

Experiencia en el Manejo terapéutico de Mucositis Oral en el Centro Oncológico de un hospital en Colombia

Therapeutic management of Oral Mucositis in the Oncology Center of a hospital in Colombia

Nelson Ramírez Plazas¹, Ernesto Federico Benavidez Lopez², Dagoberto Santofimio Sierra³, Diego Ramírez Ramírez⁴*

1. MD, Oncohematologo pediatra, Coordinador Área de Oncohematología Pediátrica, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

2. MD, Oncohematologo Adultos, Coordinador Área de Oncohematología Adultos, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

3. MD, Epidemiólogo, Coordinador Área de Epidemiología e Infectología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

4. MD, Médico Servicio Social Obligatorio, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

*Correspondencia: Diego Ramirez Ramirez. Correo electrónico: d.ramirez48@uniandes.edu.co

Resumen

Objetivo

Identificar, evaluar y comparar las conductas terapéuticas aplicadas en el manejo de pacientes con mucositis secundaria a quimioterapia y/o radioterapia por en el Centro Oncológico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de Neiva durante el año 2016.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte histórica, observacional, monocentrico, se revisaron 1512 historias clínicas y se analizaron las conductas terapéuticas evaluando estas en términos de tiempo de resolución de la enfermedad y su evidencia.

Resultados

Empleando la conducta terapéutica profiláctica, se logró prevenir la enfermedad en 87,5% de los casos. El 75,5% respondieron al tratamiento con una resolución promedio de 9,8 días. El 100% de las complicaciones correspondieron a candidiasis oral y fueron manejadas con fluconazol logrando una resolución promedio de 11,8 días.

Conclusiones

La evidencia actual sobre el manejo de mucositis es escasa y contradictoria en algunos casos. No existe esquema de tratamiento definitivo para esta condición, pero si opciones que pueden mejorar la sintomatología.

Palabras claves: mucositis, profilaxis pre-exposición, tratamiento.

Abstract

Objective

Identify, evaluated and to compare the therapeutic conducts applied in the patients' managing with mucositis secondary to chemotherapy and / or radiotherapy for the Cancer Center of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo Neiva's (HUHMP) during the year 2016.

Materials and methods

Observational, monocentric, historical cohort study, 1512 clinical histories were reviewed and therapeutic conducts were analyzed, evaluating these in terms of time to resolution of the disease and its evidence.

Results

Using prophylactic therapeutic conduct, the disease was prevented in 87.5% of cases. The 75.5% responded to treatment with an average resolution of 9.8 days. A 100% of the complications corresponded to oral candidiasis and they were managed with fluconazole achieving an average resolution of 11.8 days.

Conclusions

The current evidence on the management of mucositis is scarce and contradictory in some cases. There does not exist definitive treatment for this condition, but if options that can improve the symptomatology.

Key words: mucositis, Pre-Exposure Prophylaxis, treatment

Introducción

Los pacientes con cáncer presentan con frecuencia complicaciones orales derivadas de su tratamiento. Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragias. Adicionalmente, en aquellos casos de cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia, se puede producir un daño irreversible de las glándulas salivares, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar ocasionando xerostomía, y enfermedades dentales entre otras (1,2).

La mucositis oral es una de las complicaciones mas frecuentes de la quimioterapia citotóxica a dosis convencional, afectando entre el 20 y el 40% de los pacientes (3,4). Esta frecuencia puede aumentar (hasta un 80 por ciento) en los casos en que el esquema de tratamiento contiene radiación y el uso de metotrexato para profilaxis en la enfermedad de injerto contra huésped (4).

Esta complicación se suele presentar con mayor frecuencia en pacientes que reciben radioterapia en la región de cabeza y cuello. Se ha encontrado que la mucositis inducida por esta es cualitativamente similar a la producida por la quimioterapia. Generalmente se desarrolla entre cinco a siete días, en algunos casos puede

llegar a desarrollarse hasta las dos semanas después de iniciar el tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia (5-7). La incidencia y gravedad de la mucositis por radioterapia dependen del campo, la dosis total, la duración y del uso de quimioterapia concomitante (8).

Existen cinco fases del mecanismo fisiopatológico de mucositis secundaria a tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia: ruptura irreversible de la cadena de ADN, inflamación inicial/vascular, epitelial, ulcerativa/bacteriológica y curación (9,10).

Los síntomas asociados a la mucositis son muy variados y dependen en algunos casos de su presentación (oral o gastrointestinal). Los síntomas iniciales pueden consistir en dolor leve o moderado de la cavidad oral, pero esto a menudo progresa hasta el punto donde la enfermedad interfiere con el habla y la deglución (11). Adicionalmente también se pueden presentar cuadros de diarrea, disgeusia, aparición de úlceras y sangrado entre otros. Todos estos síntomas se han encontrado tanto pacientes adultos como pediátricos (7,12-14).

Se encuentran diferentes escalas para clasificar el grado de mucositis, sin embargo, son pocas las que se encuentran estandarizadas y validadas a nivel internacional.

Una de las escalas más relevantes y utilizadas, es la clasificación de mucositis de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual es utilizada frecuentemente en la práctica clínica (Tabla 1). Esta escala tiene cinco grados, de 0 a 4, los cuales van desde la ausencia de signos y síntomas (Grado 0), hasta la presencia de úlceras e incapacidad de tolerar sólidos o líquidos y requerir soporte nutricional parenteral o enteral (Grado 4) (9).

Aunque la clasificación de mucositis es necesaria para documentar su grado y evaluar el efecto de prevención o intervención, la mayoría de estos sistemas de puntuación se pueden aplicar solo en la enfermedad clínicamente visible (9).

La mucositis es una de las complicaciones más frecuentes secundarias al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Sin embargo, la presencia de esta se encuentra relacionada con el desarrollo de otras complicaciones encontramos las de tipo infeccioso, como la candidiasis oral o las infecciones asociadas al virus del herpes simple (15,16).

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Se han aplicado conductas no farmacológicas como mantener una adecuada higiene oral, control de la dieta y de los hábitos, la crioterapia y terapia láser de baja intensidad (LLLT) entre otros (17-25). Adicionalmente, se han utilizado terapias farmacológicas como el uso de sucralfato o de probióticos en la prevención de la enfermedad (26-31). También encontramos la utilización de antiinflamatorios como el cloruro de benzidamina o el uso de fórmulas magistrales en enjuagues para el manejo de la mucositis (32-34).

La Asociación Multinacional de Cuidado de Apoyo en Cáncer y la sociedad Internacional de Oncología Oral (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology-MASCC/ISOO) en el año 2014 publicó la última guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo (prevención y tratamiento) de mucositis gastrointestinal y oral secundaria a la terapia contra el cáncer. Dentro de esta guía se resalta que, a excepción

de la analgesia tópica y sistémica, la evidencia que soporte el beneficio de cualquier otra intervención es débil. Teniendo en cuenta lo anterior, esta solo incluye sugerencias y recomendaciones de tratamiento, considerando que la evidencia actual es insuficiente para indicar cualquier otra forma de manejo diferente a las resaltadas en la guía actual (35).

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, es la institución de salud más grande del departamento del Huila-Colombia y cuenta con un centro oncológico que es uno de los centros de referencia de diferentes poblaciones del sur de Colombia.

Existen diferentes terapias dirigidas a la prevención y el manejo de mucositis. No obstante, la evidencia que soporta su uso es escasa y contradictoria en algunos casos. Es por esta razón una patología tan frecuente en los pacientes oncológicos, que surge la necesidad de evaluar que conductas terapéuticas aplicadas actualmente en el Centro Oncológico del HUHMP de Neiva ofrecen los mejores resultados en términos de la prevención, manejo de la enfermedad, así como de complicaciones derivadas de la misma.

Materiales y métodos

El objetivo de este estudio observacional monocentrico de tipo retrospectivo, fue la revisión de las historias clínicas del año 2016, de los pacientes atendidos en el Centro Oncológico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva. Buscando así identificar las conductas terapéuticas utilizadas por el Centro Oncológico para la profilaxis, tratamiento y manejo de complicaciones, en pacientes con mucositis secundaria a quimioterapia y/o radioterapia. Posterior a su identificación, evaluar su respuesta y la pertinencia de estas conductas, al compararlas con la evidencia más reciente sobre profilaxis, tratamiento y manejo de complicaciones de mucositis, así como con la última guía de manejo en esta patología (MASCC/ ISOO).

Para la elección de la muestra del estudio se tuvieron en cuenta las historias clínicas de todos los pacientes que fueron atendidos durante el año 2016 en el Centro Oncológico del HUHMP de Neiva, que recibieron tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. De este grupo se seleccionaron a aquellos que recibieron profilaxis, así como tratamiento y manejo de complicaciones asociadas al desarrollo de mucositis.

Para los criterios de exclusión, no se tuvieron en cuenta las historias clínicas incompletas, que no permitieran recolectar la información necesaria para la investigación, así como todo paciente que no fuera atendido exclusivamente en el centro oncológico del HUHMP de Neiva. De igual manera, no se incluyeron los pacientes que desarrollaran mucositis por fuera del tiempo del estudio o que no cumplieran los criterios de inclusión.

De acuerdo con su rango de edad, los pacientes de 0 a 17 años fueron tratados por el oncohematólogo pediatra y los mayores de 18 años por el oncohematólogo de adultos.

Dentro del Centro Oncológico, el diagnóstico y seguimiento de la mucositis se realiza teniendo en cuenta los hallazgos clínicos (signos y síntomas), la evolución clínica del paciente y la desaparición de las lesiones. Con base en estos tres aspectos, se determinó desde la aparición hasta la resolución de la enfermedad o el desarrollo de complicaciones asociadas. Actualmente, no se aplica la clasificación de mucositis de la OMS en el Centro Oncológico. La utilización de alguna medida profiláctica en el Centro Oncológico es determinada por el médico tratante, con base en la situación clínica de cada paciente.

Tras la revisión de las historias clínicas del Centro Oncológico del HUHMP de Neiva se identificaron seis opciones para profilaxis: 1. Hidróxido de aluminio en suspensión, 2. Hidróxido de aluminio en suspensión y Lidocaína gel al 2%, 3. Nistatina suspensión (100.000 UI), 4. Nistatina suspensión (100.000 UI) e Hidróxido de aluminio en suspensión, 5. Nistatina suspensión (100.000 UI), hidróxido de aluminio en suspensión y lidocaína gel al 2%, 6. Nistatina suspensión (100.000 UI), Dexametasona ampolla x 8mg/2ml, Hidróxido de aluminio en suspensión y Lidocaína gel al 2%. Las opciones 2,4,5 y 6 corresponden a fórmulas magistrales. Todas las opciones de profilaxis se realizaban mediante enjuagues con 10 cc cada 6 horas.

En cuanto al tratamiento de mucositis se identificó la aplicación de siete esquemas diferentes: 1. Hidróxido de aluminio en suspensión, 2. Hidróxido de aluminio en suspensión y Lidocaína gel al 2%, 3. Nistatina suspensión (100.000 UI), 4. Nistatina suspensión (100.000 UI),

Hidróxido de aluminio en suspensión y Lidocaína gel al 2%, 5. Loperamida tabletas x 2 mg/día, 6. Amoxicilina tabletas x 500 mg c/8 horas por siete días, 7. Dexametason IM, ampolla x 8mg/2ml, una vez al día por tres días. Las opciones 2 y 4 corresponden a fórmulas magistrales. En los primeros cuatro (1-4) esquemas de tratamiento se realizaban enjuagues con 10 cc cada 6 horas.

Para el análisis estadístico se hizo un procesamiento electrónico de la información utilizando Excel de Microsoft Office y StatPlus®. Se tomaron variables cualitativas y cuantitativas en las cuales se emplea estadística descriptiva. En las variables cuantitativas como edad, se calculó promedio y desviación estándar. Para el análisis de las variables cualitativas se empleó proporciones, análisis bivariado como género, edad y respuesta al tratamiento. Adicionalmente, para comparar la efectividad de los tratamientos en el manejo de la mucositis, se manejaron pruebas paramétricas (ANOVA de un factor) con una significancia del 5%.

El estudio fue realizado teniendo en cuenta la Resolución 008430 de 1993 de las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud –Colombia, en el cual se considera este como una investigación sin riesgo. Clasificado de esta manera, debido a que durante la ejecución del estudio no se realizó ningún tipo de intervención en el manejo médico instaurado. La elección de la conducta terapéutica en cada uno de los pacientes fue determinada exclusivamente por el médico tratante. Para el inicio de este estudio se obtuvo la aprobación por parte del comité de ética médica del HUHMP de Neiva.

Resultados

Población a estudio

Se revisaron 1512 historias clínicas de pacientes atendidos durante el año 2016 en el Centro Oncológico del HUHMP de Neiva. De este grupo, 542 son hombres y 970 mujeres. Del total de la muestra, 139 historias clínicas pertenecen a pacientes pediátricos (0-17 años), con una edad media de 8,8 años, y 1373 corresponden a los adultos (18-95 años), con una edad media de 54,3 años.

De las historias clínicas revisadas, se encontró que 1360 pacientes fueron atendidos exclusivamente en el Centro Oncológico del HUHMP de Neiva, y 152 en sitios diferentes. Del grupo de pacientes tratados solamente en el Centro Oncológico, 159 fueron atendidos por patologías hematológicas, 302 por dolor y cuidado paliativo, y 142 para manejo con terapia biológica (osteoporosis, asma, artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico), patologías benignas, (síndrome nefrótico, queloide, fibroadenoma seno, quiste seno, nódulo seno, mastalgia, miomatosis uterina, quiste ovario) o patologías en estudio (masa en seno, pierna, retroperitoneal, pulmonar, cervical, abdominal o en tórax). El grupo restante (757) corresponde a pacientes oncológicos, de los cuales, 454 recibieron tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, y 322 fueron manejados quirúrgicamente.

En la Tabla 2 se puede observar el resumen de las diferentes características de los pacientes que recibieron quimioterapia y/o radioterapia. De este grupo, solo 61 pacientes cumplieron la totalidad de los criterios de inclusión para entrar en el estudio. Como observamos en la Figura 1 estos pacientes seleccionados fueron atendidos por diversas patologías oncológicas.

De los pacientes que cumplieron los criterios para el estudio, 26 corresponden a hombres y 35 a mujeres. El 95,1% son del grupo de los adultos, con una edad promedio de 54,9 años, y el 4,9% restante pertenece al de los pacientes pediátricos, con una edad promedio de 12,3 años. De las historias clínicas seleccionadas en el estudio, el 14,7% de los pacientes recibió exclusivamente quimioterapia, el 62,3% radioterapia y el 23% quimioterapia y radioterapia simultáneamente (Tabla 3).

Profilaxis mucositis

Las seis opciones de profilaxis identificadas fueron aplicadas previo al inicio de tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia en 14 pacientes (Tabla 4). Dentro de los pacientes que recibieron profilaxis, uno corresponde al grupo de los pediátricos y trece al de los adultos. En dos casos, pese a recibir profilaxis se desarrolló mucositis. En uno de ellos se utilizó la opción de profilaxis 3 (nistatina) y en el otro la 5 (nistatina, hidróxido de aluminio, lidocaína).

Tratamiento mucositis

De los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, 49 desarrollaron mucositis. Este grupo se encuentra distribuido como se observa en la Tabla 5. Dentro de estos, se presentó un caso en que el paciente decidió no recibir ningún tipo de tratamiento para el manejo de esta patología.

De la totalidad de pacientes con mucositis, 2 corresponden al grupo de los pediátricos, y el restante al de los adultos. Adicionalmente, del grupo que desarrollo mucositis, 39 son de tipo oral (presentación mas frecuente), y 10 gastrointestinal. En esta última, el único síntoma por el cual fueron manejados fue la diarrea, donde la utilización de loperamida a dosis de 2 mg/día, logró en un promedio de 7 días la resolución de la enfermedad.

Como se observa en la Tabla 6, vemos el comportamiento que tuvieron los diferentes esquemas de tratamiento aplicados para el manejo de mucositis. En esta encontramos que el esquema número 5 y 3, parecen ser más efectivos al ofrecer una resolución de la patología en menor tiempo comparado con los otros. Sin embargo, al realizar la prueba de comparación ANOVA se encuentra que el p-valor es de 0,084, un valor mayor al nivel de significancia considerado de 0,05, lo que nos lleva a concluir que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes esquemas de tratamientos utilizados por el centro oncológico del HUHMP de Neiva.

De los esquemas utilizados, el número 6 (amoxicilina), fue aplicado solo en un paciente, sin embargo, no presentó ninguna respuesta favorable al uso de este. Adicionalmente, otros cuatro pacientes tratados por mucositis no presentaron respuesta al tratamiento instaurado. No obstante, ninguno de estos últimos desarrolló alguna complicación derivada de la enfermedad y logró una resolución posterior a la suspensión de quimioterapia y/o radioterapia en un periodo menor o igual a 15 días.

Complicaciones derivadas de la mucositis

Como se observa anteriormente, como consecuencia de la mucositis se pueden presentar diversas complicaciones adicionales. En el caso particular de este estudio, se presentaron 8 casos de complicaciones secundarias al desarrollo de mucositis.

En todos los casos presentados, la complicación fue candidiasis oral, para lo cual se instauró manejo oral con fluconazol 100 mg/día por 10 días. No obstante, por ausencia de respuesta, en tres de los casos el tiempo de tratamiento debió aumentarse. En dos de ellos se aumentó a 15 y el tercero a 30 días.

Como se observa en la Tabla 7, uno de los pacientes que desarrolló complicaciones secundarias a la mucositis, fue él que decidió no recibir tratamiento. Los otros casos correspondieron a pacientes en los que se utilizó manejo con antibiótico o enjuague bucal con fórmula magistral. La utilización de fluconazol ofreció una resolución promedio de la candidiasis oral de 11,8 días.

Se aplicó la prueba paramétrica de Chi cuadrado para evaluar si el desarrollo de complicaciones es dependiente del tipo de tratamiento que se recibe. Con un valor p de 0.05 y un Chi cuadrado de 20.5807, se encontró que si hay una asociación entre el tipo de tratamiento administrado y el desarrollo de complicaciones derivadas de la mucositis.

Discusión

La mucositis se ha convertido en una patología de gran interés, al ser una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y/o radioterapia. Es por esta razón que se han utilizado diferentes esquemas de tratamientos o profilaxis, con el fin de lograr un mejor control de la enfermedad. Sin embargo, diversos autores resaltan que no existe un tratamiento efectivo que pueda prevenir la aparición de la enfermedad (14,36,37).

Teniendo en cuenta lo anterior, mediante el presente estudio se buscó evaluar la experiencia del centro oncológico del HUHMP de Neiva, en cuanto a las conductas terapéuticas aplicadas para el manejo de mucositis secundaria a radioterapia y/o quimioterapia.

A pesar del número elevado de pacientes que consultaron el Centro Oncológico del HUHMP de Neiva durante el año 2016, solo el 4% de estos cumplió los criterios necesarios para ingresar al estudio.

De la totalidad de pacientes que ingresaron al estudio, solo un pequeño porcentaje (4,9%) corresponde al grupo pediátrico. Este hecho se debe a que la mayoría de los pacientes pediátricos son atendidos de manera intrahospitalaria en el HUHMP de Neiva y no a través del Centro Oncológico de esta misma institución. El tamaño de esta muestra es una limitación para determinar si hay algún protocolo de tratamiento que ofrezca mejores resultados en los pacientes adultos o en los pediátricos, lo que requeriría el desarrollo de futuros estudios para evaluar esa hipótesis.

Durante el estudio, el diagnóstico y la respuesta al tratamiento se evaluaron con base en la evolución clínica, la mejoría de los síntomas y la desaparición de las lesiones. No obstante, se debe tener en cuenta que la escala de clasificación de mucositis de la OMS ofrece un control más estricto y objetivo de la evolución de la enfermedad, así como de la respuesta al tratamiento instaurado.

Del 22,9% de los pacientes del estudio que recibieron profilaxis para mucositis, se encontró que de las opciones utilizadas por el centro oncológico del HUHMP de Neiva, ninguna tenía la evidencia suficiente para indicar su uso como terapia profiláctica en esta patología. De igual manera, ninguna de las opciones utilizadas como profilaxis, hacen parte de las recomendaciones o sugerencias de las últimas guías de manejo de mucositis de la MASCC/ ISOO. Dentro de las terapias profilácticas aplicadas por el centro oncológico, dos (opción 3 y 5) de ellas no presentaron respuesta positiva en la prevención de la enfermedad. En ambos casos correspondió a pacientes con patologías oncológicas de cabeza y cuello.

Como se pudo observar en las tablas 7 y 8, el número de pacientes que recibió cada una de las opciones terapéuticas (profilaxis, tratamiento) no es igual en todos los casos. Lo anterior conlleva a que haya un pequeño número de pacientes que reciban algunos tratamientos, haciendo que no sea fácil comparar los efectos en cada uno de los grupos. No obstante, esta limitación para estandarizar muestras pequeñas puede deberse a que

algunos pacientes iniciaron con cuadros clínicos diferentes, lo que podría llevar a que la evolución y resolución de la mucositis se diera de la misma manera. Lo anterior influyó en la elección del manejo instaurado. Esta limitación se ha presentado en algunas investigaciones similares (12,38).

Pese a la disparidad en la distribución de la muestra de cada uno de los esquemas utilizados, pudimos observar que no existe diferencia estadísticamente significativa, en términos del tiempo de resolución de la enfermedad entre los diferentes esquemas aplicados por el Centro Oncológico (excepto esquema 6). Diversos estudios han encontrado resultados similares, al evidenciar que el uso de enjuagues con sucralfato, hidróxido de aluminio, lidocaína y difenhidramina, utilizados en diferentes combinaciones pueden llegar a ofrecer mejoría de los signos y síntomas, sin embargo, no evidencian diferencias significativas en el tiempo de resolución de la enfermedad (39-41).

Al comparar los esquemas de tratamiento utilizados por el centro oncológico del HUHMP de Neiva con las últimas guías de manejo MASCC/ ISOO, se encontró que ninguno está incluido, excepto el uso de loperamida, el cual está recomendada para el manejo de diarrea en pacientes con mucositis gastrointestinal.

Sin embargo, al comparar los esquemas utilizados en el Centro Oncológico con la evidencia más reciente, se encontró que esta no es suficiente para indicar o prohibir el uso de agentes antiinflamatorios, excepto el uso de bencidamina como profilaxis. Adicionalmente, en cuanto a la utilización de enjuagues, se ha encontrado que estos no muestran cambio significativo en el tiempo de la enfermedad, pero si en la sintomatología.

La utilización de antibióticos en el manejo de mucositis no está indicada, excepto en caso de infección de alguna de las lesiones producidas por la misma enfermedad o como profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes con neutropenia profunda ($ANC \leq 100/\text{células}/\text{mm}^3$ por $7 > \text{días}$) (42).

Dentro las complicaciones presentadas en los pacientes con mucositis, se evidenció que la totalidad de los casos estaban asociados a candidiasis oral. El 100% de estos fueron manejados con fluconazol oral, obteniendo respuesta satisfactoria en todos los pacientes, con una

Al comparar las guías de manejo de candidiasis, encontramos que el uso de fluconazol tiene un alto grado de evidencia para el tratamiento de candidiasis oral. Sin embargo, el uso de este debe ser llevado hasta un máximo de 14 días, y en caso de no haber respuesta, se puede iniciar manejo con voriconazol o anfotericina B.43 Teniendo en cuenta lo anterior, durante el estudio se encontró que se excedió el tiempo máximo de tratamiento con fluconazol en tres casos. Esta decisión de fue tomada por el médico tratante, con base en el estado clínico de cada paciente.

Pese al número de limitaciones asociadas al diseño observacional (incluyendo subrepartos de complicaciones o eventos adversos, sesgo en el tratamiento, alteración en el comportamiento del paciente y efectos desconocidos de co-medicación), los hallazgos en este estudio evidenciaron que la utilización de algunos esquemas terapéuticos puede ofrecer una pequeña disminución del tiempo de resolución de mucositis. No obstante, no hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos, y en ciertos casos la evidencia que refuerce su uso es escasa o contradictoria, razón por lo cual no se encuentran dentro de las guías de manejo vigentes de mucositis.

Conclusión

La ausencia de evidencia es una limitante en la adecuada elección de una conducta terapéutica para cualquier patología. La mucositis secundaria a quimioterapia y/o radioterapia, no es una enfermedad ajena a esta situación. Lo que lleva a tomar decisiones e iniciar protocolos basados en la poca evidencia existente, en la experiencia de cada médico tratante y en la condición clínica del paciente. Teniendo en cuenta lo anterior, es muy importante utilizar las guías de manejo actualizadas de la MASCC/ ISOO y la evidencia más fuerte, con el fin de evitar emplear conductas terapéuticas (profilaxis, tratamiento, manejo de complicaciones) que carecen de algún efecto benéfico para el paciente y puedan generar efectos negativos sobre este. Adicionalmente, el aplicar medidas fútiles también conllevan a una sobrecarga económica del sistema de salud, al prolongar un tratamiento que no va a ofrecer ningún resultado positivo. No obstante, pese a su escasa evidencia, hay un gran número de tratamientos utilizados que ofrece resultados positivos en términos de mejoría de la sintomatología, pero no el tiempo de resolución de la enfermedad.

Finalmente, es de suma importancia tener en cuenta la utilidad de medidas no farmacológicas para el manejo de pacientes con mucositis, como son la crioterapia, el uso de hilo dental, un adecuado cepillado y controles odontológicos periódicos.

Recomendaciones

1. Realizar un control más estricto de los pacientes con mucositis y evaluar su seguimiento con base en la clasificación de mucositis de la OMS.
2. Utilizar protocolos de cuidado oral en todos los pacientes que reciban quimioterapia y/o radioterapia como tratamiento de cáncer.
3. Utilizar crioterapia profiláctica en los pacientes que reciban quimioterapia (5-Fluorouracilo) sin radioterapia concomitante.
4. Indicar el uso de enjuagues de bencidamina como profilaxis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia a dosis moderadas (<50 Gy), sin quimioterapia concomitante.
5. Sugerir el uso de probióticos (*Lactobacillus*) como profilaxis de diarrea en paciente con enfermedades pélvicas malignas.
6. Identificar tempranamente (grado I) todos los pacientes con mucositis.
7. Evitar realizar profilaxis con conductas terapéuticas sin algún grado de evidencia para esto.
8. La utilización de nuevos esquemas de tratamiento y evaluar su efectividad en futuros estudios.
9. Desarrollar protocolos de tratamiento ajustados a la situación de cada población, siempre teniendo en cuenta la medicina basada en la evidencia.

Agradecimiento: Este proyecto de investigación fue financiado en su totalidad por parte del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Rerencias

1. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012; 62(6):400-422.
2. Berger AM, Kilroy TJ. Oral Complications of Cancer Therapy. En: Berger AM. eds. Principles and practice of supportive oncology, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 223-236.

3. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. Nature reviews Cancer. 2004; 4:277-284.
4. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer. 2004; 100:1995-2025.
5. Little JW, Falace DA, Millar CS, Rhodus NL. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. 5.a ed. Madrid: Harcourt Brace; 1998.
6. Napeñas JJ, Brennan MT, Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2007; 103(1):48-59.
7. Fayle SA, Curzon M. Oral complications in pediatric oncology patients. Pediatric Dentistry. 1991; 13(5):289-295.
8. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2000; 46:619-630.
9. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis—Complicating the Treatment of Cancer. Neoplasia. 2004; 6(5):423-431.
10. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. Supportive Care in Cancer. 2019; 27:4023-4033
11. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. Oncology (Williston Park). 2003; 17(12):1767-1779.
12. Barbosa-Liz DA, Bernal LV, Gallego-González C, Sierra-Sanchez ME. Comparación De Los Efectos De Tres Enjuagues En El Manejo De La Mucositis Oral Secundaria Al Tratamiento De Leucemia Linfoblástica Aguda En Niños. Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia. 2009; 20(2):179-190.
13. Ávila A, Cardona AF, Perea AH. Fisiopatología, prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia. Revista Colombiana de Cancerología. 2000; 4(1):36-51.

14. Schmid I, Schmitt M, Streiter M, et al. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *European Journal of Cancer*. 2006; 42(2):205-211.
15. Worthington H, Clarkson J, Eden O. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004. doi:10.1002/14651858.cd001973.pub2.
16. Dreizen S, Bodey GP, Valdivieso M. Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1983; 55(2):113-120.
17. Alonso-Castell P, Basté-dencàs MA, Creus-Viles M, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hospitalaria*. 2001; 25(3):139-149.
18. Cascinu S, Fedeli A, Luzi S, Catalano G. Oral cooling (Crio-therapy), an effective treatment for prevention of 5-fluorouracil induced mucositis. *European journal of cancer. Part B, Oral oncology*. 1994; 30B(4):234-236.
19. De Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graça Lopes RM, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. *Journal of Hematology & Oncology*. 2015; 33(3):152-158
20. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(4):540-554.
21. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patient's with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*. 1999; 7:244-252.
22. Basso FG, Pansani TN, Soares DG, et al. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy. *Photochemistry and Photobiology*. 2015; 91(4):952-956.
23. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2014; 5(1):1-7.
24. Trowbridge JE, Carl W. Oral care of the patients having head and neck irradiation. *The American Journal of Nursing*. 1975; 75:2146-9
25. Daeffler R. Oral hygiene measures for patients with cancer: part III. *Journal of Cancer Nursing*. 1981; 4:29-35.
26. Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1994; 28(3):693-698.
27. Pfeiffer JL, Madsen EL, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncologica*. 1990; 29:171-173.
28. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13(6):912-915.
29. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2002; 82(1-4):279-289.
30. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2002; 47(11):2625-2634.
31. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. Rhamnosus GG. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38(1): 62 - 69.
32. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(11):3179-3189.
33. Segelman AE, Dokie HC. Treatment of oral complications of leukemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1977; 35:469-77.
34. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000; 90(1):39-47.
35. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 120(10):1453-1461.

36. Barker G, Loftus L, Luddy P, Barrer B. The effects of sucralfato suspension and diphenhidramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1991; 71(3):288-293.
37. Pereira Pinto L, de Souza LB, Gordon-Núñez MA, et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leucemia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006; 70(11):1847-1851.
38. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. *European Journal of Oncology Nursing*. 2002; 6(2):66-73.
39. Caribé F, Chimenos E, López J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Medicina oral : órgano oficial de la Sociedad Española de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal*. 2003; 8(3):178-187.
40. Quinn B, Stone R, Uhlenhopp M, McCann S, Blijlevens N. Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European group for blood and marrow transplantation prospective oral mucositis audit. *European Journal of Oncology Nursing*. 2007;11 Suppl 1: S10-18.
41. Epstein JB. Mucositis in the cancer patient and immunosuppressed host. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2007; 21(2): 503-522.
42. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52:e56-93.
43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62(4): e1-50.

Leyendas

Figura 1 Diagnóstico de los pacientes del estudio

Tabla 1 Clasificación mucositis por la OMS

Tabla 2 Características de pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia

Tabla 3 Distribución pacientes estudio

Tabla 4 Distribución pacientes profilaxis

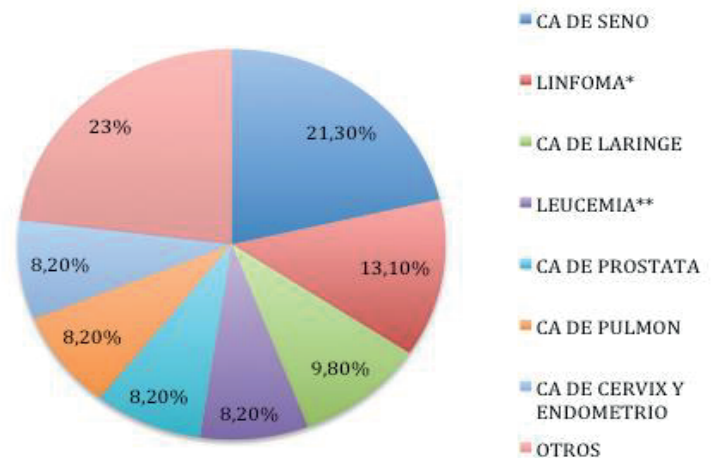
Tabla 5 Distribución pacientes con mucositis

Tabla 6 Comportamiento mucositis según esquema de tratamiento

Tabla 7 Distribución tratamiento y manejo de Complicaciones

Figura 1

Diagnóstico de los pacientes del estudio



* Hodgkin, no Hodgkin ** Linfoblástica aguda, mieloide aguda

Tabla 1

Grado	Signos y síntomas
0	Ninguno
1	Eritema o leve odinofagia.
2	Ulceras con o sin eritema, capaz de comer solidos y masticar alimentos.
3	Ulceras con o sin eritema, ingesta oral limitada a dieta liquida, incapaz de tolerar solidos.
4	Ulceras, incapaz de tolerar solidos o líquidos, requiera soporte nutricional enteral o parenteral

Tabla 2

Variable	Quimioterapia (n=454)	Radioterapia (n=454)	Quimioterapia y radioterapia (n=454)
Tamaño de la muestra (n [%])	145 (31,9)	249 (54,9)	60 (13,2)
Edad (DS)	44,8 (21,9)	56,1 (17,9)	51 (17,6)
Hombres (n [%])	61(13,4)	94 (20,7)	18 (4)
Mujeres (n [%])	84(18,5)	155 (34,1)	42 (9,3)
Pacientes pediátricos (n [%])	24 (5,3)	10 (2,2)	4 (0,9)
Pacientes adultos (n [%])	121 (26,7)	239 (52,6)	56 (12,3)

DS: Desviación estándar

Tabla 3

Variable	Valor
Hombres (%)	26(42,6)
Mujeres (%)	35 (57,4)
Grupo Pediátrico (n [%])	3 (4,9)
Edad grupo pediátrico (años)	12,3±5,2
Grupo adultos (n [%])	58 (95,1)
Edad grupo adultos (años)	54,9±14,4
Quimioterapia (n [%])	9 (14,7)
Radioterapia (n [%])	38 (62,3)
Quimioterapia/radioterapia (n [%])	14 (23)

Tabla 4

Profilaxis	Tamaño de la muestra	Hombres (n)	Mujeres (n)	Quimioterapia (n)	Radioterapia (n)	Quimioterapia / Radioterapia (n)	Edad (Años)
Opción 1	1	1	-	-	1	-	64±0
Opción 2	1	1	-	-	1	-	66±0
Opción 3	4	3	1	-	3	1	40,2 ±21,5
Opción 4	1	1	-	-	1	-	54±0
Opción 5	2	1	1	-	1	1	64,5 ±6,5
Opción 6	5	4	1	5	-	-	43,2 ±15,4

± Desviación estándar

Tabla 5

Tratamiento	Tamaño de la muestra	Hombres (n)	Mujeres (n)	Quimioterapia (n)	Radioterapia (n)	Quimioterapia/ Radioterapia (n)	Edad (Años)
Esquema 1	2	1	1	-	2	-	55,5±16,5
Esquema 2	12	2	10	1	7	4	49,9±16,7
Esquema 3	2	-	2	1	1	-	58 ±8
Esquema 4	17	9	8	1	11	5	59,5±16,2
Esquema 5	10	4	6	-	8	2	53 ±18,5
Esquema 6	1	-	1	-	1	-	55 ±0
Esquema 7	4	-	4	-	2	2	52,5±16,1
Sin tratamiento	1	1	-	1	-	-	18±0

± Desviación estándar

Tabla 6

Tratamiento	Tamaño de la muestra	Días promedio Resolución/ desviación estándar	Rango (días)	Significancia p>0.05
Esquema 1	2	15(0)	15	0,084
Esquema 2	(12) 10*	8,1 (2,7)	4-11	
Esquema 3	2	8 (2)	6-10	
Esquema 4	(17) 11*	12,8 (5,4)	5-21	
Esquema 5	10	7 (4,8)	2-20	
Esquema 7	(4) 2*	13 (8)	5-21	

* Pacientes que presentaron respuesta al tratamiento instaurados
Prueba ANOVA a un nivel de significancia de 0,05

Tabla 7

Tratamiento	Tamaño de la muestra	Tipo de complicación	Tratamiento complicación	Días promedio resolución (DS)	Rango
Esquema 4	6	Candidiasis oral	Fluconazol (100 mg/día)	11,8 (7,9)	4-30
Esquema 6	1				
Sin tratamiento	1				

DS: Desviación estándar