

La mucositis y su tratamiento. Protocolos de manejo y recomendaciones

Mucositis and its treatment. Management and recommendations protocols

Liliana M. LARA ¹, José J. CADENA ², Sandra X. ECHEVERRY ²

1. Docente postgrado odontopediatría y ortopedia maxilar Escuela de Odontología - Universidad del Valle, 2. Residentes postgrado odontopediatría y ortopedia maxilar Escuela de Odontología - Universidad del Valle.

RESUMEN

La mucositis es la inflamación del tejido oral y una de las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia entre los pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia en el Departamento de Estomatología Pediátrica del Hospital Universitario del Valle, en la ciudad de Cali, entidad que cubre a todo el sur occidente colombiano. Debido a esto se realizó una revisión de la literatura con el fin de profundizar en el tema, para buscar diversas alternativas de manejo que puedan ayudar a disminuir su aparición, tratarla eficazmente, aliviar la sintomatología y mejorar la calidad de vida del paciente. De acuerdo con la literatura revisada el sucralfate ha presentado buenos resultados en las pruebas clínicas, por lo cual se recomendó su inclusión dentro del protocolo empleado en el Hospital Universitario del Valle para el manejo de la mucositis.

Palabras Clave: Mucositis, sucralfate.

SUMMARY

Mucositis is the inflammation of the oral tissue and it is one of the most frequently presented complications among the chemotherapy and radiotherapy subjected patients at the Pediatric Dentistry Depart-

ment of Hospital Universitario del Valle in Cali. Due to this, a literature revision was carried out with the purpose of deepening in the topic, looking for diverse therapeutic alternatives that can help to diminish the appearance, to treat it efficiently and to alleviate the symptoms and to improve the patient's life quality. Sucralfate, according to the literature, has presented good results in clinical tests, that are why the Hospital Universitario del Valle has adopted it in its mucositis therapy protocol.

Key words: Mucositis, sucralfate.

INTRODUCCIÓN

La terapia farmacológica del cáncer puede producir efectos tóxicos tanto en la células cancerosas como en las normales, especialmente en el sistema gastrointestinal y en la cavidad bucal debido a que las células del sistema oro digestivo están en constante mitosis para lograr el recambio epitelial que busca mantener el estado de higidez del mismo (1). Los efectos colaterales a nivel oral que se presentan frecuentemente durante la quimioterapia y la radioterapia son la mucositis, dolor, deshidratación y disturbios gustativos entre otros (2).

Como la terapia radioactiva aplicada a los cánceres de la cabeza puede ocasionar daños en las glándulas salivales mayores y menores, pero también en otros epitelios de la boca, en los tejidos conjuntivos del sistema estomatognático, incluidos los músculos, y huesos donde se insertan, es necesario tratar de proteger al máximo estos tejidos para poder garantizar la calidad de

vida a los pacientes a quienes es indispensable aplicársela. Se hace énfasis en que debido al daño glandular salival, se presenta xerostomía, la cual, sumada a la inmunosupresión aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad dental y periodontal (3,4).

Como secuelas tardías irreversibles de la quimioterapia se pueden presentar alteraciones en el crecimiento craneofacial y en la odontogénesis de pacientes sometidos a altas dosis de esta terapéutica o radiación de cabeza y cuello como tratamiento de enfermedad oncológica. Dentro de estas alteraciones pueden presentarse: variación en el tamaño y la forma de los dientes, retraso en la erupción, alteración en la amelogénesis lo que da lugar a hipoplasias e hipomineralizaciones, alteraciones en la dentinogénesis porque genera osteodentina e incluso podría detenerse el desarrollo craneofacial sin que los tejidos que componen la extremidad cefálica puedan alcanzar su madurez (5).

CAUSAS Y DESCRIPCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

Las complicaciones orales asociadas con la quimioterapia y la radioterapia se derivan de varios factores, dentro de los cuales se encuentran el debilitamiento del sistema inmunitario y la alteración del proceso normal de cicatrización los cuales también se manifiestan en el daño a los tejidos orales (6).

Las complicaciones pueden ser inmediatas relacionadas directamente con la terapia pero suelen sanar al terminar el tratamiento.

Recibido para publicación: Noviembre 21 de 2006.

Aceptado para publicación: Mayo 16 de 2007.

Correspondencia:

J.J. Cadena, Universidad del Valle.

Facultad de Salud.

Escuela de Odontología.

(e-mail:josetocadena10@hotmail.com)

Pero pueden ser tardías, cuando se originan algún tiempo después de terminar la terapia y pueden generar secuelas en los tejidos (7).

La radioterapia de cabeza y cuello puede causar los mismos problemas orales que la quimioterapia y además puede alterar la estructura de los vasos sanguíneos, los cartílagos, las glándulas salivales, los músculos de la mandíbula y el cuello, y los huesos. Ambas terapéuticas inician una muerte celular, a través de la interferencia de su crecimiento pero presentan diferenciación de vías de actividad (8). En la radioterapia se reduce la irrigación del tejido óseo, condición conocida como osteorradionecrosis (9).

Este deterioro afecta los tejidos de forma irreversible porque la habilidad normal que tienen las células de repararse a sí mismas queda permanentemente perjudicada. Cabe notar que el daño tisular ocurre solamente en la zona irradiada y depende de la cantidad y del tipo de radiación utilizada (10).

MUCOSITIS

La mucositis es la inflamación del tejido oral que puede provocarse por la quimioterapia o la radioterapia. Se ubica de forma generalizada en la mucosa oral a nivel de las áreas lingual, bucal, labial, piso de boca, paladar duro y blando y su primera manifestación es el eritema, puede presentarse también en la orofaringe en pacientes con cuadros febriles por la marcada hiperemia que resulta de dicho cuadro (9).

El período crítico de su manifestación se encuentra entre el décimo y decimocuarto día de iniciado el tratamiento con quimio y radioterapia, pero en ausencia de infección, la mucositis revierte, por lo general, en lapso de 2 ó 4 semanas (7,11). La respuesta aguda de la mucosa a la radioterapia es el resultado de la muerte mitótica de células epiteliales. Clínicamente, la mucositis se puede iniciar como una lesión blanquecina que después se torna eritematosa tomando apariencia de un parche con exudado fibrinoso (12).

La mucositis está asociada con procesos dolorosos, llegando a interferir con la ingesta de alimentos y líquidos por lo cual requiere la administración de analgésicos, tipo morfina por vía endovenosa. En algunas ocasiones es necesario posponer la terapia oncológica hasta que las complicaciones y el dolor hayan cesado (10,13).

La mucositis tiende a empeorar cuando hay infección en el paciente cuyo sistema inmunitario no es competente. La boca misma se puede infectar y la pérdida del epitelio bucal puede permitir que los organismos patógenos pasen a la corriente sanguínea. Las infecciones sistémicas, las úlceras y el sangrado son otras complicaciones frecuentes de la mucositis, las cuales se presentan por los períodos prolongados de la terapia ya que ésta produce trombocitopenias y disminución de las células de defensa, y así llega a disminuir la calidad de vida del paciente (1,13).

Dentro de los diagnósticos oncológicos más relacionados con la aparición de mucositis secundaria a la quimio y la radioterapia se encuentran la leucemia aguda o crónica, la enfermedad de Hodgking, el linfoma No Hodgking, el coriocarcinoma, el linfoma Burkitt, el retinoblastoma y, por su localización, los tumores de cabeza y cuello (1,2,10,13).

La mucositis oral se ha clasificado de diferentes formas, la más común lo hace por grados de acuerdo a la severidad de los signos y síntomas:

Grado 0: no hay signos clínicos, el paciente refiere sensación de quemazón en zona localizada de la boca, condición conocida como pirosis.

Grado 1: leve, eritema con sensibilidad.

Grado 2: moderada, ulceraciones superficiales en islas menores de 1 cm, moderada sensibilidad, compatible con la alimentación.

Grado 3: severa, áreas concluyentes de ulceración en lengua, paladar, piso de boca y mucosa yugal, hay marcada dificultad para la alimentación.

La OMS ha establecido que los grados 1 a 3 se presentan en el 85% de los casos en la mayoría de los protocolos quimioterapéuticos, lo que indica su alta morbilidad (9,12).

La patogenia de la mucositis oral no está completamente establecida, sin embargo se piensa que involucra mecanismos directos e indirectos. La lesión directa sobre la mucosa oral por la radioterapia y la quimioterapia interfiere con el tiempo de recambio del epitelio oral e induce apoptosis. Los efectos indirectos resultan de la liberación de mediadores de inflamación, pérdida de los constituyentes protectores salivales, la neutropenia inducida por la terapia con la subsiguiente aparición de infecciones bacterianas, fúngicas y virales (14,15).

La mucositis presenta una fase inicial inflamatoria/vascular, una fase epitelial, una fase ulcerativa/bacteriana y una fase de cicatrización (14).

Durante la fase inflamatoria, la lesión tisular induce la liberación de radicales libres, proteínas modificadas y citoquinas pro inflamatorias por parte del epitelio, endotelio y células del tejido conectivo. La fase epitelial ocurre 4 a 5 días después de iniciar el tratamiento citotóxico, y es mediada por el efecto pro apoptótico y citotóxico de la quimioterapia y la radioterapia en las células basales en división. Luego se produce el rompimiento del epitelio el cual ocurre en la fase ulcerativa, una semana después de la iniciación del tratamiento antineoplásico.

La pérdida de epitelio y la aparición de exudado fibrinoso favorecen la aparición de pseudomembranas y úlceras, siendo esta fase la más dolorosa y la más compleja a nivel biológico ya que en esta fase suele ocurrir el proceso de colonización y de infección local secundaria, facilitado en los casos de neutropenia concomitante (16,17).

La fase de cicatrización ocurre usualmente después de 12 a 16 días y depende de la

capacidad de proliferación epitelial, la recuperación hematopoyética, el restablecimiento de la microflora oral, y la ausencia de factores como la infección y la irritación mecánica (14).

TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS

Higiene Oral

Debido a que la presencia de caries, enfermedad periodontal, enfermedad pulpar y xerostomía aumenta el riesgo de complicaciones orales en el curso de la terapia citotóxica, razón por la cual se deben realizar los procedimientos odontoestomatológicos requeridos al menos 8 días antes de iniciar el tratamiento oncológico, fomentar la humedad del medio oral y realizar la topificación de flúor para evitar la aparición de caries. Durante el tratamiento citotóxico es importante instruir al paciente para que realice una remoción mecánica efectiva de la placa mediante el uso de un cepillo dental de cerdas suaves y de seda dental (14), siendo necesario suspender el uso de crema dental en algunos casos.

Crioterapia

La aplicación de hielo es una medida primaria que produce una vasoconstricción temporal de la mucosa oral y reduce la exposición del epitelio oral a los altos niveles de agentes citotóxicos con una vida media relativamente corta en plasma (15), como el 5-fluorouracil.

La succión de cubos de hielo en un período de 30 a 60 minutos durante la infusión intravenosa de este agente resultó en una baja incidencia y severidad de la mucositis oral comparada con otros protocolos. También se presentó una baja incidencia de mucositis con el uso de hielo en pacientes que recibieron terapia con L-sarcolisina y edatrexate (14).

Agentes Antimicrobianos

La mucosa oral de los pacientes con cáncer

es colonizada por una variedad de microorganismos potencialmente patógenos, especialmente cocos gram positivos, gram negativos y hongos. La ruptura de la barrera epitelial, la leucopenia, los cambios en el fluido salival y el aumento de los organismos gram negativos favorecen la aparición de infecciones orales en el curso de la terapia antineoplásica. Debido a esto, la necesidad de agentes antimicrobianos para la profilaxis y el tratamiento de la mucositis oral han sido propuestos y se ha evaluado la eficacia de una variedad de agentes desinfectantes, antibacterianos, antivirales y antifúngicos (14).

Sin embargo el uso de estos agentes se debería indicar solo cuando la infección se presente, debido a la posibilidad de desarrollar resistencia microbiana a estos medicamentos.

Anestésicos Locales

Se han empleado diversos anestésicos (difenhidramina, xilocaína viscosa y lidocaína) como medidas paliativas para el dolor ocasionado por la ruptura del epitelio oral, pero estas sustancias interfieren con la percepción del sabor lo que contribuye a la hipoalimentación, por eso su uso es discutido (15).

Enjuagues Bucales

Camomila

La camomila, es una solución preparada de la flor de la planta de camomila también conocida como manzanilla, contiene principalmente chamazulene, lomentol, polyins y flavonoides.

La combinación de estos constituyentes tiene efectos antiinflamatorios y antiespasmolíticos y promueve la granulación y la epitelialización. Algunos estudios han demostrado un retardo en la aparición y severidad de la mucositis cuando se usa como medida profiláctica (14,15).

Benzydamina

Es un agente no esteroideo frecuentemente

usado en Europa ya que posee efectos antimicrobiano, antiinflamatorio, anestésico y analgésico. Sin embargo, existen estudios que comparan este medicamento con la clorhexidina y reportan mayores molestias con el uso de enjuagues de benzydamina (14,15,18)

Enjuagues con Múltiples Agentes

Como terapias complementarias después del empleo de radioterapia o quimioterapia en casos de cánceres de cabeza, cara y cuello se han usado varios enjuagues que contienen córticoesteroides, desinfectantes, sustancias antimicrobianas, sucralfate, soda o anestésicos locales, con efectos variados, pero, aunque los enjuagues con córticoesteroides parecen ser prometedores, existen otros con dexpanthenol, agentes promotores de granulación, hidróxido de aluminio, leche de magnesia, kaolin-pectin que no han demostrado su eficacia como agentes únicos (14).

Clorhexidina

El gluconato de clorhexidina, compuesto de bis-biguanina (19) ha sido investigado por su gran actividad antibacteriana y antimicótica así como por la capacidad de adherirse a las superficies orales, sin embargo este medicamento no ha demostrado utilidad en el manejo de la mucositis por la aparición de infecciones por gram negativos después de su empleo, al igual que por la interferencia con el efecto antifúngico de la nistatina y por la(s) molestia(s) ocasionada(s) a los pacientes (19,20).

Peróxido de Hidrógeno

Este medicamento no se recomienda para el manejo de la mucositis ya que los estudios demuestran que no es efectivo como desinfectante en los pacientes que padecen esta afección y porque al presentar un efecto antifibrinolítico impide o retarda la cicatrización (15). Además, los pacientes que han empleado este medicamento reportan una intensificación de la sintomatología. Adicionalmente estudios histológicos sobre el efecto del peróxido de hidrógeno sobre las células epiteliales han demostrado que este compuesto tiene la posibilidad de de-

sarrollar cambios a nivel de la estructura del ADN de las células del epitelio oral humano, lo cual podría repercutir en la aparición de lesiones premalignas con el uso de este agente (21).

Topicaciones Orales

Sucralfate

Es una sal aluminica de disacáridos sulfatados, no absorbible, que ha probado eficacia en el manejo de úlceras gastrointestinales y ha sido administrado con éxito en la prevención de la mucositis inducida por tratamientos de quimioterapia y radioterapia (22).

El sucralfate genera una capa protectora al entrar en contacto con la mucosa ulcerada y promueve la producción de prostaglandina E2, la cual actúa como citoprotector al estimular la proliferación y migración, el flujo sanguíneo en la mucosa y la producción de moco. Pero su uso es controversial ya que existen estudios en los cuales no se ha demostrado una reducción significativa de la severidad de la mucositis ni de la incomodidad por parte del paciente cuando se ha comparado con placebos (22-24).

Retinoides

La vitamina A y sus derivados ejercen efectos inhibitorios significativos sobre la inflamación y proliferación epitelial (15) por lo que se han usado en la quimioprevención del carcinoma de células escamosas.

Basados en la consideración de que la detención temporal del ciclo celular del epitelio oral puede mejorar la resistencia a la terapia citotóxica, se ha propuesto el uso de la tretinoína tópica para reducir las complicaciones orales durante el trasplante de médula ósea (14).

Vitamina E

La razón para el uso del tocoferol (liposoluble aeróbico), está basada en su potencial antioxidante y de estabilización de membrana (21), lo que podría interferir con el daño inflamatorio ocasionado por los radicales libres creados por la quimioterapia y la radioterapia (15). Este es un

medicamento que ha demostrado tener mejor resultado que los placebos y es de bajo costo, fácil consecución y de buena tolerancia, por lo cual podría ser empleado como una medida profiláctica (14).

Yodo Povidona

Este medicamento tiene efectos antisépticos incluyendo antivirales, antibacteriales y antifúngicos por lo que ha sido bastante empleado, sin embargo su uso por si solo no ha tenido tan buenos resultados como al ser usado en combinación con nistatina tópica, pantenol e inmunoglobulinas sistémicas (14).

Factores Bioactivos de la Leche

Leche bovina y el calostro son ricas fuentes naturales de factores antibacteriales, citoquinas y factores de crecimiento requeridos por el nuevo ser.

La leche también contiene factores de reparación como son las inmunoglobulinas, específicamente la IGF-I y II, las cuales regulan la muerte celular por apoptosis. Estas proteínas también han sido identificadas como precursoras importantes de mitogénesis de células derivadas del mesodermo, según estudios realizados en ratas, perros y Minh (25).

RECOMENDACIONES

Dentro del trabajo realizado en el Hospital Universitario del Valle durante 5 años, se ha podido establecer un protocolo definido obteniendo buenos resultados en la resolución de lesiones por mucositis, favoreciendo una rápida cicatrización y otorgando mayor comodidad al paciente.

La secuencia de protocolo propuesto para el manejo de mucositis de pacientes bajo tratamiento oncológico es el siguiente:

1. Tratamiento odontológico oportuno para eliminar posibles focos infecciosos.
2. Implementación de técnicas de higiene oral que favorezcan la adecuada eliminación de placa bacteriana.

3. Dieta blanda y libre de condimentos, ácidas, grasas y alimentos cariogénicos.
4. Antes de ingerir alimentos, topicar con anestesia, luego aplicación tópica de sucralfate.
5. Después de comer se realiza enjuague con agua bicarbonatada, cepillado sin crema dental y topicación con sucralfate.
6. En caso de infección aplicar antifúngico o antibióticos tópicos.

CONCLUSIONES

El manejo de las complicaciones producidas por el tratamiento de procesos cancerosos, debe ser prioridad del equipo médico que atiende a los pacientes. Estas lesiones como la mucositis, producen en el paciente sintomatología severa, haciendo que el paciente no tolere alimentos, llevándolo a estados de desnutrición que pueden complicar su compromiso sistémico.

Diferentes protocolos de manejo de la mucositis comprenden medicamentos y tratamientos paliativos, que aunque no han sido concluyentes las investigaciones, si han demostrado clínicamente su efectividad.

El sucralfate ha sido investigado ampliamente, siendo muy controversiales sus resultados, pero en el protocolo de manejo del HUV ha demostrado buenos resultados, además de su fácil consecución. Otras alternativas de manejo de la mucositis al alcance de la población son la camomila, la clorhexidina y los enjuagues antimicrobianos. El peróxido de hidrógeno no se recomienda por sus efectos irritantes, no tiene propiedades antimicrobianas y limita la cicatrización por su efecto antifibrinolítico.

REFERENCIAS

1. Ramírez V, Esquivel A, Mohar A, Reynoso E, Volkow P, Guarner J, Sánchez G. Chemotherapy-associated oral mucosal lesions in patients with leukemia or lymphoma. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996; 32B(5):322-27.

2. Naylor GD, Terezhalmay GT. *Spec Care Dent* 1988, July-August:150-156.
3. Rees T. Periodontal considerations in the managment of the cancer patient. *J Periodontol* 1997; 68:791-801.
4. Davies AN, Broadley K, Beighton D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral Oncol* 2002; 38:680-685.
5. Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos. CancerNet en <http://cancer.net.nci.nih.gov>
6. Lefebvre J, Domenge C, A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and anphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol* 2002; 38:337-342.
7. Worthington HV. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD001973.
8. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998; 34:63-71.
9. Esteban M, Lara L.M. Lesiones en cavidad oral en pacientes oncológicos pediátricos sometidos a quimioterapia y radioterapia. *ACOP* 1998; 2(1):143-148.
10. Simon A, Roberts M. Managment of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. *J Dent Child* 1991; September-October:384-389.
11. Scully C., Epstein J. Oral health care for the patient. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996; 32B(5):281-292.
12. Hernández G, Olivar A, Torres MH. *Guías de manejo en estomatología pediátrica*. Primera edición. Editorial ecoe ediciones: Bogotá; 1998.
13. Wright WE, Haller JM, Harlow SA, Pizzo PA. An oral disease prevention program for patients receiving radiation and chemotherapy. *J Am Dent Assoc* 1985; 119:43-47.
14. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:290-312.
15. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy –and radiotherapy- induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35:453-470.
16. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hipótesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34:39-43.
17. Spencer W. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* 2005; August: 919-929.
18. Alvarado Y, Bellm L, Giles F. Oral mucositis: time for more studies. *Hematology* 2002; 7(5):281-289.
19. Cheng K. Children's acceptance and tolerante of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharingeal mucositis. *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8:341-349.
20. Cheng K, Chang A, Yuen M. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004; 40:1208-1216.
21. Royack GA. Response of human oral epithelial cells to oxidative damage and the effect of vitamin E. *Oral Oncol* 2000; 36:37-41.
22. Etiz D, Erial HŞ, Serin M, Küçük B, Hepari A, Elhan AH et al. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignacies. *Oral Oncol* 2000; 36: 116-120.
23. Meredith R, Salter M, Kim R, Spencer S, Weppelman B, Rodu B et al. Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(2):275-279.
24. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998; 47:149-153.
25. Clarke J, Butler R, Howarth G, Read L, Regester G. Exposure of oral mucosa to bioactive milk factors reduces severity of chemotherapy-induced mucositis in the hamster. *Oral Oncol* 2002; 38:478-485.