pruebas y desafíos que he tenido que enfrentar y gracias a Dios los he superado, sus palabras de aliento, sus oraciones y bendiciones me acompañaron día a día, cada tarea asignada la he realizado con dedicación, entusiasmo y empeño, pero sobre todo con la convicción de hacer las cosas bien y poner un granito de arena para lograr una atención de enfermería especializada en cada uno de mis pacientes.

Agradezco mucho por la ayuda de mis maestros en especial a mi coordinadora Elvira Solórzano, mis compañeras y a la Universidad Nacional Autónoma De México y en general por todos los conocimientos adquiridos durante este periodo de aprendizaje.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	5
2.	CAPITULO I. SITUACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
2.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
2.2.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
2.3.	JUSTIFICACIÓN.....	9
2.4.	OBJETIVOS.....	11
2.4.1.	OBJETIVO GENERAL.....	11
2.4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
2.5.	METODOLOGÍA.....	11
2.5.1.	TABLA. RESULTADO DE LA BÚSQUEDA EN LAS DIFERENTES BASES DE DATOS.	13
2.5.2.	DIAGRAMA. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	16
3.	CAPITULO II. FUNDAMENTACIÓN DEL ESTUDIO.....	17
3.1.	MARCO TEÓRICO.....	20
3.1.1.	CANCER.....	20
3.1.2.	QUIMIOTERAPIA COMO UNA DE LAS BASES DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.	23
3.1.3.	EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS SISTÉMICOS.....	27
3.2.	MUCOSITIS.....	31
3.3.	VALORACIÓN DE LA MUCOSITIS.....	38
3.3.1.	TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSITIS DE ACUERDO A LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)24	39
3.3.2.	FIGURA 2. LESIONES PRESENTES EN LA MUCOSITIS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN POR GRADOS DE LA OMS.....	40
3.4.	ESTOMATOTOXICIDAD ORAL POST QUIMIOTERAPIA.....	42
4.	CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE ARTÍCULOS.....	43
4.1.	CLORHEXIDINA.....	43
4.2.	MECANISMO DE ACCIÓN DE LA CLORHEXIDINA.....	44
4.3.	PRECAUCIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS.....	52
5.	CAPITULO IV. DISCUSIÓN.....	53
5.1.	SUGERENCIAS.....	55
5.2.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	57
5.2.1.	PRINCIPIOS BIOÉTICOS.....	57
6.	CAPITULO V. CONCLUSIONES.....	59

7. CAPITULO VI. BIBLIOGRAFÍA.....	61
7.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

1. INTRODUCCIÓN.

El cáncer constituye un problema de salud pública asociado a una enorme pérdida de vidas humanas y recursos económicos que representan un reto hacia los sistemas de salud. Según la Organización Mundial de Salud (OMS) la mortalidad del cáncer va en aumento.

En la actualidad se trabaja mucho en el manejo de las intervenciones de enfermería en los pacientes pediátricos con neoplasias; el desarrollo de un tratamiento eficaz contra el cáncer sigue siendo uno de los objetivos determinantes en la investigación científica actual. A pesar de los avances existentes en diversos campos de la oncología, el tratamiento sigue basándose fundamentalmente en la administración de la quimioterapia asociada o no a radioterapia y cirugía.

Los niños con cáncer pueden presentar complicaciones bucales cuando reciben tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia. Las células normales que se encuentran en el recubrimiento de la boca se multiplican rápidamente, como consecuencia, el tratamiento proporcionado evita la proliferación de éstas con lo cual se dificulta la reparación del tejido oral, estas modificaciones dan lugar a heridas e infecciones bucales provocando la aparición de la mucositis oral. Para el tratamiento de la mucositis oral se han utilizado diferentes compuestos, entre los que se destacan ungüentos, geles y enjuagues elaborados a partir de sustancias analgésicas, antihistamínicas, anestésicas y agentes antiinflamatorios.

Las complicaciones que se presentan a lo largo de la enfermedad y su tratamiento; son ahora un objetivo terapéutico de gran importancia que el profesional de enfermería debe realizar, por lo tanto, el objetivo de esta revisión es evaluar el efecto de la clorhexidina al 0.12% en la prevención y reducción de gravedad de la mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer sometidos a tratamiento oncológico.

2. CAPITULO I. SITUACIÓN DEL PROBLEMA.

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer es un importante problema de salud a nivel mundial, afecta a todos los países, independientemente de la raza, cultura, nivel de desarrollo económico y sistema político. Cada año se detectan unos diez millones de casos nuevos¹. Considerado como la segunda causa de muerte, en 2015 ocasionó 8.8 millones de defunciones, una de cada seis defunciones se debe a esta enfermedad². Cerca del 70% de las muertes se registran en países de ingresos medios y bajos. También es considerado como una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes en todo el mundo; cada año se diagnostica cáncer aproximadamente a 300.000 niños entre 0 y 19 años³.

Nacionalmente el cáncer infantil representa una de las principales causas de morbimortalidad. En la actualidad representa un problema de salud pública en la población pediátrica de 0 a 18 años de edad, ya que la tasa de incidencia y de mortalidad se ha disparado de forma desproporcional⁴; en relación con la tasa de mortalidad de todos los padecimientos en pediatría; en México se estima que existen anualmente entre 5 mil y 6 mil casos nuevos de cáncer en menores de 18 años siendo la segunda causa de mortalidad entre 4 y 15 años⁴. Se registró un total de 14,178 pacientes con cáncer, el más común correspondió a leucemia (49.8%), seguido de linfomas (9.9%) y tumores del sistema nervioso central (9.4%)⁵.

Se ha observado que los niños que presentan algún tipo de cáncer y que reciben quimioterapia y/o radioterapia son más susceptibles a adquirir lesiones orales que cualquier niño en condiciones normales esto se debe a la inmunosupresión causada por la terapia antineoplásica⁶.

La mayoría de las neoplasias malignas en niños requieren de un tratamiento de quimioterapia, esta terapia con frecuencia produce efectos colaterales que pueden afectar a la mucosa oral. El 80% de los pacientes pediátricos que reciben dicho tratamiento presentan algún tipo de manifestación en la cavidad bucal, que afecta

su alimentación y calidad de vida. El tratamiento con citotóxicos consta de varias fases: inducción, remisión, consolidación, terapia de intensificación y mantenimiento. La frecuencia de mucositis oral es mayor durante la fase de inducción de quimioterapia, donde se observa que el 71% de los casos permanecen en los rangos de mayor severidad con dolor, solo tolerancia a líquidos y necesidad de alimentación parenteral. Los efectos secundarios de la quimioterapia provocan alteraciones en las mucosas cuya gravedad se relaciona con la dosis, tiempo de tratamiento, así como de la edad del paciente. Se encontró que, durante la fase de inducción la frecuencia de patologías en tejidos blandos fue mayor, lo que se relaciona con el incremento en la susceptibilidad a infecciones dada la inmunosupresión, así como por los efectos adversos de algunos fármacos citotóxicos, como el methotrexate, bleomicina, vinblastina y vincristina, entre otros, los cuales provocan cambios en la colágena y displasias epiteliales⁶.

La incidencia de la mucositis depende del régimen de tratamiento oncológico aplicado, la ocurrencia varía de 40% a 76% en pacientes sometidos a quimioterapia, en 75% en trasplantados de médula ósea, pudiendo alcanzar 90% en pacientes en tratamientos de radioterapia en la cabeza y cuello. Valores que se incrementan cuando existe asociación entre dichos tratamientos. Quienes reciben radioterapia para tumores de cabeza tienen una recurrencia de 85 – 100 %, con quimio radiación 89%. La incidencia en pacientes con tratamiento agresivo de quimioterapia por mielo supresión puede ser de 90-100%⁷.

La mucositis es una reacción tóxica inflamatoria que afecta la mucosa del tracto gastrointestinal, siendo una secuela de los tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia y también en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, es una causa importante de morbilidad durante la terapia antineoplásica. Afecta a la calidad de vida del paciente ya que cursa con dolor intenso y úlceras que dificultan la alimentación, la deglución y la fonación. Asimismo, se asocia a más días de fiebre, de alimentación parenteral, de administración de derivados de opiáceos y a un mayor riesgo de infecciones.

Es una complicación que muchos niños con enfermedad oncológica presentan durante su tratamiento. Cuando la barrera de la mucosa se rompe, el paciente está en riesgo de desarrollar una infección grave que puede amenazar la vida ya que a menudo desarrollan neutropenia secundaria al tratamiento de quimioterapia lo cual eleva un riesgo de infección. La mucositis oral es un evento secundario frecuente que deteriora la calidad de vida del paciente, agrava las condiciones clínicas, aumenta el riesgo de infección y puede llevar a un retraso en los tiempos de administración de los esquemas de quimioterapia lo cual lleva a una intensidad de dosis no idónea, lo cual finalmente puede repercutir en el pronóstico del paciente; siendo la mucositis la segunda causa de toxicidad limitante de dosis del tratamiento, además, puede ser la causa de ingresos hospitalarios y/o prolongar la estancia hospitalaria.

La mucositis se observa entre los tres y cinco días de iniciada la inducción de la terapia, prolongándose hasta tres semanas en promedio. Durante este periodo, la higiene bucal se vuelve complicada y la deglución se ve afectada. Las áreas con mayor susceptibilidad son las no queratinizadas, se observó principalmente en la orofaringe, mucosa yugal, piso de boca y superficie ventral de la lengua⁶.

Las lesiones de la mucosa comienzan a resolverse varios días después y por lo general, se curan completamente dentro de 10 a 14 días. Sin embargo, puede empeorar como consecuencia de una sobreinfección bacteriana, fúngica o vírica que suelen exacerbar el daño, originar infecciones sistémicas y retrasar la curación. La alta incidencia y las graves consecuencias entre los pacientes que se someten a quimioterapia y/o radioterapia subyace a la importancia de una buena prevención y disminución de gravedad de la mucositis mediante la aplicación del enjuague bucal con clorhexidina al 0.12%.

2.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es recomendable la utilización de la clorhexidina al 0.12% en el paciente pediátrico oncológico, como enjuague bucal para la prevención y disminución de gravedad de la mucositis oral secundaria a tratamiento antineoplásico?

2.3. JUSTIFICACIÓN.

En los últimos años ha habido numerosos avances en el diagnóstico temprano y tratamiento del cáncer, no obstante, hay un alto porcentaje de complicaciones que afectan la calidad de vida de los pacientes e incluso retardan el tratamiento oncológico. Por ello el manejo y prevención de las complicaciones es primordial, los cuidados orales son importantes para mantener la integridad, la función y salud de la mucosa. El objetivo de éste cuidado oral es prevenir y reducir los síntomas relacionados con el tratamiento citotóxico.

Teniendo en cuenta el contexto del paciente pediátrico en el tratamiento antineoplásico donde la mucositis oral se presenta con signos y síntomas que causan dolor aunado a la aparición de complicaciones; se hace primordial la atención de la enfermera especialista para poder brindar cuidados que contribuyan a un buen estado de salud bucal que derive en una mejor calidad de vida, es brindarle opciones de tratamiento y definir la intervención del profesional.

Es importante que el personal de enfermería al proporcionar atención al paciente tratado con quimioterapia y/o radioterapia defina los criterios de gravedad, estableciendo una clasificación de riesgo para priorizar medidas preventivas que a su vez permita la disminución y curación de la mucositis oral. La capacidad de reconocer a pacientes con alto riesgo de tener lesiones de la membrana de la mucosa puede detener la progresión de la lesión y permitir dar un tratamiento temprano que evite complicaciones adicionales.

El paciente pediátrico con mucositis oral sufre de incomodidad, dolor, dificultad o incapacidad para deglutir y hablar, siendo susceptible a infecciones secundarias, como consecuencia del déficit de autocuidado oral, por lo cual se puede identificar varias necesidades humanas afectadas como el confort, la alimentación e higiene. La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones y usando medidas preventivas que a su vez permitan la disminución de gravedad de la mucositis oral durante el tratamiento antineoplásico.

2.4. OBJETIVOS.

2.4.1. OBJETIVO GENERAL.

Realizar una revisión cuantitativa de la literatura sobre la efectividad de la clorhexidina al 0.12% como enjuague bucal para la prevención y reducción de gravedad de la mucositis oral secundaria a tratamiento antineoplásico y fundamentar su recomendación como acción de enfermería para el manejo efectivo de la mucositis en el paciente pediátrico sometido a tratamiento antineoplásico.

2.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- ❖ Abstraer información científica sobre la efectividad de la clorhexidina al 0.12% en la prevención de mucositis durante el tratamiento antineoplásico.
- ❖ Fundamentar el uso de la clorhexidina al 0.12% como enjuague bucal que contribuya a la disminución de gravedad de la mucositis oral en el paciente pediátrico oncológico para mejorar su calidad de vida, así como apoyar su uso y recomendación.

2.5. METODOLOGÍA.

El objetivo de este trabajo es revisar la efectividad de la clorhexidina al 0.12% como tratamiento preventivo y disminución de gravedad de la mucositis en pacientes pediátricos oncológicos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: MEDLINE como motor de búsqueda PubMed, BVS como recursos de apoyo SciELO, ELSEVIER, Enferteca y CINAHL.

Se utilizaron los siguientes términos MeSH para realizar la búsqueda: mucositis, Chlorhexidine, Therapeutic Use, Prevention, Control, Adverse Effects, Care, PalliativeCare, Nurse, Pediatric Nursing, Nurses, se incluyeron los artículos que abarcaron 6 años anteriores a la fecha actual y fueron artículos de tipo como revisiones sistemáticas, artículos de revisión, meta-análisis y guías de práctica clínica. Los resultados de la búsqueda se muestran en la tabla 1.

La selección de artículos se llevó a cabo tras la búsqueda en las diferentes bases de datos 1328 artículos en total; la selección de estos artículos fue realizada por año de publicación (2014-2020) de los cuales se descartaron 733; mediante la lectura de título (325 eliminados) y/o abstracto (134 eliminados), además los artículos se seleccionaron según si respondían al objetivo teniendo en cuenta el tipo de estudio y los resultados encontrados y según si cumplían los criterios de inclusión (se descartaron 89 artículos por no responder al objetivo y por no cumplir criterios de inclusión). De esta forma, se obtuvieron 49 artículos, se procedió a buscar el acceso a texto completo de estos artículos para su posterior lectura. En total, se seleccionaron 12 artículos a texto completo los cuales pasaron a lectura completa. Se midieron como variable la efectividad de la clorhexidina al 0.12% como profilaxis y tratamiento en grados avanzados de la mucositis oral post quimioterapia.

Finalmente, se incluyeron un total de 45 artículos en el trabajo. En primer lugar, se realizó un pre análisis para obtener una idea general de la información tratada en cada artículo. Para ello, se realizó una tabla – resumen donde se reflejaron los datos más significativos de los artículos. Tras este proceso de selección, se realizó un análisis más exhaustivo con una segunda lectura para delimitar e incorporar la información de interés de los artículos para realizar el presente trabajo. La revisión se realiza con el fin de incluir el uso de la clorhexidina como intervención de enfermería.

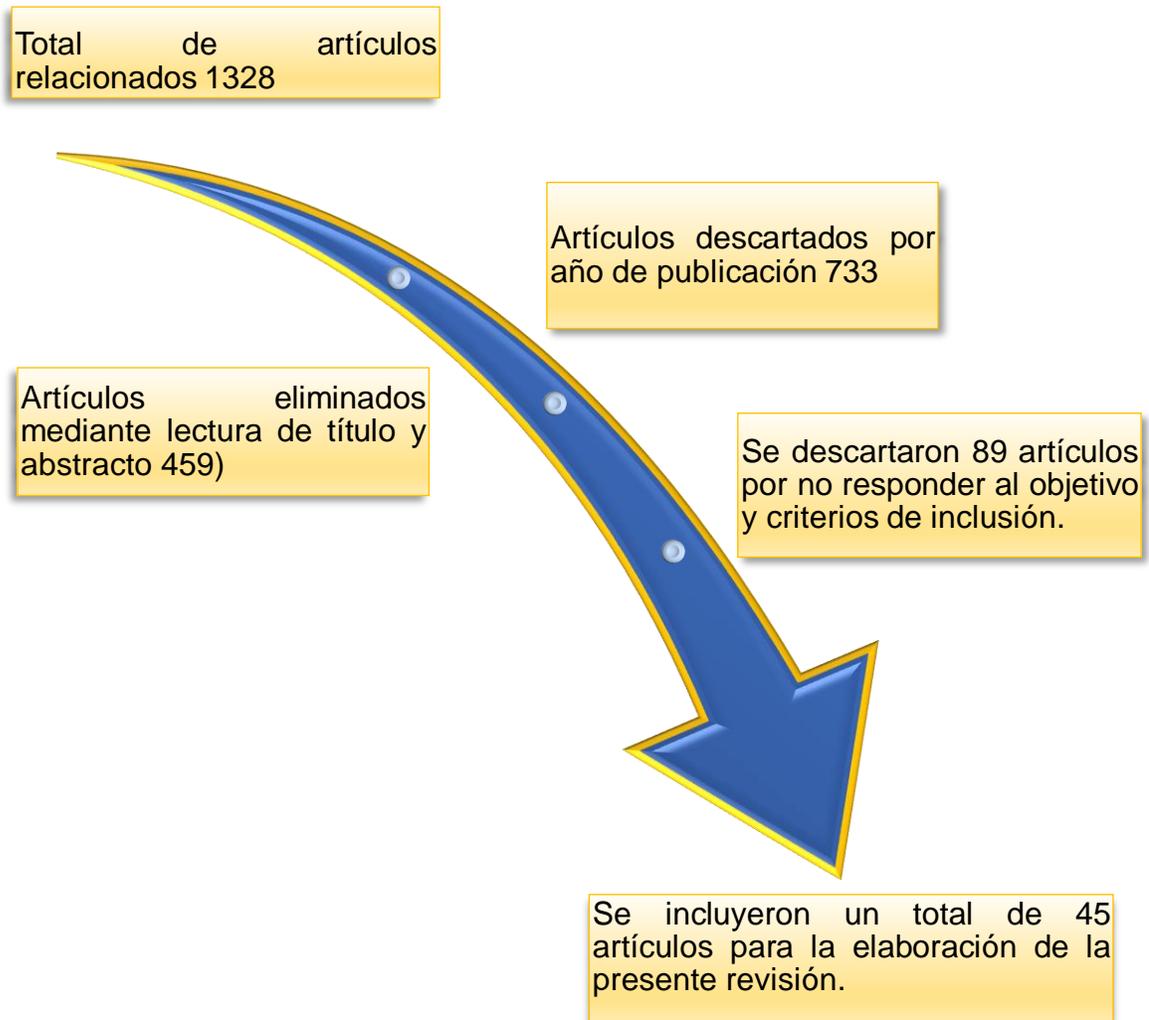
2.5.1. TABLA. RESULTADO DE LA BÚSQUEDA EN LAS DIFERENTES BASES DE DATOS.

Descriptor-MeSH / Operadores Boleanos	Artículos Relacionados	Artículos Seleccionados / Análisis De Resultados
Mucositis	1328	
Chlorhexidine / Adverse Effects Or Chlorhexidine/ Therapeutic Use	595	
Chlorexidine / And Mucositis	122	8 artículos fueron seleccionados por la vinculación con el tema, como la efectividad, profilaxis, varios de estos estudios realizados por enfermería. El resto de artículos se descartaron por ser no entrar dentro del rango de año de publicación
Mucositis And Chlorexidine And Care And Nurse	2	Del total de artículos (2) se seleccionan ambos artículos, ya que uno de ellos está realizado por enfermería pediátrica y plantea los efectos de la clorhexidina y otros enjuagues. El segundo es un estudio sobre efectividad.
("Mucositis/Prevention And Control"[Mesh] Or "Mucositis/Therapy"[Mesh]) And Chlorhexidine	9 artículos similares 243	Del total de artículos (9) se seleccionaron 6 artículos, uno de ellos un meta-análisis. El resto de artículos se eliminaron por año de publicación y tema principal no relacional al objetivo de la revisión.
Pediatric Nursing [Mesh] And Nurses Pediatric [Mesh] And Oncology	3	Del total de artículos (3) no se seleccionó ninguno, ya que las temáticas no sustentan en ninguna dimensión el presente trabajo.
"Pediatric Nursing"[Mesh] And "Nurses, Pediatric"[Mesh] And Care	44	Del total de artículos que arrojó la búsqueda, se consideró 1 artículo por contener información con respecto a: Indicadores de protección ineficaz en adolescentes con cáncer.

<p>Pediatric Nursing [Mesh] And Care [Mesh] And Mucositis</p>	<p>5</p>	<p>Del total de artículos que arroja la búsqueda, se consideraron 2 artículos viables por contener información con respecto a: Efecto de la educación sobre el cuidado y grado de mucositis en pacientes de oncología pediátrica. Opinión de expertos sobre evaluación de mucositis</p>
<p>"Pediatric Nursing"[Mesh] And Care Nurses And Mucositis</p>	<p>5</p>	<p>Del total de artículos que arroja la búsqueda, se consideraron los 5 artículos como importantes por contener información con respecto a: Una evaluación de mucositis oral con enfoque basado en la evidencia Atención oral de la enfermería oncológica (2)</p>
<p>("Mucositis"[Mesh]) And "Palliative Care"[Mesh] And Nurses</p>	<p>16</p>	<p>Del total de artículos que arrojó la búsqueda, 9 no son relevantes y 7 artículos son seleccionados por contener temas vinculados con el problema central, la mucositis, tales temáticas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia de mucositis oral • Patobiología, epidemiología y manejo. • Ejemplo de la importancia de la especialización para otorgar cuidados paliativos en mucositis • Abordajes emergentes para la profilaxis y el tratamiento de la terapia de cáncer con mucositis orofaríngea. • Fármacos emergentes para la mucositis inducida por quimioterapia. • Abordajes emergentes para la profilaxis y el tratamiento de la

		<p>terapia de cáncer con mucositis orofaríngea.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mucositis orofaríngea en la terapia del cáncer. Revisión de patogenia, diagnóstico y manejo.• Mucositis oral: revisión de la patogenia, diagnóstico, prevención y manejo.
--	--	--

2.5.2. DIAGRAMA. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.



3. CAPITULO II. FUNDAMENTACIÓN DEL ESTUDIO.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS 2017), “una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y que pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina metástasis que es la principal causa de muerte por cáncer”⁸.

El número de casos nuevos de cáncer (incidencia del cáncer), de acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer (EUA), fue de 439,2 por cada 100 000 hombres y mujeres por año (con base en casos de 2011 a 2015). El número de muertes por cáncer (mortalidad por cáncer) fue de 163,5 por cada 100 000 hombres y mujeres por año (con base en datos de muertes de 2011 a 2015). En 2017, se estimó que 15,270 niños y adolescentes de 0 a 19 años recibieron un diagnóstico de cáncer y 1,790 murieron por la enfermedad⁸.

La máxima incidencia en el año 2012 fue entre 0 y 4 años con 57.1%, de 5 a 9 años de 45.2%, entre 10 y 14 años de 38.2%, y de 15 a 18 años de 27.5%. En relación con el género, predominó el masculino con 7, 858 casos (55.5%) mientras que el femenino fue de 6,310 pacientes (44.5%) con una relación M: F de 1.2:1. La incidencia de cáncer infantil a nivel nacional de acuerdo a lo reportado por esta institución en un periodo de 6 años, ha ido en aumento⁴.

La quimioterapia sigue siendo uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de varios tipos de cáncer, ésta constituye la primera línea del tratamiento, ya sea usada como tratamiento exclusivo o combinado a otros procedimientos terapéuticos. Su uso ha permitido un aumento en la sobrevivencia de los pacientes con cáncer; no obstante, la frecuencia de su uso para lograr remisión, la dosis y su mecanismo de acción ha generado efectos secundarios en los pacientes⁴.

A lo largo de la terapia oncológica es habitual que los pacientes presenten fatiga, neutropenia, trombocitopenia y/o desarrollen en boca lesiones mucosíticas muy

dolorosas. Por lo tanto, la atención y cuidados también deberán centrarse en fomentar un alto grado de higiene oral para la disminución de gravedad de la mucositis oral. Profilácticamente se debe reducir la gravedad para mejorar la calidad de vida y prevención de enfermedades orales⁹.

La mucositis oral se conceptualiza como un efecto agudo vinculado a la radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambos tratamientos en donde se evidencia eritema, ulceración de mucosas, dolor orofaríngeo y dificultades para hablar.

Etiológicamente, es una consecuencia directa de la lesión a la mucosa oral atribuida a varios radicales libres liberados por los agentes terapéuticos, por consiguiente, al limitar tanto la dosis como la velocidad de administración, este efecto secundario puede ser controlado⁹. Las áreas en las que fácilmente se expresa la mucositis incluye el paladar blando, área amigdalina, mucosa bucal, bordes laterales de la lengua, paredes faríngeas y partes de la laringe^{9,10}.

La patogenia incluye una compleja cascada de eventos biológicos y microbiológicos en los que las citosinas inflamatorias, las especies reactivas al oxígeno y el microbioma oral contribuyen al daño tisular de la mucosa oral. Además, dado que los reflejos de la deglución se debilitan o están ausentes en niños inconscientes, las bacterias se reproducen dentro de la saliva y se acumulan en la boca. Las bacterias Gram positivas y Gram negativas causan una infección secundaria al crecer en la mucosa y afectar su integridad estructural. La cándida y el herpes simple también se encuentran entre las principales fuentes de infección, además la migración de estos microorganismos a los pulmones puede resultar en colonización e infección en esos órganos⁹.

Con el tratamiento de la mucositis oral se persiguen varias metas las cuales son: liberar de irritación o ulceración cavidades orales, encías y labios, procurar higiene oral, aliviar el dolor el cual disminuye la calidad de vida de los pacientes y causa

dificultades para masticar y tragar, evitar déficit nutricional y por consiguiente pérdida de peso, evitar sobreinfección y facilitar la comunicación oral¹¹.

Una higiene oral pobre, daños preexistentes en la boca, un estado inmune deteriorado, y altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias predisponen a los pacientes a mucositis oral severa; la cual se observa con más frecuencia en pacientes pediátricos con cáncer en comparación con pacientes adultos con cáncer.

En la actualidad no existe una terapia estándar, el tratamiento es principalmente de apoyo y consiste en una buena higiene oral, enjuagues bucales y analgesia. Es importante señalar que la efectividad de algunos agentes como la clorhexidina al 0.12% depende de la fase de la mucositis en la que se inicia el tratamiento.

La valoración de enfermería es el método idóneo para identificar y buscar solucionar la sintomatología de la mucositis con la implementación de acciones para el manejo y de educación para el autocuidado en el grupo infantil, ésta debe ser exhaustiva y focalizada de manera constante hasta completar su curación, cada paciente debe individualizarse en su atención porque sus manifestaciones, aunque sean generalizadas, son diferentes.

3.1. MARCO TEÓRICO.

3.1.1. CANCER.

El cáncer afecta a personas de todas las edades y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. Comienza con cambios genéticos en una sola célula que posteriormente se multiplica sin control. En muchos cánceres, este comportamiento da lugar a una masa o tumor. Si no se trata por lo general se extiende, invade otras partes del cuerpo y provoca la muerte.

En el comienzo del estudio de esta enfermedad, en 1838, se describió que el tejido canceroso estaba conformado por células con morfología alterada, y se postuló que la causa de esta enfermedad yacía en lesiones celulares. Actualmente, el cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos donde encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento originando una metástasis que en muchas ocasiones es la causa de muerte de los individuos afectados¹².

También es definido como una enfermedad con transformación de las células, que implican un exceso de células malignas, lo que produce una invasión del tejido circundante como metástasis que lleva al desarrollo de nuevos tumores. Las células se producen en la medida en la que el cuerpo así lo requiere y van sustituyéndose; se hace presente cuando la producción de células tiene lugar de forma descontrolada, multiplicándose sin control¹³.

A diferencia del cáncer en adultos la inmensa mayoría de los cánceres en los niños no tienen una causa conocida. Muchos estudios han tratado de identificar las causas del cáncer infantil, pero son muy pocos los causados por factores ambientales o relacionados con el modo de vida en los niños. Datos actuales indican que

aproximadamente el 10% de los niños que padecen cáncer tienen una predisposición genética¹³.

El cáncer es una anomalía de los seres vivos multicelulares, se desarrolla cuando una célula escapa al control del crecimiento, proliferación y muerte, resultado por el cual la célula prolifera anormalmente, dicha célula da lugar a millones de células, también alteradas que conformaran un tumor. Pierden su dependencia de los factores de crecimiento y con ello adquieren autonomía respecto al microambiente que la rodea. Otra propiedad de las células cancerosas es la disminución para inhibir la proliferación, luego migran se establecen en diferentes partes del cuerpo donde dan lugar a la formación de un nuevo tumor, denominado metástasis.

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético (mutaciones). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación¹².

Se propusieron varios modelos de carcinogénia. Knudson propuso un modelo en el que es necesaria una mutación en ambas copias de un gen para que se produzca un cáncer. Es una enfermedad del ADN dañado, compuesta por una serie de mutaciones genéticas que pueden transformar las células normales en células cancerosas. Las mutaciones genéticas incluyen la inactivación de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes¹⁴.

Normalmente las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia.

El objetivo del tratamiento en el cáncer es la erradicación de la afección, considerando la mínima repercusión en la calidad de vida. En 2018, la OMS puso en marcha, junto con algunos asociados, la Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil para ofrecer asistencia técnica y en materia de liderazgo como apoyo a los gobiernos para la creación y el mantenimiento de programas de calidad dedicados al cáncer infantil. Su finalidad es lograr una tasa de supervivencia de, como mínimo, el 60% de los niños con cáncer en todo el mundo en el 2030. Esta cifra representa aproximadamente el doble de la tasa de curación actual y salvará un millón de vida en los próximos diez años¹³.

Los objetivos de la iniciativa son:

- Reforzar la capacidad de los países de ofrecer las mejores prácticas en atención para el cáncer infantil.
- Dar prioridad al cáncer infantil e incrementar la financiación disponible en el plano nacional y mundial.

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad entre el primer año de vida y la adolescencia. Algunos tipos de enfermedad siguen constituyendo un reto en términos de curación. Existe por tanto una necesidad imperiosa de nuevos fármacos. Algunos descubrimientos recientes en la biología del cáncer abren la puerta al desarrollo de terapias dirigidas contra alteraciones moleculares concretas e inmunoterapia.

3.1.2. QUIMIOTERAPIA COMO UNA DE LAS BASES DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

Varias son las modalidades de tratamiento, entre ellas la quimioterapia es la más frecuente asociada o no a otras terapias. El protocolo de tratamiento es instituido de acuerdo con el tipo de tumor, su comportamiento biológico, localización, extensión de la enfermedad, edad y condiciones generales del paciente.

Durante la Segunda Guerra Mundial, fue descubierto que a la gente expuesta a la mostaza de nitrógeno su cuenta de glóbulos blancos se veía afectada. Esto llevó a investigar si los agentes de mostaza se podrían utilizar para detener el incremento de dividir las células cancerosas.

El inicio de la quimioterapia, a mitad del siglo pasado, inauguró una era de mejoría en el pronóstico de las enfermedades malignas infantiles. Distintos medicamentos fueron utilizados con éxito variable en diversos tipos de cáncer, generalmente, en combinaciones empíricas, logrando remisiones parciales o totales y aumentos de la supervivencia en determinados tumores. Las herramientas diagnósticas utilizadas derivaban, fundamentalmente, de la radiología convencional. Los estudios citológicos e histológicos, base del diagnóstico fueron permitiendo conocer la estructura morfológica del tejido enfermo y, posteriormente sus características funcionales mediante el empleo de técnicas de tinción más idóneas.

La quimioterapia sigue siendo uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de varios tipos de cáncer, ésta constituye la primera línea del tratamiento, ya sea usada como tratamiento exclusivo o combinado a otros procedimientos terapéuticos. Su uso ha permitido un aumento en la sobrevivencia de los pacientes con cáncer; no obstante, la frecuencia de su uso para lograr remisión, la dosis y su mecanismo de acción ha generado efectos secundarios en los pacientes¹⁵.

En la actualidad, algunas enfermedades alcanzan tasas de curación superiores al 85-90% (leucemias linfoblásticas, linfomas, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, etc.). Otros grupos de enfermedades, sin embargo, no observan los mismos éxitos terapéuticos, y presentan un pronóstico inicial pobre (tumores del sistema nervioso central, tumores óseos, mesenquimales, etc.).

El objetivo debe ser limitar la toxicidad precoz y tardía, desescalando el tratamiento haciéndolo más cómodo como tratamiento ambulatorio y mejorando el cuidado de soporte (dolor, infecciones, toxicidad digestiva). Se trata no solamente de aumentar la tasa de supervivencia, sino de dar un salto cualitativo, mejorando la calidad de vida de los pacientes y de los supervivientes, disminuyendo las secuelas de la enfermedad y su tratamiento¹⁶.

Las necesidades de los pacientes con cáncer varían en las diferentes etapas del tratamiento (fase aguda, intermedia, largo plazo), así como su respuesta y los efectos adversos que puedan ocurrir a corto, medio o largo plazo. El tratamiento del cáncer incluye cirugía, quimioterapia (QT), radioterapia (RT), y las terapias dirigidas (TD) como los tratamientos biológicos o anti-diana y la hormonoterapia (HT), y sus combinaciones.

En la actualidad, se usan más de 100 fármacos que varían en su composición, indicación, forma de administración y efectos secundarios. Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citostático. En la evolución del cáncer se van produciendo nuevas alteraciones genéticas que provocan una heterogeneidad celular y, por tanto, unas propiedades bioquímicas, un tiempo de duplicación y una respuesta al tratamiento antitumoral diferentes. Estos mecanismos están estrechamente ligados a la aparición de resistencias.

Las enfermedades neoplásicas se deben tratar con la máxima dosis tolerable para producir el mayor porcentaje de muerte celular posible. El tratamiento debe realizarse de forma secuencial, en ciclos, con el fin de optimizar el resultado y permitir la recuperación de los tejidos sanos. En general, se deben administrar al menos dos fármacos que actúen en diferentes dianas terapéuticas y sin toxicidad cruzada. De este modo se reduce la toxicidad, que aumenta la eficacia sobre el tumor y disminuyen las posibilidades de que aparezcan resistencias¹⁷.

La capacidad de la quimioterapia clásica para destruir las células cancerosas depende de la capacidad de dañar el ADN y detener la división celular. El daño a las células normales es inevitable y explica los efectos secundarios vinculados a estos fármacos¹⁶.

- **Quimioterapia neo adyuvante:** se administra como control local (tratamiento radical con cirugía o radioterapia).
- **Quimioterapia adyuvante:** se administra después del control local, es decir cuando se ha logrado una resección completa del tumor.
- **Quimioterapia concomitante:** es el uso de la radioterapia con la quimioterapia a dosis reducidas, cuya finalidad es atacar diferentes fases del ciclo celular.
- **Quimioterapia de inducción:** se refiere al tratamiento que se proporciona al inicio en pacientes con tumor avanzado que no se puede tratar con alguna otra modalidad terapéutica.
- **Quimioterapia de consolidación:** se refiere al tratamiento que se proporciona después de un control local con la finalidad de eliminar células malignas residuales y mejorar el control local.

- **Quimioterapia paliativa:** en enfermedad avanzada de algunos tumores y la enfermedad metastásica son las indicaciones para esta modalidad de tratamiento con la finalidad de mejorar la calidad de vida.

En las tres últimas décadas, se han logrado mejoras significativas en la supervivencia de los niños con cáncer. Sin embargo, la considerable morbilidad que se produce como resultado de la quimioterapia a menudo restringe la intensidad del tratamiento¹⁶.

El tratamiento de quimioterapia promueve una serie de transformaciones en la vida de aquellos que lo reciben, altera su cuerpo y estado emocional y rutina, así como de sus familiares. Los efectos colaterales, pueden surgir de acuerdo con la droga y la dosis usada, los más frecuentes son: apatía, pérdida de peso, alopecia, hematomas, sangrado nasal y bucal, **mucositis oral**, náusea, vómito y diarrea, otro efecto colateral es la neutropenia, que aumenta significativamente los riesgos de morbilidad y mortalidad por procesos infecciosos¹⁸.

Otro tratamiento antineoplásico es la **radioterapia**; que consiste en aplicar radiaciones ionizantes para destruir las células cancerosas. La radioterapia es un tratamiento local, por tanto, los efectos adversos se vinculan a la irradiación de los tejidos sanos y están en relación con los órganos atravesados por los haces terapéuticos. La intensidad de los efectos adversos depende del volumen de los tejidos irradiados, del escalonamiento, del fraccionamiento, de la dosis total y de la asociación con otros tratamientos específicos (quimioterapia, cirugía).

3.1.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS SISTÉMICOS.

La quimioterapia puede producir múltiples efectos secundarios, aunque no todos ocurrirán siempre con la misma gravedad. La quimioterapia clásica, por lo general, afecta a aquellos tejidos con mayor capacidad de replicación (folículos pilosos, médula ósea, **mucosa digestiva**, gónadas), que pueden regenerarse rápidamente.

En la fase precoz, la toxicidad es de inicio rápido y puede ser leve o muy grave. Los criterios comunes de toxicidad son un estándar de clasificación por órganos: leve, moderada, grave y potencialmente mortal.

Las dosis de quimioterapia se ajustarán en función del grado de toxicidad. En esta fase del tratamiento son muy habituales los problemas en el tracto gastrointestinal: vómitos, **mucositis oral**, diarrea, estreñimiento. La mielodepresión y el fallo renal agudo pueden ocurrir y su grado de gravedad condicionará la posibilidad de continuar con el tratamiento, aplazarlo o suspenderlo¹⁶.

Como efecto primario puesto que no distinguen entre las células cancerosas y las células normales, la mayoría atacan la médula ósea destruyendo los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas; con lo que; todo enfermo sometido a quimioterapia termina con su sistema inmunitario comprometido quedando expuesto a otras enfermedades.

Cuando hay neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y diseminación de las bacterias, la severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de E.U. en 4 grados¹⁹.

- ❖ Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm³.
- ❖ Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm³.
- ❖ Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm³.

❖ Grado 4: neutrófilos menos de 500 células/mm³.¹⁹

Uno de los efectos adversos importantes, limitantes de las dosis y costos de la terapia antineoplásica es la mucositis oral, ya que los pacientes reciben tratamiento mielo ablativo agresivo. Los niños corren más riesgo de desarrollarla debido a la velocidad mitótica epitelial más rápida y a los receptores del factor de crecimiento epidérmico¹⁰.

Los pacientes tratados con quimioterapia para el cáncer pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sostenida con fiebre, independientemente de si se trata de una infección o no. Esto es en parte el resultado de la lesión de la barrera de la mucosa de la cavidad oral y el intestino. Las respuestas inmunes innatas durante este proceso no se dirigen a un patógeno microbiano en particular, sino que se inician por daños tisulares²⁰.

Se estima que ocurre en un 40% de pacientes que reciben quimioterapia. Las más representativas son bleomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, cetuximab, erlotinib, afatinib y temsirolimus, doxorubicina, dactinomicina, daunomicina, ciclofosfamida, vincristina, citosina-arabinosido, etopósido, cisplatino y leucovorin. Se menciona en estudios recientes que el metotrexato demuestra su capacidad competitiva al ácido folínico en la acumulación en forma de poliglutamatos, lo que incrementa no solo sus efectos terapéuticos sino también sus efectos secundarios²¹.

Para poder identificar la mucositis oral es primordial conocer el sistema afectado, tema principal de la presente revisión. El aparato digestivo consiste en un grupo de órganos que degradan los alimentos ingeridos hasta el último tamaño de moléculas más pequeñas que puedan ser usadas por las células del cuerpo, está compuesto por dos grupos de órganos, el tubo digestivo y los órganos digestivos accesorios. El tubo digestivo es un conducto continuo que se extiende desde la boca hasta el ano a través de la cavidad torácica y abdominopélvica.

La boca también llamada cavidad bucal u oral, está formada por los carrillos, el paladar duro y la lengua, las mejillas forman las paredes laterales de la cavidad bucal. Están recubiertos por fuera por piel y por dentro por una mucosa que consiste en epitelio plano estratificado no queratinizado. La porción anterior termina en labios los cuales están cubiertos por mucosa en el interior²².

La pared del tubo digestivo desde la parte inferior del esófago hasta el conducto anal tiene la misma disposición tisular básica, en cuatro capas. Las cuatro capas del tracto, de la más profunda a la superficial son: mucosa, submucosa, muscular y serosa/adventicia.

La mucosa, el revestimiento interno del tubo digestivo, es una membrana que está formada por:

- una capa de epitelio, que está en contacto directo con el contenido del tubo digestivo
- una capa de tejido conectivo denominada lámina propia
- una capa muscular delgada (muscular de la mucosa).

El **epitelio** de la boca, la faringe, el esófago y el conducto anal es principalmente estratificado no queratinizado que cumple una función protectora. La tasa de renovación de las células epiteliales del tubo digestivo es alta. Cada 5 a 7 días son reemplazadas por células nuevas. La **lámina propia** es tejido conectivo laxo que contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, que son las vías por las cuales los nutrientes absorbidos en el tubo digestivo llegan a los otros tejidos corporales. La lámina propia contiene la mayoría de las células del tejido linfático asociado a la mucosa. Estos nódulos linfáticos prominentes contienen células del sistema inmune que protegen contra las enfermedades. Una delgada capa de fibras musculares lisas denominada **muscular de la mucosa** hace que la mucosa del estómago y del intestino delgado forme numerosos pliegues pequeños que aumentan el área superficial para la digestión y la absorción.

La submucosa consiste en tejido conectivo laxo que une la mucosa con la capa muscular. Contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos que reciben las moléculas de alimentos absorbidos. En la submucosa también se encuentra una amplia red de neuronas conocidas como plexo submucoso.

La capa muscular de la boca, la faringe y las partes superior y media del esófago contiene músculo esquelético, causante de la deglución voluntaria. Las porciones del tubo digestivo que están suspendidas dentro de la cavidad abdominal tienen una capa superficial denominada serosa²².

Desde el punto de vista histopatológico las lesiones eritematosas de la mucosa oral se caracterizan por atrofia, que se asocia con una reacción inflamatoria en la lámina propia. Con la persistencia del agente desencadenante en este caso, la acción secundaria del fármaco quimioterapéutico y/o la radioterapia, se produce ulceración en puntos aislados que eventualmente convergen para formar lesiones más profundas y más grandes. Es destacar que después de la exacerbación de la reacción inflamatoria, las lesiones experimentan una resolución espontánea. Varios autores atribuyeron la evolución de la reacción inflamatoria local en el sitio de la mucositis oral a una afección sistémica, en particular el recuento de glóbulos blancos del paciente durante el tratamiento del cáncer²³.

3.2. MUCOSITIS.

Hoy en día, la mucositis oral es reconocida como una lesión epitelial y subepitelial y se cree que se desarrolla en un modelo de 5 etapas o fases²⁴.

- a) Iniciación.
- b) Respuesta al daño primario.
- c) Señalización y amplificación.
- d) Ulceración con inflamación.
- e) Cicatrización^{24,26}.

La cinética del desarrollo de la mucositis oral sugiere que la herida es el resultado de una serie de eventos en los que los mediadores celulares tienen un papel muy importante. Recientemente, mucositis oral fue descrito como un proceso biológico complejo²⁵.

Uno de los efectos secundarios más desafiantes durante y después de la terapia es controlar la aparición y gravedad de la mucositis oral la cual se produce en pacientes sometidos a quimio radiación. Se cree que la mucosa ulcerada por bacterias, hongos y virus produce infecciones secundarias²⁶.

La mucositis oral es causada por cambios agudos en el epitelio de la cavidad bucal que resulta en la muerte de división rápida de las células epiteliales. Los agentes quimioterapéuticos inhiben el crecimiento y maduración de las células de la mucosa oral²⁴.

Cuando un factor externo causa daño al ADN celular, lo que reduce la capacidad de renovación celular, comienza la patobiología de la mucositis oral. Múltiples factores intrínsecos y extrínsecos determinan la aparición y la gravedad de los brotes. La condición está asociada con problemas de salud como el riesgo de infección secundaria sistémica que puede ocurrir debido a la neutropenia concomitante que ocurre después de la supresión de la médula ósea inducida por la quimioterapia¹⁰

dolor, mayor uso de analgésicos narcóticos, disminución de la capacidad de ingesta oral y calidad de vida²⁷.

La mucositis oral es una de las complicaciones más frecuentes y sintomáticas de la terapia antineoplásica (quimioterapia y radioterapia), se asocia con un aumento significativo en la morbilidad, dolor, limitación funcional y deterioro en la calidad de vida, trae consigo complicaciones bucales y empeoramiento de otras lesiones ya establecidas al diagnóstico oncológico indistintamente del órgano afectado por el tumor.

Esta inflamación de la mucosa bucal progresa hasta formar úlceras de gran tamaño que afectan la calidad de vida del paciente, en ocasiones limitando la continuidad del tratamiento, incrementan el costo y la duración de la estancia hospitalaria, a su vez se acompaña de neutropenia lo cual eleva el riesgo de infección.

Es una complicación común en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia inmunosupresora que puede conducir a úlceras infecciosas orales. Afecta todo el tracto gastrointestinal. Los citotóxicos conducen a la mucositis oral por varios mecanismos que incluyen daño a la función de barrera normal, reducción de la protección inmunológica debido a la neutropenia y aumento de la reacción inflamatoria que conduce al daño directo del tejido.

Los pacientes que presentan neutropenia después de la terapia citotóxica, también sufren una interrupción simultánea de tegumentos a lo largo de todo el tracto alimentario, incluida la cavidad oral. La lesión de la barrera de la mucosa en sí misma juega un papel importante en la aparición de infección y fiebre. La perturbación de la barrera de la mucosa resulta en un puerto de entrada para que ciertos microorganismos invadan el cuerpo y causen infección local y bacteriemia. Varios estudios han sugerido que la lesión de la barrera de la mucosa es más importante que la neutropenia para causar complicaciones infecciosas después de la quimioterapia. En salud existe un equilibrio inmune estrictamente controlado en

las barreras de la mucosa con tolerancia a la flora comensal y ausencia de daño tisular²⁸.

La patogenia incluye una compleja cascada de eventos biológicos y microbiológicos en los que las citosinas inflamatorias, las especies reactivas al oxígeno y el microbioma oral contribuyen al daño tisular de la mucosa oral. además, dado que los reflejos de la deglución se debilitan o están ausentes en niños inconscientes, las bacterias se reproducen dentro de la saliva y se acumulan en la boca. Las bacterias causan infección secundaria al crecer en la mucosa y afectan su integridad estructural, la candida y el herpes simple se encuentran entre las principales fuentes de infección, además la migración de estos microorganismos a los pulmones puede resultar en colonización e infección de esos órganos²⁹.

La gravedad de la mucositis depende de diferentes factores, como el protocolo de tratamiento contra el cáncer, la edad, el nivel de higiene oral durante la terapia y los factores genéticos, la masa corporal y el tipo de diagnóstico del cáncer¹⁰.

Generalmente, los síntomas aparecen poco después de iniciar la terapia, los signos clínicos tempranos de mucositis, como eritema, se presentaron aproximadamente 4 días después de la infusión de quimioterapia llegando al pico máximo en el séptimo día³⁴, y suele auto limitarse a las dos semanas. Puede manifestarse desde un leve dolor en la boca hasta un dolor intenso incapacitante para comer o beber. El tratamiento de soporte para controlar los síntomas debe incluir analgesia tópica con lidocaína oral²¹.

ETAPAS O FASES DE LA MUCOSITIS.

➤ INICIACIÓN:

La iniciación es la fase sin síntomas en donde comienza la lesión directa al ADN de las células de la capa basal en el epitelio²⁵. Se produce una lesión tisular,

rápidamente después de la administración de la radiación o la quimioterapia, una de las consecuencias es la afectación del ADN, propiciando daño celular directo especialmente sobre las células del epitelio basal y células de la submucosa. Estas respuestas de daño y muerte celular generan inflamación que inducen la producción de especies reactivas del oxígeno propiciando más daño tisular¹¹.

➤ RESPUESTA AL DAÑO PRIMARIO:

El daño en el ADN y las especies reactivas de oxígeno derivadas de los tratamientos inducen la activación de factores de transcripción, éste a su vez induce las proteínas de inflamación que conducen a la destrucción del tejido¹¹.

➤ SEÑALIZACIÓN Y AMPLIACIÓN DE LA SEÑAL:

En la señalización las enzimas pueden activarse directamente por radio y quimioterapia²⁵, en la fase de amplificación hay una serie de ciclos de retroalimentación aumentando aún más el daño a la célula debido a la enorme producción de citosinas proinflamatorias¹¹. Se potencia la producción de mediadores inflamatorios, alterando la permeabilidad de la membrana induciendo apoptosis.

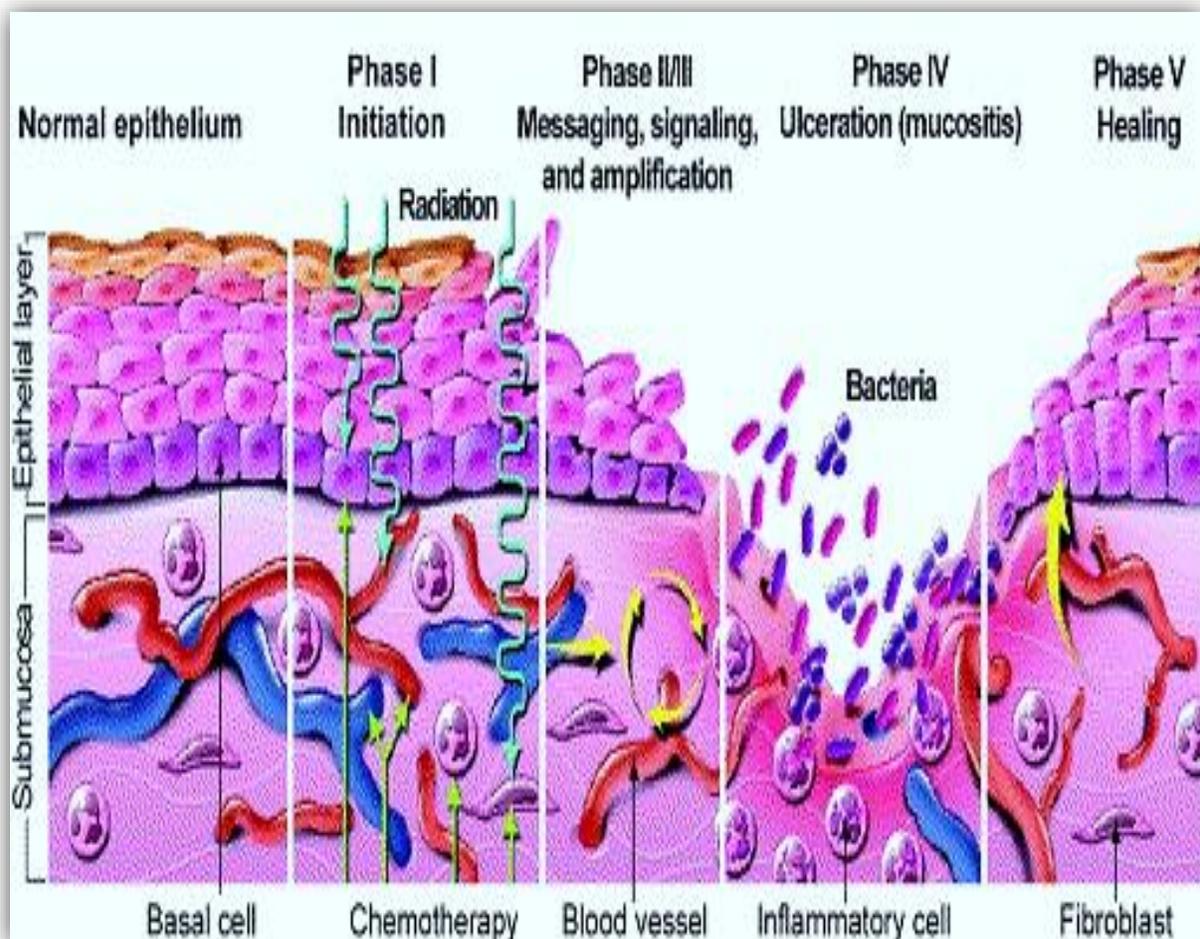
➤ ULCERACIÓN CON INFLAMACIÓN:

La fase de ulceración se caracteriza por la pérdida de la integridad de la mucosa, lo que lleva a un portal de entrada para bacterias, hongos y virus, seguido de síntomas dolorosos²⁵. Se da por la mezcla de una serie de factores como el daño celular causado por la acción del tratamiento, la respuesta inflamatoria, la colonización bacteriana y el trauma mecánico, generando la pérdida de integridad del tejido y dando paso a la aparición de una lesión abierta. Los microorganismos normalmente colonizan estas lesiones generando productos

nocivos que estimulan a los macrófagos para producir citosinas pro inflamatorias adicionales¹¹.

➤ RESOLUCIÓN DE LA LESIÓN (CICATRIZACIÓN):

En la fase de curación podemos observar la proliferación, diferenciación, migración de células epiteliales y recuperación de la integridad de la mucosa²⁵. La curación espontánea es lo más común; una vez finalizado el tratamiento se normalizan los procesos biológicos de división celular, dando como resultado la homeostasis del epitelio basal y promoviendo la cicatrización este proceso suele tardar de dos a tres semanas¹¹.



Las capas de células basales del epitelio mucoso presentan una elevada actividad mitótica por ello es especialmente sensible a la radiación que lo atraviesa, antes de llegar a la lesión neoplásica. Durante la segunda semana de tratamiento fraccionado, la mucosa expuesta de hallará atrófica y eritematosa. Esta fase va seguida rápidamente por la formación de una capa de células necróticas. Las áreas de mucosa afectada adquieren un aspecto amarillento pálido y, al eliminarlos mecánicamente, dejan expuesta una zona erosiva dolorosa eritematosa.

En las semanas siguientes probablemente se desarrolle sobreinfecciones bacterianas o candidiasis. En la sexta semana la mucositis se extiende hasta abarcar la mayor parte de la cavidad bucal, la nasofaringe y el esófago, persistiendo con la misma intensidad durante 2 semanas después de la última sesión y la regeneración completa del epitelio normal se produce después de un mes de finalizado el tratamiento, considerando también que durante esas fases la alimentación se hace más dolorosa, difícil, presentando alteraciones del gusto, saliva más densa. El daño de la mucosa oro-faríngea produce una serie de problemas que pueden impedir completar el tratamiento planificado sin interrupciones, con menor probabilidad de control tumoral. El dolor impide al paciente mantener un estado nutricional adecuado, con deterioro del estado general.

El patrón general oncológico en los niños es muy diferente al adulto, ya que, el niño que presenta cáncer, tiene un gran potencial de crecimiento y desarrollo muy elevados, en relación al adulto. Por lo que la evolución de su desarrollo, se verá afectado por la patología diagnosticada y por el tratamiento al que será sometido.

La mayor variación en las respuestas inmunológicas y la resistencia en los niños en comparación con los adultos aumenta la incidencia de mucositis oral. Entre los pacientes pediátricos inconscientes, la incapacidad de tomar líquidos y alimentos

por vía oral, respirar por la boca y el secado de la mucosa oral causada por el tratamiento con oxígeno puede conducir al desarrollo de la mucositis oral²⁹.

Desafortunadamente, en estos momentos no hay agentes ni protocolos de eficacia universal que eviten la toxicidad. Sin embargo, la eliminación de infecciones preexistentes de la mucosa oral, la implementación de protocolos integrados de higiene oral y reducción de otros factores que puedan afectar la integridad de la mucosa bucal como el trauma físico de los tejidos blandos, puede reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones bucales en el niño con cáncer.



3.3. VALORACIÓN DE LA MUCOSITIS.

Es indispensable la valoración diaria de la cavidad bucal del paciente, con el fin de prevenir disminuir riesgos (gravedad) e identificar complicaciones; debemos observar las características estructurales y notificar los cambios que muestren entre ellos.

La evaluación de la cavidad oral es, y debería ser siempre, parte de la valoración física. El paciente deberá estar en semifowler cómodamente con la cabeza apoyada y con una fuente de luz, también se deberá contar con instrumental para desplazar tejidos blandos, como un abatelenguas y siempre utilizar guantes.

Es fundamental que el personal de enfermería que brinda cuidados al paciente oncológico, defina los criterios de gravedad de la enfermedad, estableciendo una clasificación de riesgo para priorizar las medidas preventivas de la mucositis oral.

La mayoría de los artículos analizados han utilizados la escala Clasificación de la Mucositis de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (tabla 2 y figura 2)²⁴ para evaluar el grado de mucositis, aunque también se han utilizado las escala de Toxicidad oral del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (E.U) (tabla 3)³⁰.

3.3.1. TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSITIS DE ACUERDO A LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)²⁴

Grado 0: ningún síntoma.

Grado 1: eritema generalizado, mucosa enrojecida y ausencia de dolor.

Grado 2: eritema con úlceras poco extensas, capacidad para comer normalmente y ligero dolor.

Grado 3: úlceras, eritema extenso, encías edematosas, dieta a base de líquidos y dolor.

Grado 4: úlceras muy extensas, encías sangrantes ocasionan incapacidad de comer o beber; precisa alimentación por sonda y dolor intenso.

TABLA 3. ESCALA DE TOXICIDAD ORAL DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NCI) (E.U)^{30,31}.

Grado 0: ninguno.

Grado 1: no dolor, úlcera eritema o dolor leve en ausencia de lesiones.

Grado 2: dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede comer o tragar.

Grado 3: dolor, eritema, edema o úlceras, requiere hidratación intravenosa.

Grado 4: ulceración severa o requiere nutrición enteral o parenteral o intubación profiláctica.

3.3.2. FIGURA 2. LESIONES PRESENTES EN LA MUCOSITIS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN POR GRADOS DE LA OMS.



GRADO 0



GRADO 1



GRADO 2



GRADO 3



GRADO 4

Mejorar los resultados de los niños aquejados de cáncer exige un diagnóstico precoz y preciso seguido de un tratamiento eficaz. La mayoría de los cánceres infantiles se pueden curar con medicamentos genéricos y con tratamientos de otros tipos, como la cirugía y la radioterapia. La gravedad de la mucositis depende de diferentes factores, como el protocolo de tratamiento contra el cáncer, la edad, el nivel de higiene oral durante la terapia y los factores genéticos²⁶, la masa corporal, y el tipo de diagnóstico de cáncer¹⁰.

Se debe tomar en cuenta la importancia de las lesiones orales ya que estas perjudicarán la ingesta de alimentación del paciente, para el cual, la desnutrición está presente al momento del diagnóstico de cáncer en un 20 a 40%, aumentando a 80% en estadíos tardíos, llevando así, a aumentar la morbilidad y mortalidad, contribuyendo al aumento de los costos de atención a la salud.

3.4. ESTOMATOTOXICIDAD ORAL POST QUIMIOTERAPIA.

En el 2014 se publicaron las directrices para el manejo de la mucositis por La Asociación Multinacional de cuidado de Soporte en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO). Se recomendó el uso de intervenciones dependiendo el nivel de evidencia²¹.

La cinética del desarrollo de la mucositis oral sugiere que la herida es el resultado de una serie de eventos en los que los mediadores celulares tienen un papel muy importante^{21, 25}. La Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Cáncer (MASCC) a través de la Sociedad Internacional de Oncología Oral (ISSO) realizó una revisión en la literatura sobre la mucositis oral (escalas de tratamiento, patogénesis, epidemiología y evaluación) y recomendó tratamientos con alto nivel de evidencia científica³².

Los niños y adolescentes parecen tener una mayor incidencia de la mucositis inducida por la quimioterapia que los adultos, lo que podría explicarse por una tasa mitótica epitelial rápida, aunque las lesiones curan más rápidamente, es difícil citar la incidencia y prevalencia en la oncología pediátrica por una falta de consenso al respecto y por las diferencias en protocolos de tratamientos en oncología pediátrica²⁴. Los niños con neoplasias malignas tienen un gran riesgo de desarrollarla, lo que conlleva a que el tratamiento sea limitante de la dosis y se vea reflejado en un aumento de costos de la terapia oncológica, debido a la cantidad de días que los pacientes pasan en el hospital en tratamiento por infección¹⁰.

Tales lesiones aumentan la morbilidad del paciente con complicaciones importantes, como una mayor incidencia de infecciones sistémicas, odinofagia intensa, dolor intenso al masticar, lo que resulta, muchas veces en la necesidad de alivio del dolor con opiáceos, nutrición enteral o parenteral e interrupción del tratamiento lo que pone en peligro la vida del paciente.

En el caso de la mucositis se propone dos tipos de terapias, un protocolo preventivo que debería iniciarse al tercer día de quimioterapia para evitar la aparición y/o

aminorar su agresividad y el protocolo terapéutico cuando las lesiones ya se encuentran instaladas. En ambos casos es importante una higiene oral previa con técnica no invasiva (gasa, agua, pasta dental) o cepillo dental ultra suave, esto dependerá del estado del paciente³³.

4. CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE ARTÍCULOS.

4.1. CLORHEXIDINA.

El uso de la clorhexidina al 0.12% en casos de mucositis oral ha sido ampliamente estudiado, presentando diversos resultados. Spindola en su artículo “Mucositis. Prevention and Treatment” menciona que se indican enjuagues bucales que contienen clorhexidina debido a la evidencia de que esto debería promover la recuperación debido a la reducción de infecciones secundarias²⁵. Han demostrado que reduce las bacterias orales como colonización fúngica. Es por esto que se recomiendan su uso como profilaxis en pacientes que van a recibir terapia inmunosupresora. Se recomienda individualizar el tratamiento de cada paciente, los protocolos preestablecidos son de gran ayuda para una mejor atención hospitalaria.

La elección de un antiséptico se basa en la eficacia y la buena tolerabilidad de la molécula. La eficacia se valora a priori por un espectro adecuado al uso, un intervalo breve hasta el inicio de la acción, un efecto residual suficiente, una actividad nada o poco disminuida por la presencia de materias orgánicas y, en ocasiones, una presentación adecuada al uso.

Los antisépticos pueden ser responsables de la desaparición de los agentes infecciosos sobre los cuales son activos (actividad bactericida, virucida, etc.) o de una simple inhibición de su crecimiento (actividad bacteriostática, virustática, etc.). aunque también pueden ser responsables de efectos adversos y ahora se los denomina “excipientes de efectos conocidos”. La caducidad de un antiséptico tras la abertura del envase suele ser bastante rápida, por lo que las presentaciones

mono dosis resultan más prácticas. Su amplio espectro de acción y su buena tolerabilidad han convertido a la clorhexidina en uno de los antisépticos de mayor uso. Además, la clorhexidina al 0.12% se usa en estomatología como solución para enjuagues bucales o como pasta gingival para disminuir la formación de la placa bacteriana³⁴.

La clorhexidina al 0.12% es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano; es bacteriostático, con especial actividad sobre bacterias Gram positivas/negativas, esporostático y fungistático (actividad sobre *Candida*). Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Lo que puede explicarse por la capacidad de la clorhexidina al 0.12 % para ejercer este efecto durante 12 horas. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral ^{24, 35}.

4.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA CLORHEXIDINA.

Los agentes antimicrobianos son capaces de controlar la colonización bacteriana oral y la formación de placa dental. Los más comúnmente utilizados son los enjuagues bucales de clorhexidina. Si se usan concentraciones más bajas, tienen un efecto bacteriostático prolongado debido a la absorción en la superficie del esmalte recubierto con película. Las moléculas con carga positiva se unen a la pared celular bacteriana con carga negativa, lo que interfiere con el transporte de la membrana³⁶.

La clorhexidina al 0.12% es un compuesto catiónico -clorofenilbiguanida-, perteneciente al grupo químico de la biguanidas. Se trata de una base fuerte, poco soluble en agua, por lo que se utiliza en forma de sal (diacetato, diclorhidrato y digluconato). De las tres, la más soluble en agua y alcoholes es el digluconato de clorhexidina, es incolora, inodora y estable a temperatura ambiente y tiene un pH entre 5 y 8. Debe ser protegida de la luz. La absorción a través de la piel es mínima y tiene un inicio de acción rápida, además si se absorbe, la eliminación es renal o a

través de la bilis, sin metabolitos intermedios. La presencia de materia orgánica no neutraliza su acción. Difunde de forma pasiva a través de las membranas celulares bacterianas. Dentro de la célula altera la permeabilidad de la membrana e inhibe las enzimas del espacio periplásmico. A concentraciones más elevadas provoca la precipitación de proteínas y ácidos nucleicos. Se caracteriza por tener toxicidad baja, por tener un peso molecular grande y absorción deficiente en el tracto gastrointestinal³⁷.

La clorhexidina se une al esmalte y a las proteínas salivales, liberándose gradualmente durante las 12 a 24 horas después de su absorción, actúa contra la pared celular de los microorganismos causando alteraciones en la movilidad de todo microorganismo y alterando la integridad de la pared celular³⁸, la concentración más baja parece suficiente para obtener resultados clínicos satisfactorios sin que aparezcan efectos secundarios, incluye la inhibición de la placa dental como resultado de la acción bactericida inmediata durante el tiempo de aplicación y el efecto inhibitor primario de algunos mecanismos de adhesión a superficies epiteliales y dentales³⁹. Además, se ha propuesto una acción bacteriostática prolongada debido a la absorción en la superficie del esmalte recubierto con película²⁶. Tiene una acción antiinflamatoria por su poder antioxidante, permite que la úlcera aftosa formada no sea colonizada por bacterias o microorganismos, disminuye la inflamación que se presenta y mantiene controlados los microbios presentes en el medio bucal evitando infecciones secundarias ³⁸.

La indicación del uso de la clorhexidina es por la acción farmacológica de que esto debería promover la recuperación, debido a la reducción de infecciones secundarias. La solución de clorhexidina al 0.12% generalmente se usa como tratamiento preventivo¹³. Es una solución antimicrobiana y antiséptica de amplio espectro que se usa con frecuencia en el cuidado bucal y que es efectiva contra bacterias Gram positivas/negativas y hongos.

Sus principales ventajas es su rápida acción germicida y su efecto residual prolongado (entre 6 y 48 horas).

Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0.12% 15 ml 2 – 3 veces al día³⁵. durante un minuto sin enjuagarse, comer o beber durante media hora, por siete días³⁸, la duración del enjuague debe ser mínimo de 30 segundos, con lo que un 30% de la clorhexidina se unirá a las superficies orales. Los enjuagues deben realizarse después de las comidas media hora después del cepillado por la interacción de los componentes de los dentríficos (laurilsulfato sódico y flúor) ya que no deben quedar restos del dentífrico que los inactive³⁹.

Se encontró que la clorhexidina al 0.12% es significativamente efectiva en la reducción de la severidad de la mucositis aumentando dicha efectividad en la prevención previo a la aparición de la misma. Su uso es en pacientes que van a recibir terapia supresora. Por lo que se empieza con un protocolo terapéutico con clorhexidina teniendo resultados a las 48 hrs con mejoría notable³³.

El objetivo de esta revisión de la literatura fue evaluar la efectividad del enjuague bucal con clorhexidina al 0.12% como una intervención en niños que reciben quimioterapia, con un enfoque en ensayos clínicos aleatorios. Los grupos de control consistieron en placebo, ninguna intervención y otro grupo de intervención. La escala de la Organización Mundial de la Salud o la Guía de Evaluación Oral modificada calificaron la mucositis oral. La revisión de la literatura incluyó 5 estudios que cumplían los criterios de inclusión en los que se evaluó la clorhexidina al 0.12% y 4 estudios mostraron un efecto preventivo significativo sobre el desarrollo o la gravedad de la mucositis oral; el estudio restante no mostró ningún beneficio del uso de enjuague bucal con clorhexidina al 0.12% en comparación con el grupo placebo. En última instancia, se puede sugerir a partir de los datos presentados que la clorhexidina al 0.12% puede desempeñar un papel en la reducción del daño de la mucosa oral durante la quimioterapia para niños con cáncer, posiblemente debido a una reducción en la micro flora oral y la placa²⁴.

Los resultados de dos estudios cruzados aleatorios prospectivos de dos períodos tuvieron como objetivo comparar la eficacia de la clorhexidina al 0.12% versus la

bencidamina para aliviar los síntomas de la mucositis oral en niños que reciben quimioterapia mientras utilizan 2 herramientas de medición diferentes (Guía de evaluación oral modificada y la escala de la Organización Mundial de la Salud). Se observó una reducción estadísticamente significativa en las lesiones ulcerativas y la gravedad de la mucositis en niños con el protocolo de clorhexidina al 0.12%, y se concluyó que puede ser útil para paliar los síntomas de la mucositis en niños que reciben quimioterapia. Los estudios informaron un total de 175 sujetos, los estudios (5) utilizaron algún tipo de control, generalmente un placebo, enjuague bucal o agua estéril. El tratamiento del cáncer incluyó quimioterapia. El tratamiento antimicrobiano comenzó antes del inicio de la mucositis oral en 4 estudios y después del inicio de la mucositis oral en 1 estudio. La duración del tratamiento con terapia antimicrobiana se informó en los 5 estudios y osciló entre períodos de 6 semanas a 6 meses. En la valoración de la mucositis oral de los 5 estudios que informaron resultados medibles, 3 estudios informaron el beneficio del uso preventivo significativo de la clorhexidina sobre el desarrollo o la gravedad de la mucositis oral; los estudios restantes no mostraron ningún beneficio del uso del enjuague bucal con clorhexidina al 0.12% en comparación con el grupo placebo²⁴.

El autor descubrió que la medida de higiene oral del enjuague bucal con clorhexidina y bencidamina es aceptable y bien tolerada por niños de 6 años en adelante, y aproximadamente el 60% de los niños informaron que la clorhexidina fue más útil que la bencidamina para reducir la mucositis. De acuerdo con las observaciones Lang y compañeros de trabajo, un enjuague bucal con clorhexidina al 0.12% se considera aceptable para los niños²⁴.

La utilización de este antimicrobiano en forma de colutorios apunta a tener un coadyuvante de muy bajo costo y fácil manipulación por parte del paciente en el hogar, si bien los autores reconocieron la necesidad de realizar varias investigaciones, consideraron tener las características para que este sea una alternativa en el tratamiento. Se realizó un estudio intervención, longitudinal,

prospectivo. La población estuvo constituida por 68 pacientes del área, la muestra 52 pacientes después de utilizado un muestreo intencional ³⁸.

Se le comunicó el objetivo de la investigación y la forma de realizar el tratamiento y como utilizar la clorhexidina al 0.12% en colutorios dos veces al día durante un minuto sin enjuagarse, comer o beber media hora por siete días, como coadyuvante; se realizó evaluación a los siete días de iniciado el tratamiento a los pacientes, para determinar el efecto del tratamiento la autora consideró dos categorías: con respecto al tratamiento con clorhexidina al 0.12% en colutorios, se observó una mejoría notable luego de aplicarlo; ya que por las propiedades bacteriostáticas, bactericidas, antimicrobianas y antiinflamatorias que presenta, redujeron significativamente la incidencia, severidad y duración de las ulceraciones. Predominó el efecto satisfactorio del tratamiento, esto se corresponde con que a los siete días de iniciado el mismo ya no habían evidencia de ulceraciones, por lo que los efectos beneficiosos se hicieron notar en pacientes tratados con esta concentración, y el grupo de edad donde más se observó el resultado fue en el de 10 a 19 años³⁸.

Algunos autores indican enjuagues que contienen clorhexidina libre de etanol, debido a la evidencia de que esto debería de promover la recuperación de la mucosa, ya que se relaciona a una reducción de las infecciones secundarias de la mucositis oral por su acción bactericida y bacteriostática. La solución de la clorhexidina al 0.12% generalmente se usa para tratar la mucositis oral y la ulceración en pacientes que han recibido quimioterapia, pero presenta pocos efectos en aquellos que han recibido altas dosis de radiación. No está claro en la literatura cuando se trata del uso de la clorhexidina al 0.12%. Si bien algunos documentos muestran resultados satisfactorios, la Sociedad Internacional de Oncología (ISOO) no promueve el uso de dicho producto en la prevención y el tratamiento de la mucositis. Como tratamiento preventivo han declarado la importancia del mantenimiento de la salud de la boca, la reducción del foco infeccioso y la rigurosa higiene bucal como una forma de minimizar la gravedad de

la mucositis, han demostrado en un estudio de ensayo de control que la preparación de la boca previo al tratamiento oncológico reduce la duración de la mucositis ($p \leq 0.001$)²⁵.

Con respecto a la prevención, es necesario que el profesional siempre relacione la conducta con el tipo de medicamento de quimioterapia que se utilizó, la susceptibilidad del paciente, los recursos disponibles en su institución, la orientación, educación y capacitación del equipo de enfermería en la aplicación de la terapia. Aunque existe una gran cantidad de productos usados para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral, pocos de ellos tienen un nivel de evidencia con pruebas suficientes para ser utilizados.

Se puede sugerir a partir de los datos presentados que la clorhexidina al 0.12% puede desempeñar un papel en la reducción del daño de la mucosa oral durante la quimioterapia, posiblemente a través del control de la placa y una reducción de la microflora oral, al encontrar que tiene propiedades bacteriostáticas, bactericidas, antimicrobiana y antiinflamatorias reduciendo así la incidencia, severidad y duración de las ulceraciones aftosas.

La clorhexidina se ha evaluado en ensayos clínicos, pero actualmente ninguno de ellos ha logrado alcanzar la generalización clínica. Las razones probables detrás de esto son que la mayoría de los estudios tenían un pequeño número de sujetos y usaban diferentes sistemas de puntuación que no fueron validados y cuya interrelación no se estableció. Sin embargo, se puede sugerir a partir de los datos presentados aquí que la clorhexidina puede desempeñar un papel en la reducción del daño de la mucosa oral durante la quimioterapia, posiblemente a través del control de la placa y una reducción en la microflora oral. Se necesitan más ensayos clínicos para examinar métodos más efectivos para prevenir la mucositis oral²⁴.

Existen otras opciones de tratamientos para evitar o disminuir los efectos colaterales del tratamiento de quimioterapia entre ellos el enjuague con bicarbonato de sodio el

cual no tiene ningún efecto antimicrobiano directo, pero se ha utilizado como agente de limpieza debido a su capacidad para disolver el moco y aflojar los desechos³⁶.

Otro estudio se realizó para determinar el efecto del cuidado bucal con clorhexidina vitamina E y miel en un ensayo controlado aleatorio en Turquía. Para la prevención es muy importante que las sustancias utilizadas en el cuidado oral sean eficaces, seguras, fáciles de administrar y sin efectos adversos. Según la literatura, la vitamina E previene el daño tisular, contribuye a la regeneración celular, genera un efecto de epitelización en la mucosa, repara la piel, protege las células del daño oxidativo, fortalece el sistema inmunológico, aumenta la producción de leucocitos y disminuye el daño oxidativo en tejidos especializados como vasos sanguíneos. La miel tiene características antimicrobianas ideales, una osmolaridad baja y alta. La glucosa produce peróxido de hidrógeno no citotóxico a un alto nivel a través de una enzima oxidasa. La miel disminuye los niveles de prostaglandinas, aumenta la concentración de ácido nítrico en lesiones y presenta características antiinflamatorias y antioxidantes. También se sabe que la miel disminuye la irritación de la mucosa debido a la reparación de los tejidos, la cicatrización de las heridas y las propiedades terapéuticas en el tratamiento de diversas infecciones. La miel no debe administrarse a bebés menores de un año debido al riesgo de botulismo. Se observa también una reducción estadísticamente significativa en las lesiones ulcerativas y la gravedad de la mucositis en niños con el protocolo de clorhexidina al 0.12%, y se concluyó que puede ser útil para paliar los síntomas en niños con quimioterapia²⁹.

Aunque es una terapia que puede ser usada o recomendada de manera rutinaria, la prescripción y costo de la clorhexidina al 0.12% para la prevención o tratamiento de mucositis oral post quimioterapia no es recomendable hasta que se realicen más estudios. El grupo MASCC/ISOO no emitió ninguna guía clínica en 2014 relacionado con el uso de la clorhexidina en pacientes que reciben quimioterapia debido a evidencia insuficiente y/o conflictiva²⁶.

La mejora en la comprensión de la patobiología de la mucositis y los intentos de minimizar su incidencia y gravedad incluyen el uso de factores de crecimiento epitelial. En otro estudio, palifermin redujo la mucositis. El efecto mitogénico de palifermin conduce a la capacidad de protección del tejido, lo que aumenta el espesor del epitelio de la mucosa. Palifermin estimula la generación de la citoquina anti-inflamatoria interleucina-13¹⁰. Desventaja de palifermin es que se tiene que administrar como una infusión intravenosa, éste medicamento puede interactuar con la heparina. Algunos pacientes pueden desarrollar sarpullido, piel roja, seca o picazón. La fiebre también puede ser un efecto secundario, causa edema de manos, brazos, piernas, tobillos y pies. Es el único tratamiento aprobado por la FDA y la agencia Europea de Medicamentos y Alimentos; se recomienda en pacientes con dosis altas de quimioterapia²¹.

También se ha podido observar que la literatura de enfermería relacionada con la prevención de la mucositis es bastante limitada. Por ello, se concluye que, dado que es una intervención que la enfermera puede recomendar, incluir en su plan de cuidados y hacer un seguimiento, sería más conveniente realizar más estudios con diseños y tamaños muestrales adecuados liderados por enfermeras. Por lo tanto, se considera que el equipo de enfermería necesita ser regularmente involucrado en la educación continua, para mantenerse al día sobre la práctica clínica fundamentada en la evidencia científica.

El cuidado oral se destaca repetidamente como uno de los deberes de enfermería más vitales en la oncología cotidiana. Sin embargo, se ha convertido en un tema controvertido y una prioridad para las enfermeras que cuidan a niños con cáncer.

Para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral, es muy importante que las sustancias utilizadas en el cuidado bucal sean efectivas, seguras, fáciles de administrar y sin efectos adversos. La aplicación de un protocolo de atención a pacientes oncológicos disminuye las complicaciones orales debido a tratamiento

antineoplásico por lo que deberían ser considerados una herramienta eficaz y viable en niños.

Respecto a las limitaciones de esta revisión de la literatura, muchos de los estudios analizados cuentan con sesgos importantes, los cuales hacen interpretar los resultados con precaución. Se considera necesario promover la realización de estudios que conduzcan a acciones de prevención basadas en la evidencia científica, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos con riesgo de padecer este tipo de lesiones.

4.3. PRECAUCIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS.

Es incompatible con los derivados aniónicos (como los jabones), ya que es un catión y precipita a pH superior a 8 en presencia de aniones. Debe evitarse el empleo con otros antisépticos. Los efectos secundarios más frecuentes son la irritación de la piel o la mucosa sobre la que se aplica. Puede producir reacciones de hipersensibilidad o foto sensibilidad, no debe de aplicarse sobre el ojo ni el oído medio, tampoco sobre estructuras neurales³⁷. Este uso limitado de la clorhexidina fue para prevenir sus efectos adversos²⁶. Los efectos secundarios son reversibles e incluyen la tinción extrínseca de los dientes, la lengua,^{26,39} así como la alteración del gusto.

5. CAPITULO IV. DISCUSIÓN.

Existen informes preliminares en la literatura que sugieren la prevención con instrucciones de higiene bucal, descamación periodontal y profilaxis para reducir la gravedad de las complicaciones orales.

A pesar de que los fármacos son la herramienta terapéutica más potente de la que disponemos para mejorar la calidad de vida de la población su uso no está exento de efectos adversos; se define como reacción adversa según la OMS, la respuesta perjudicial no buscada que aparece tras la administración de un medicamento a las dosis utilizadas normalmente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

En un estudio se determinó que la incidencia de mucositis oral se reduce significativamente. En niños con leucemia que tenían cuidado oral utilizando clorhexidina, povidona yodada y nistatina todos los días. Así mismo se encontró que el cuidado oral en pacientes con ventilador mecánico se reduce el riesgo de presentar neumonía nosocomial⁴⁰.

Para la clorhexidina encontramos que puede producir pérdida de la agudeza del gusto (hipogeusia), distorsión de la percepción correcta del gusto (disgeusia), pérdida del gusto (ageusia) y/o produce tinciones dentales⁴¹.

Existen numerosos informes sobre la seguridad como un enjuague oral, pero sus efectos sobre la curación de heridas han sido contradictorios, en un estudio in vitro con fibroblastos humanos, las células que se expusieron a la CHX al 0.12% durante 30 segundos, apoyan la hipótesis de que es altamente citotóxico para las células, y debido a esto diversas funciones celulares tales como la proliferación y la síntesis de proteínas se ven afectados en diferentes grados, así como afecta la proliferación celular finalmente causando la muerte celular por el agotamiento de ATP. Los resultados demostraron que la CHX al 0.12% posee toxicidad severa incluso, en el

menor tiempo de exposición (1 minuto) lo que lleva a buscar nuevas alternativas de tratamiento, que sean seguras y sin ningún efecto nocivo a los tejidos orales⁴².

Hasta ahora varias soluciones y medicamentos como enjuagues alcalinos, suero fisiológico, vitamina E, enjuague antimicrobiano, CLORHEXIDINA al 0.12%, povidona yodada, bencidamina, glutamina, zinc, palifermina, agentes antiinflamatorios, crioterapia, agentes de recubrimiento, factores de crecimiento y terapia láser han sido utilizados para la prevención y tratamiento de la mucositis, la elección del producto de cuidado deberá basarse en el nivel de evidencia que respalde su uso.

5.1. SUGERENCIAS.

La detección temprana ayuda a los equipos de salud a implementar la prevención o intervenciones paliativas. Por lo tanto, para evaluar con precisión la salud oral de los pacientes, la mucositis debe ser evaluada tanto por médicos como por enfermeras a través del uso de una herramienta como lo es la valoración del grado de mucositis realizada por la OMS³⁶.

Para la prevención y el tratamiento es muy importante que las sustancias utilizadas en el cuidado oral sean eficaces, seguras, fáciles de administrar y sin efectos adversos. Si bien existen muchas opciones como suero fisiológico, bicarbonato de sodio, vitamina E, povidona yodada, bencidamina, glutamina, zinc, factor de crecimiento, palifermina, miel, tratamiento con láser de baja potencia y crioterapia, aún no se ha desarrollado una estrategia de tratamiento eficaz. Algunos estudios en la literatura han demostrado que la clorhexidina y la vitamina E se usan con frecuencia en el tratamiento de la MO²⁹.

Durante el tratamiento es fundamental el mantenimiento y control de una buena higiene, bucal y dental: utilizar cepillo de cerdas suaves, cepillar los dientes después de cada alimento, usar enjuagues sin alcohol, usar pasta de dientes suave, hilo dental, eliminar aparatología de ortodoncia, aplicación de flúor^{43,99}. Es recomendable evaluar la cavidad oral diariamente.

Un aspecto importante es la asociación entre los indicadores de infecciones oportunistas y la mucosa oral lesionada en adolescentes hospitalizados, lo que puede estar relacionado con la necesidad de atención más especializada, con la inmunidad deteriorada aumenta la susceptibilidad a las infecciones que son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. El paciente inmunocomprometido también es susceptible a posibles complicaciones estomatológicas como lesión de la mucosa, una inflamación caracterizada por la presencia de eritema y / o ulceración⁴⁴. La protección ineficaz parece representar la

complejidad de las manifestaciones que los adolescentes con cáncer presentan como resultado de la enfermedad y su tratamiento, lo que hace que las personas sean vulnerables a la aparición de nuevas enfermedades o posibles lesiones, ya sean físicas o psicológicas.

La evaluación y monitorización continua son fundamentales para la gestión eficaz y detección de diagnósticos de enfermería para la mucositis oral, con la finalidad de definir intervenciones específicas que incorporen los principios básicos de tratamiento de heridas, así como, el conocimiento actual sobre las manifestaciones clínicas, basados en evidencias, y abordajes estandarizados para la evaluación lo cual mejorará los resultados de los pacientes. El paciente con mucositis oral sufre incomodidad, dolor, dificultad o incapacidad para deglutir y hablar, siendo susceptible a infecciones secundarias, como consecuencia del déficit de higiene oral. Lo que hace importante informar al paciente la causa del dolor, el tiempo previsto de curación, valorizar el dolor mediante escalas para poder proporcionar cuidados especializados y fundamentados, el dolor causado por la mucositis oral es considerado uno de los problemas al tratamiento oncológico y para evaluar mejor el síntoma es necesario el uso de instrumentos como escalas análogas, visuales, numéricas y de faces, para poder definir nuevos abordajes de analgesia para estos pacientes considerando que el dolor es un síntoma que más limita la calidad de vida del paciente pediátrico oncológico.

5.2. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

La esencia de la enfermería es cuidar y mantener la salud de personas contribuyendo a satisfacer necesidades de atención y bienestar. En la práctica es importante el respeto a la vida, dignidad y derechos de las personas, asumiendo la responsabilidad de hacer el bien y proteger los derechos del individuo con el fin de promover la calidad de vida.

La ética filosófica se define como una ciencia cuyo objetivo es esclarecer la esencia de la vida moral y las relaciones fundamentales en ella implicadas, con el propósito de formular normas y criterios de juicio que puedan constituir una válida orientación para el ejercicio responsable de la libertad personal. La enfermería es una de las profesiones que implica gran interacción con seres humanos en la práctica diaria y en las investigaciones que realiza. De ahí la importancia de analizar la relación entre la ética y la investigación en esta profesión.

La aplicación de cuidados de salud con calidad y eficiencia ha sido situada en la primera línea la práctica profesional de la enfermería basada en evidencias y en la investigación sistemática que trata de aportar nuevos conocimientos en beneficio de los pacientes. La investigación de enfermería se inserta y se relaciona con las investigaciones clínicas en donde hay implicación de seres humanos, por lo que, se deben tener en cuenta para su desarrollo los principios éticos.

5.2.1. PRINCIPIOS BIOÉTICOS.

La enfermería se reconoce socialmente como una profesión de servicio, orientada a ayudar, servir y cuidar la salud de las personas. La primera responsabilidad del enfermero es la consideración a las personas que necesitan su atención profesional. De modo que, a través de sus acciones, deben tener presentes entre otros los siguientes principios:

PRINCIPIO DE BENEFICENCIA

Se basa en la necesidad de no hacer daño, de siempre hacer el bien, el personal de enfermería debe ser capaz de comprender al paciente a su cargo, y ver al paciente como el mismo, siendo dos las expresiones o reglas que se siguen de esta afirmación: No hacer daño y extremar los posibles beneficios y minimizar los posibles riesgos.

PRINCIPIO DE LA NO MALEFICENCIA

Se trata precisamente de evitar hacer el daño, evitar la imprudencia, la negligencia. Se debe prevenir el daño físico, mental, social o psicológico.

PRINCIPIO DE LA JUSTICIA

Encierra en su significado la igualdad, la equidad y la planificación; exige tratar a todas las personas por igual, sin discriminación de raza, etnia, edad, nivel económico o escolaridad.

PRINCIPIO DE AUTONOMÍA

Principio que incorpora, al menos, dos convicciones éticas. La primera se refiere a que los individuos deben ser tratados como entes autónomos, y, la segunda, a que las personas cuya autonomía esté disminuida deben ser objeto de protección. Implica la capacidad que tiene la persona de tomar decisiones en relación con su enfermedad a través de tener información de las consecuencias cuyo objetivo es que pueda tener más argumentos para tomar decisiones relacionadas con su salud. También supone respeto por las personas, tratarlas como lo que son.⁴⁵

6. CAPITULO V. CONCLUSIONES.

Una higiene oral pobre, daños preexistentes en la boca, un estado inmune deteriorado, y altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias predisponen a los pacientes a mucositis oral severa; la cual se observa con más frecuencia en pacientes pediátricos con cáncer en comparación con pacientes adultos con cáncer.

Para encontrar las formas de mejorar la mucositis, se demostró que las terapias locales de mucositis con agentes tópicos solo alivian temporalmente los síntomas con un éxito limitado.

La revisión sistemática en artículos concluyó que independientemente de la edad del paciente y del tipo de tratamiento oncológico implementado, un plan de cuidados orales incluyendo la higiene bucal, determinó la mejor evidencia tanto en la prevención como en el tratamiento de la mucositis oral. Es al personal de enfermería a quien compete la información y la supervisión de los cuidados orales, siempre considerando como prioridad al paciente.

La clorhexidina, como enjuague bucal, con concentraciones de al menos 0,12%, es un agente anti placa con potencial actividad antimicrobiana. Se concluyó que la clorhexidina puede ser útil para paliar los síntomas de la mucositis en niños que reciben quimioterapia.

La evaluación y monitorización continua son necesarias para la gestión eficaz con la finalidad de definir intervenciones específicas que incorporen los principios básicos, el conocimiento sobre dichos aspectos basados en evidencias y abordajes estandarizados para mejorar los resultados de los pacientes.

El cuidado oral debe ser una de las prioridades vitales en oncología sobre todo para las enfermeras que cuidan niños con cáncer. Para realizar una atención de enfermería de calidad para estos pacientes la enfermera debe ser capaz de diseñar

un plan de atención basado en un juicio confiable de los signos y síntomas manifestados.

Es importante orientar al paciente y cuidador primario sobre la técnica de lavado de manos, cuidados de higiene oral reduciendo la entrada de microorganismos oportunistas. Programar cuidados orales individualizados, de acuerdo con las particularidades de cada paciente. Incentivando la higiene con el cepillado dental después de la alimentación referir a los pacientes con problemas de caries para una evaluación odontológica, informar la limpieza de los cepillos de dientes.

Es fundamental que el personal de enfermería que brinda cuidados al paciente oncológico, defina los criterios de gravedad de la enfermedad, estableciendo una clasificación de riesgo para priorizar las medidas preventivas de la mucositis oral.

El proceso de enfermería debe ser apoyado en una referencia metodológica y como modelo científico de modo a sistematizar acciones de para que los resultados sean alcanzados, donde el análisis de la eficacia, efectividad y eficiencia de los cuidados es muy importante para la toma de decisiones. Para delimitación de los cuidados especializados en el paciente con mucositis oral es esencial considerar la integridad del sujeto. La evaluación y monitorización continua son necesarias para la gestión eficaz y detección de la mucositis con la finalidad de definir intervenciones específicas que incorporen los principios básicos de tratamiento de heridas, así como, el conocimiento sobre dichos aspectos basados en evidencias y abordajes estandarizados para mejorar los resultados de los pacientes.

En la actualidad no existe una terapia estándar, el tratamiento es principalmente de apoyo y consiste en una buena higiene oral, enjuagues bucales y analgesia. Es importante señalar que la efectividad de algunos agentes como la clorhexidina al 0.12% depende de la fase de la mucositis en la que se inicia el tratamiento.

7. CAPITULO VI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Oliva K, Magaña V, Fragoso R, Vicente Cuairán V. Neutropenia cíclica. Reporte de un caso. 2015. 19(4): 246-252.
2. Mesquita S, Barros M, Freitas G, Leite E, Cunha L, Oliveira R. El paciente oncológico con mucositis oral: desafíos para el cuidado de enfermería¹. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2015;23(2):267-74.
3. Nilkece S, et.al. El paciente oncológico con mucositis oral: desafío para el cuidado de enfermería. Rev. Latino-Am Enfermagem. 2015; 23 (2): 267-74. DOI: 10.1590/0104-1169.0090.2551
4. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia. Medicina (Kaunas). 22 de enero de 2019; 55 (2): 25. doi: 10.3390/medicina55020025. PMID: 30678228; PMCID: PMC6410239.

7.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

-
1. Iglesias Armenteros Annia, Suárez Rodríguez Ada. Incidencia de cáncer: cifras alarmantes. Rev. Finlay. 2015; 5(1): 1-3. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/345>.
 2. Organización Mundial de la Salud. Septiembre 2018.
 3. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol.

2017;18(6):719-731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9. Epub 2017 11 de abril.

Rivera R, Cárdenas R, Olaya A, Shalkow J, Pérez M, Pérez O. et.al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. An Med (Mex) 2015; 60 (2): 92. <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2015>.

5. Secretaría de Salud. Cáncer Infantil en México. Agosto 2015.
6. Juárez M, Solano M, Fragoso R, Murrieta F. Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(2):132-135. (132). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new>.
7. Villafaña T, Pérez C. et. al. Mucositis. Efectos adversos del tratamiento oncológico. Revista Nacional de Odontología de México 2014 (7): 1-5.
8. Estadísticas del cáncer publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. 2018.
9. Barboza G. Abordaje de las complicaciones orales del paciente oncológico sometido a quimio-radioterapia: un reto para la odontología actual. Rev. Cient. Odontol. Costa Rica 2015; 11 (2): 51-60. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id= DB Redalyc>.
10. Gholizadeh N, Mehdipoor M, Sajadi H, Moosavi MS. Palifermin and Chlorhexidine Mouthwashes in Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: a Randomized

Controlled Trial. J Dent Shiraz Univ Med Sci, 2016; 17(4): 343-347.PMID: 27942550; IDPM: PMC5136413.

11. Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. Av. Odontoestomatol 2016; 32 (6): 291-300. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021312852016000600002&lng=es.
12. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Rev. Med. Clinic. Condes. 2013; 24 (4):553-562. DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70659-X.
13. El cáncer infantil - World Health Organization. 2018.
14. Bethesda, Sobre los exámenes de detección y la prevención. Aspectos generales de la prevención del cáncer. MD: National Cancer Institute. 2019.
15. Morales Y, Sierra P, Triana D. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud 2018; 10 (1). CorSalud, ISSN-e 2078-7170, Vol. 10, Nº. 1, 2018.
16. Garrell I, Gimferrer N, Marzo M. Efectos adversos de la quimioterapia, las terapias dirigidas contra el cáncer y la hormonoterapia: ¿Qué debe saber el médico de familia? 2015; 22, (9):482-493.
17. Benedi J. Fármacos antineoplásicos. 2016; 20 (2):60-62.
18. Rajesh V. Lalla MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. 2015: 1453-1461. doi: 10.1002/cncr.33100. Epub 28 de julio.

-
19. Sobrevilla P, Sobrevilla N, Ochoa F. Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(6):344-349. DOI: 10.1016/j.gamo.2016.08.006.
20. Walter J, Velden V. et.al. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology*, 2014 (167): 441–452. doi: 10.1111/bjh.13113. Epub 2014 6 de septiembre.
21. Vargas D. Estomatotoxicidad oral post quimioterapia. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*. 2016; (618) 105-108.
22. Tortora. G, Derrickson B. *Principios de anatomía y fisiología*. 15ª ed. Ed Médica Panamericana, 2018: 898-905.
23. Da Cruz M, Neiva C, Monteiro F, Viera J. Oral Mucositis in Cancer Treatment: Natural History, Prevention and Treatment (Review). *Molecular and Clinical Oncology* 2014 (2): 337-340. doi: 10.3892/mco.2014.253. Epub 2014 7 de febrero.
24. Abdulqadir J. Nashwan, MSN(c), R Use of Chlorhexidine Mouthwash in Children Receiving Chemotherapy: A Review of Literature. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2015; 28 (5) 295–299. DOI: 10.1177/1043454211408103.
25. Spindola H, Da Silva P, Luiz F, Badauy G, De Souza L, Soares L. Oral mucositis: prevention and treatment. *International Journal of Clinical Dentistry*. 2014; 7 (1): 7-15 (9).
26. Cardona A, Balouch A, Mohammed M, Sedghizadeh P, Reyes E. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer

patients: a systematic review with meta-analyses *J Oral Pathol Med* (2017) 46: 680–688. doi: 10.1111/jop.12549.

27. Cabrera S, Martínez C, Ferro T, Giner P, Icart T, Estrada J, Fernández P. Efficacy of *Plantago major*, chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: A feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial. *European Journal of Oncology Nursing* 32 (2018) 40–47. doi: 10.1016/j.ejon.2017.11.006. Epub 2017 14 de diciembre.
28. Walter J, Velden V. et.al. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology*, 2014 (167): 441–452. doi: 10.1111/bjh.13113.
29. Konuk D, Aydin M, Cangur S, Guven E. The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Nursing* 45 (2019) e95–e101. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.001. Epub 2019 8 de febrero.
30. Cuevas V, Echevarría E, Pérez, et. al. Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos. Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital de General de México. *Int. J. Odontostomat.*, 2015; 9(2):289-294. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000200016>.
31. De La Torre F, Alfaro C. Terapia de láser de baja potencia en mucositis oral. *Revista Estomatológica Herediana*. 2016;26(1):47-55.
32. Pujol A, Cahuana A, Rabassa J. Protocolos de atención odontológica a pacientes pediátricos oncológicos. *Odontol Pediátr. Madrid* 2014; 22 (2): 153-

161.<https://www.odontologiapediatrica.com>.

33. Rivas S, Flores L, Wachtel A, Complicaciones orales en niños post-terapia antineoplásica. 2016; 1 (1): 10-15. <https://doi.org/10.47990/alop.v1i1.112>.
34. Machet L, Fourtillan E, Vaillant L. Antisépticos. EMC - Tratado de medicina 2016; 20 (4) :1-5. Doi : 10.1016/S1636-5410(16)80654-6.
35. Carneiro-Neto, J., de-Menezes, J., Moura, L., Massucato, E., y de-Andrade, C. Protocolos para el tratamiento de las complicaciones orales de la quimioterapia y / o radioterapia para el cáncer oral: revisión sistemática y metaanálisis actuales. Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal. 2017 Jan 1;22 (1): e15-23. <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.21314>.
36. So-Eun CH, Hee-Seung K. Sodium Bicarbonate Solution versus Chlorhexidine Mouthwash in Oral Care of Acute Leukemia Patients Undergoing Induction Chemotherapy: A Randomized. Asian Nursing Research Controlled Trial 6 (2015) 60-66. doi: 10.1016/j.anr.2012.05.004.
37. Del Río L, Vidal P. Tipos de antisépticos, presentaciones y normas de uso. Med Intensiva. 2019; 43 (S1):7-12. DOI: 10.1016/j.medin.2018.09.013.
38. Rubio G, Torres M, Yanes Y, Mursulí M. Tratamiento con clorhexidina al 0,12 % como coadyuvante en estomatitis aftosa. Sancti Spiritus 2016; 18(1):1-9. ID: lil-780679.
39. Hernández C, Miralles V, Maroto M. Colutorios en odontopediatría. Indicaciones, contraindicaciones, efectos secundarios, criterios de selección y protocolo. Research Gate 2014:1-15.

-
40. Erden Y, Ipekoban G, Comparison of efficacy of cryotherapy and chlorhexidine to oral nutrition transition time in chemotherapy-induced oral mucositis. *European Journal of Cancer* 2016: 1-10. <https://doi.org/10.1111/ecc.12495>.
41. Bascones A, Muñoz m, Bascones C. Reacciones adversas a medicamentos en la cavidad oral. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(3):126–131. ID MEDES: 95139 DOI: 10.1016/j.medcli.2014.01.025 *.
42. Cabral C, Hernández R. Efectos citotóxicos de gluconato de clorhexidina en células epiteliales. *Revista Mexicana de Estomatología*. 2016; 3 (1). <https://www.remexesto.com/index.php/remexesto/article/view/55/87>.
43. Osorio A, Bermúdez S, Lambertini A, Guerra M. Experiencia en educación, prevención y control de complicaciones orales de niños con cáncer. *Odontol Pediatr*, 2015; 14 (1): 6-18. <http://www.op.spo.com.pe/index.php/odontologiapediatrica/article/view/87>.
44. Nunes M, Venícios de Oliveira M, Martins da Silva V, Alteniza T. et.al. Validation of Clinical Indicators of the Nursing Diagnosis of Ineffective Protection in Adolescents With Cancer *Journal of Pediatric Nursing* 42 (2018) e58–e65. doi: 10.1016/j.pedn.2018.05.001. Epub 2018 18 de mayo.
45. Medina Castellano CD. La bioética como ética aplicada. En: Medina Castellano CD. *Ética y Legislación. Colección Enfermería S21*. 3ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2015. p. 67-78.