



**Universidad
Europea** VALENCIA

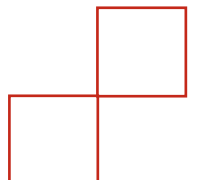
Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

**Cáncer de mama, alteraciones orales derivadas del
tratamiento quimioterápico con Everolimus vs
Antraciclinas. Revisión sistemática.**

Presentado por: Alessandra Pierotti

Tutor: Natividad Alcon Gargallo



Ringraziamenti/Agradecimientos.

Oggi, 30 giugno 2022, è un grande giorno, la data in cui finisco il mio percorso universitario durato cinque anni. Anche se, mi sembra siano passati in fretta, probabilmente anche a causa della pandemia, che ci ha colpito nel bel mezzo degli studi. Mi sembra ieri, quando sono partita il 12 settembre del 2017, ero spaventata e mi sentivo persa. In questi anni ho acquistato sicurezza in me stessa, sono cresciuta emotivamente e personalmente. Ringrazio di aver avuto la opportunità di studiare all'estero e di imparare una nuova lingua, di aver fatto nuove amicizie e conosciuto nuove persone, alcune di passaggio, altre rimarranno per sempre nel mio cuore.

A me stessa, per aver sempre creduto nelle mie capacità e per aver sempre tenuto stretto il mio obiettivo con tenacia, tenendo gli occhi puntati verso il mio futuro.

Agradezco a mi tutora del trabajo de fin de grado Natividad Alcon Gargallo por haber estado siempre disponible y haberme seguido siempre en este trabajo transmitiéndome pasión y curiosidad, sin ella no habría sido posible la realización de este.

Ringrazio i miei genitori Gabriella e Antonio per avermi sostenuto in questo percorso universitario e per avermi trasmesso passione, dedizione e sacrificio.

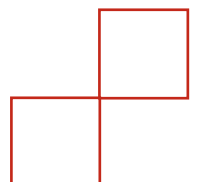
Ringrazio mia sorella Federica, per avermi sempre supportato nelle scelte e per avermi lasciato proseguire per la mia strada, non è stato facile all'inizio stare lontano per mesi.

Ringrazio i miei amati nonni Franco e Osanna, per essermi sempre stati vicini anche se lontani fisicamente, per avermi sostenuto e seguito in ogni mio passo.

Ringrazio Francesca Cincis, la migliore amica, la mia seconda sorella, mi compañera de piso, con la quale ho convissuto questi bellissimi 5 anni. Con lei ho vissuto momenti indimenticabili ma anche tristi. Nell'ambito universitario, ci siamo sostenute e spronate a vicenda, fino ad arrivare a oggi, a questo giorno importante per me, per noi.

Ringrazio anche la mia amica Francesca Priami per essere stata presente in questi anni e per aver fatto parte della mia vita in questi cinque anni.

Questa non è la fine, ma solo un nuovo inizio, un nuovo capitolo della mia vita!!





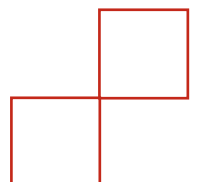
ÍNDICE

1.	Listado de siglas y símbolos.....	1
2.	Resumen y palabras claves.....	2
3.	Abstract and keywords	4
4.	Introducción.....	6
4.1	Cáncer de mama.	6
4.1.1	Etiología.	7
4.1.2	Epidemiología.....	7
4.1.3	Tratamiento y prevención.....	8
4.1.4	Cáncer de mama metastásico y no metastásico.....	8
4.2	Tipos de terapias sistémicas.....	9
4.2.1	Terapia hormonal.	10
4.2.2	Quimioterapia.....	10
4.2.3	Terapia dirigida.	11
4.2.4	Inmunoterapia.	12
4.2.5	Tratamiento adyuvante.....	12
4.3	Efectos tóxicos.	12
4.3.1	Efectos tóxicos orales.....	12
4.4	Fármacos.	16
4.5	Consideraciones en odontología.....	17
5.	Justificación, Hipótesis y Objetivos.	19
5.1	Justificación.	19
5.2	Hipótesis.....	19
5.3	Objetivos.....	19
6.	Materiales y Métodos.....	20
6.1	Criterios de elegibilidad.....	20
6.2	Fuente de información y estrategia de la búsqueda.	21
6.3	Proceso de selección de los estudios.	22
6.4	Extracción de los datos.....	23
6.5	Valoración de la calidad.....	23
7.	Resultados.....	23
7.1	Selección de estudios. Flow chart.....	23
7.2	Análisis de las características de los estudios revisados.....	25

Campus de Valencia

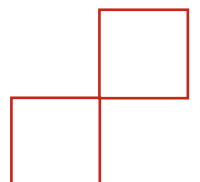
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia

universidadeuropea.com





7.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	38
7.3.1 Calidad metodológica CASPe	38
7.3.2 Riesgo de sesgo	40
7.4 Síntesis resultados.	41
7.4.1 Comparación efectos orales derivados del tratamiento del cáncer de mama utilizando quimioterapia y terapia dirigida (Antraciclinas y Everolimus).	41
7.4.2 Tipos de lesiones orales producidas con estos tratamientos.	42
7.4.3 Alteraciones bucales en cáncer de mama metastásico y no metastásico con estos tratamientos: Comparación.	42
7.4.4 Establecer el mejor tratamiento, en función de los efectos orales adversos producidos por los dos tipos de tratamientos.	44
8 Discusión.....	45
9. Conclusiones	54
10. Bibliografía	55
11. Anexos.....	61



1. Listado de siglas y símbolos.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

FCEV: Factor de crecimiento endotelial vascular

HER2: Human epidemic receptor 2 (receptor factor de crecimiento epidérmico 2)

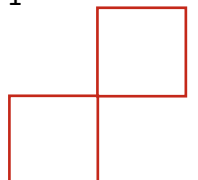
mTOR: mechanistic target of rapamycin (Diana Mecanicista de la Rapamicina)

RE: Receptor de estrógeno

RP: Receptor de progesterona

VHS: Virus del herpes simple

VVZ: Virus de la varicela-zóster

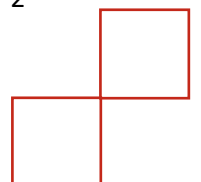


2. Resumen y palabras claves

Antecedentes: El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta principalmente a las mujeres, cuya supervivencia se ha visto incrementada por la aplicación de campañas de prevención y detección precoz y la aplicación de tratamientos quirúrgicos, radio/quimioterapia y/o terapia biológica dirigida. Hoy en día, la aparición de efectos secundarios vinculados a estos tratamientos es muy frecuente, destacando las alteraciones orales debidas a la quimioterapia, acrecentándose, por tanto, el papel del odontólogo en el seguimiento de este tipo de tratamiento. Ante este hecho, la revisión sistemática, objeto de este trabajo, se ha centrado alrededor de la pregunta PICO “¿Los efectos orales que se producen en el tratamiento del cáncer de mama con terapia dirigida (Everolimus) son mayores respecto al tratamiento quimioterápico (Antraciclinas)?” y como consecuencia, el objetivo del mismo ha sido comparar las alteraciones orales debidas a la administración de estos dos tipos de fármacos para el tratamiento del cáncer de mama: Antraciclinas y Everolimus.

Materiales y métodos: En la revisión se incluyeron estudios basados en mujeres adultas, con cáncer de mama, con tratamiento con Everolimus/Antraciclinas y con alteraciones orales producidas por ambos fármacos. Se excluyeron los estudios que no cumplieran los criterios de inclusión y que versaban sobre cardiotoxicidad de Antraciclinas, toxicidades no orales de Antraciclinas y Everolimus, Meta-Análisis, Revisiones y Revisiones sistemáticas. Siguiendo las directrices PRISMA, se ha realizado una búsqueda electrónica durante el mes de febrero 2022 en las bases de datos Medline Complete y Scopus. Para la evaluación de la calidad, se ha seguido la guía CASPe y para la evaluación de riesgo de sesgo, la herramienta Cochrane. Se ha analizado cada objetivo planteado, mediante la comparación de estudios basados en Everolimus y Antraciclinas.

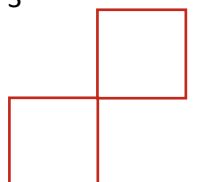
Resultados: Se han incluido 17 artículos, según los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Los estudios analizan el tratamiento y la consiguiente aparición de alteraciones orales en diferentes grupos de mujeres con una edad



media de 60 años, diagnosticadas de cáncer de mama de tipo HER2-/+ con RE+/- metastásico y no metastásico bajo tratamiento con Antraciclinas o Everolimus. Los resultados indican que las mujeres en tratamiento con Everolimus han desarrollado alteraciones orales más graves respecto a las Antraciclinas.

Discusión: Aunque parece evidente que el tratamiento quimioterápico con Everolimus produce menos alteraciones orales respecto a las Antraciclinas, pero de mayor gravedad y que, por tanto, al producir alteraciones más graves, disminuye en mayor medida la salud oral de la paciente, dificultando su curación por parte del odontólogo, hay que considerar las limitaciones de este trabajo. Los estudios analizados, presentan algunas limitaciones que pueden conducir a ciertos riesgos en las conclusiones. Así, por ejemplo, solo un estudio manifiesta la aparición de pigmentación de las mucosas y xerostomía, no reflejándose en otros estudios referentes al tratamiento con Antraciclinas, en algunos artículos, no se ha especificado el grado de alteración oral producida y en otros que describían interrupciones del tratamiento por aparición de alteraciones orales, no se describieron los tipos.

Palabras claves: cáncer de mama, alteraciones orales, quimioterapia, Everolimus, Antraciclinas.



3. Abstract and keywords

Background: Breast cancer is a malignant neoplasm that mainly affects women, whose survival has been increased by the application of prevention and early detection campaigns and the application of surgical treatments, radio/chemotherapy and/or directed biological therapy. Nowadays, the appearance of secondary effects linked to these treatments is very frequent, highlighting the oral alterations due to chemotherapy, thus increasing the role of the dentist in the follow-up of this type of treatment. Given this effect, the systematic review, object of this work, has centered around the PICO question “Are the oral effects that occur in the treatment of breast cancer with targeted therapy (Everolimus) greater compared to chemotherapy treatment (Anthracyclines)?” and as a consequence, its objective has been to compare the oral alterations due to the administration of these two types of drugs for the treatment of breast cancer: Anthracyclines and Everolimus.

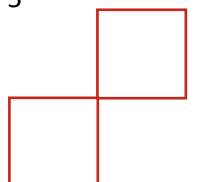
Materials and methods: The review included studies based on adult women, with breast cancer, treated with Everolimus/Anthracyclines and with oral alterations produced by both drugs. Studies that did not meet the inclusion criteria and that dealt with cardiotoxicity of Anthracyclines, non-oral toxicities of Anthracyclines and Everolimus, Meta-Analyses, Reviews and Systematic Reviews were excluded. Following the PRISMA guidelines, an electronic search was carried out during the month of February 2022 in the Medline Complete and Scopus databases. For the evaluation of quality, the CASPe guide has been followed and for the evaluation of risk of bias, the Cochrane tool. Each proposed objective has been analyzed by comparing studies based on Everolimus and Anthracyclines.

Results: 17 articles have been included, according to the established inclusion and exclusion criteria. The studies analyze the treatment and the consequent appearance of oral alterations in different groups of women with a mean age of 60 years, diagnosed with HER2-/+ breast cancer with ER+/-

metastatic and non-metastatic under treatment with Anthracyclines or Everolimus. . The results indicate that women treated with Everolimus have developed more serious oral alterations compared to Anthracyclines.

Discussion: Although it seems clear that chemotherapy treatment with Everolimus produces less oral alterations compared to Anthracyclines, but more severely and that, therefore, Everolimus, by producing more serious alterations, further reduces the oral health of the patient, making it difficult to healing by the dentist, the limitations of this work must be considered. The studies analyzed present some limitations that may lead to certain risks in the conclusions. Thus, for example, only one study shows the appearance of pigmentation of the mucous membranes and xerostomia, not reflected in other studies referring to treatment with Anthracyclines, in some articles, the degree of oral alteration produced has not been specified and in others that described interruptions of treatment due to the appearance of oral alterations, the types were not described.

Keywords: breast cancer, oral disorders, chemotherapy, Everolimus, Anthracyclines.



4. Introducción.

El cáncer o neoplasia es una masa anormal de tejido, que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían. (1)

Las neoplasias pueden ser benignas o malignas. Las masas benignas a veces crecen mucho pero no se diseminan y tampoco invaden los tejidos cercanos y otras partes del cuerpo. Las masas malignas suelen diseminarse o invadir los tejidos cercanos, y también es posible que se diseminen a otras partes del cuerpo a través de la sangre y el sistema linfático. (1)

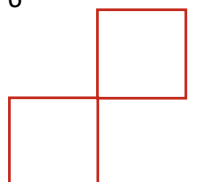
Una de las neoplasias de mayor prevalencia entre la población de sexo femenino es la de mama. Este trabajo se va a centrar en este tipo de cáncer.

4.1 Cáncer de mama.

El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta principalmente a las mujeres y ocasionalmente a los hombres.(1) Ocurre más frecuentemente en mujeres posmenopáusicas y la edad media de diagnóstico es de 61 años.(2)

El cáncer de mama no es una enfermedad, sino una familia de enfermedades con al menos 4 tipos moleculares bien definidos, los tumores hormono-dependientes (o luminales, que se subclasifican a su vez en luminales A y B), los tumores con amplificación del oncogén del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) y los tumores denominados triple negativos (HER2 negativo con receptor hormonal negativo). (3) El 65% de los tumores de mama son HER2 negativos con receptor hormonal positivo, el 18-20% tiene sobreexpresión del HER2 y el 15% restante son tumores del tipo triple negativo. (3)

Estos receptores se evalúan de forma rutinaria en todos los informes anatomopatológicos de cáncer de mama y son fundamentales para predecir el riesgo, y determinar la estrategia de tratamiento.(3)



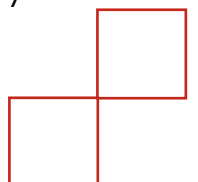
4.1.1 Etiología.

La etiología de la mayoría de los cánceres de mama es idiopática, aunque se han encontrado algunos factores de riesgo que pueden implicar al desarrollo de la enfermedad. Cabe citar algunos de estos factores como la edad (la incidencia aumenta de forma progresiva con la edad hasta los 45-50 años, en que tiende a estabilizarse), el nivel socioeconómico y lugar de residencia (alto nivel educacional, ocupacional y económico y residencia en áreas urbanas), el patrón de paridad “occidental” (embarazos poco numerosos, el primero en edades muy tardías), el estilo de vida (sobrepeso y vida sedentaria), los factores hereditarios (familiares con cáncer de mama y/o ovario), lesiones mamarias indicadoras de riesgo y el tratamiento hormonal (la exposición prolongada a altas concentraciones de estrógenos). (2) (3)

4.1.2 Epidemiología.

El informe mundial de cáncer del Global Cancer Observatory del 2018, indica que la Organización Mundial de la Salud considera el cáncer como la principal causa de muerte a escala mundial, siendo el cáncer de mama el tumor maligno más frecuente en las mujeres y estimándose que se diagnostican unos 18 millones de casos nuevos cada año en el mundo. (1) (3)

Este cáncer produce unas 500.000 muertes anuales en todo el mundo, siendo la primera o segunda causa de muerte por cáncer en mujeres dependiendo de los países.(3) La mayoría de las muertes se produce en los países en vías de desarrollo, donde las mujeres con cáncer de mama son diagnosticadas en estadios avanzados debido a la falta de sensibilización sobre la detección precoz y a los obstáculos en el acceso a los servicios de salud. (1)



4.1.3 Tratamiento y prevención.

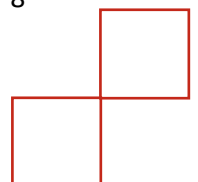
Debido a las mejoras en los tratamientos, que incluye cirugía, radio/quimioterapia y/o terapia biológica dirigida, las tasas de supervivencia de las mujeres que se someten a terapia han cambiado significativamente en las últimas décadas, siendo actualmente la tasa de supervivencia a los 5 años del orden del 86-90%. En este sentido, los programas de prevención secundaria, es decir, las mamografías, han contribuido en gran medida a su detección precoz y a una reducción significativa de su mortalidad. (4)

Como consecuencia de este aumento en la tasa de supervivencia a largo plazo, el número de mujeres que acuden a la consulta del dentista, aquejadas de alteraciones bucales consecuencia de los efectos secundarios del tratamiento al que se han visto sometidas, principalmente quimioterapia, también ha aumentado. En consecuencia, la prevención y el diagnóstico precoz de alteraciones bucodentales son muy importantes en el seguimiento de mujeres diagnosticadas de este tipo de cáncer. (2)

4.1.4 Cáncer de mama metastásico y no metastásico.

El cáncer de mama se inicia normalmente en los conductos mamarios, presentando, la mayoría, en su etapa inicial, formas no invasivas que no derivan metástasis y por tanto pueden curarse mediante resección local. Sin embargo, si no se trata en su fase inicial, puede transformarse con el tiempo en cáncer invasivo. El cáncer invasivo de mama puede extenderse localmente dentro de la mama, puede llegar a infiltrar la piel o los músculos pectorales y puede también extenderse por los conductos linfáticos a los ganglios de la axila, puede invadir los vasos sanguíneos locales, emitiendo células metastásicas que pueden emigrar a órganos distantes dando lugar a metástasis a distancia.(3)

En las pacientes que presentan la enfermedad sin metástasis, el tratamiento se basa en la extirpación del tumor de la mama y de los ganglios linfáticos regionales y en la prevención de la recidiva y dependiendo del estadio del cáncer, el perfil histológico y molecular del tumor, puede recomendarse una



terapia sistémica adyuvante para disminuir el riesgo de desarrollar metástasis a distancia.(5)

Por otro lado, aunque no hay cura para el cáncer metastásico, sí es posible controlarlo con una buena calidad de vida durante meses o incluso años.

Las opciones de tratamiento del cáncer de mama metastásico varían de acuerdo con:

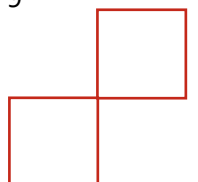
- La parte del cuerpo donde se ha diseminado el cáncer.
- La presencia y el nivel del receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP). La sobreexpresión del HER2 en el tumor es el factor pronóstico y predictivo de respuesta del tratamiento sistémico más importante.
- La presencia de mutaciones genéticas en el tumor.
- Síntomas específicos.
- Tratamientos previos contra el cáncer.
- El estado de salud general. (5) (6)

4.2 Tipos de terapias sistémicas.

Los tipos de terapias sistémicas que se utilizan para el cáncer de mama metastásico incluyen:

- Terapia hormonal.
- Quimioterapia.
- Terapia dirigida.
- Inmunoterapia. (5)

Una persona puede recibir un tipo de terapia sistémica o una combinación de terapias sistémicas al mismo tiempo.(5) Estas terapias también pueden administrarse como parte de un plan de tratamiento que incluya cirugía o radioterapia.(5)



4.2.1 Terapia hormonal.

La terapia hormonal, también llamada terapia endocrina, es un tratamiento eficaz para muchos tumores que dan resultado positivo para el RE o RP. El objetivo de este tipo de terapia consiste en reducir los niveles de estrógeno y progesterona en el cuerpo o evitar que estas hormonas lleguen a las células cancerosas. Si las hormonas no pueden llegar a las células cancerosas, el cáncer no puede usarlas para crecer.(5)

Las opciones de terapia hormonal incluyen:

- Tamoxifeno.
- Inhibidores de la aromataasa.
- Supresión ovárica.
- Fulvestrant.
- Otras terapias hormonales. (5)

4.2.2 Quimioterapia.

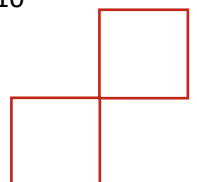
La quimioterapia se basa en la administración sistémica de fármacos, con el fin de destruir las células cancerosas, generalmente evitando que crezcan, se dividan y se multipliquen. (5)(6)

Sin embargo, la quimioterapia tiene una gran limitación, que es su escasa especificidad, afectando a otras células y tejidos normales del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa. (7)

El mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas, que dificulten su reproducción. (7)

La quimioterapia para el tratamiento del cáncer se suele combinar con cirugía y radioterapia. Según cuándo y con qué finalidad se administre la quimioterapia, se clasifica en:

- Quimioterapia adyuvante: se administra después de un tratamiento principal como es la cirugía, para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer.



- Quimioterapia neoadyuvante: se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico o de radioterapia con la finalidad de evaluar la efectividad in vivo del tratamiento. Disminuye el estadio tumoral pudiendo mejorar los resultados de la cirugía y de la radioterapia y en algunas ocasiones la respuesta obtenida, pronóstica la futura eficacia de la cirugía.
- Quimioterapia de inducción o conversión: para enfermedad avanzada, se utiliza antes de cualquier otro tipo de tratamiento local, con intención de reducir la neoplasia o lograr convertir la enfermedad en operable.
- Radioquimioterapia concomitante/quimioradioterapia: se administra de forma concurrente o a la vez con la radioterapia con el fin de potenciar el efecto local de la radiación y actuar de forma sistémica con la quimioterapia.
- Quimioterapia paliativa: en tumores que no se vayan a intervenir quirúrgicamente por existir metástasis a distancia y cuando la finalidad del tratamiento no sea curativa.(7)

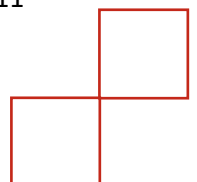
La quimioterapia también puede combinarse con terapia dirigida. (5)

4.2.3 Terapia dirigida.

La terapia dirigida utiliza fármacos que actúan sobre genes y proteínas específicos que intervienen en el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas., o a las condiciones del tejido que contribuyen a su crecimiento y supervivencia. Estos tratamientos son muy focalizados y su función es diferente al de la quimioterapia o de la terapia hormonal, pues su objetivo es bloquear el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas y, a la vez, limita el daño a las células sanas. (5)

Los tipos de terapia dirigida son:

- Las terapias dirigidas al HER2 pueden usarse para tratar el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Algunos de estos fármacos pueden usarse junto con la quimioterapia.
- Terapia dirigida para el cáncer de mama metastásico triple negativo.



- Terapia dirigida para personas que tienen una mutación del gen 1 del cáncer de mama o del gen 2 del cáncer de mama.
- Terapia dirigida para el cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo, HER2 negativo. (5)

4.2.4 Inmunoterapia.

La inmunoterapia, también llamada terapia biológica, está diseñada para estimular las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza materiales producidos por el cuerpo o elaborados en el laboratorio para mejorar, dirigir o restaurar la función del sistema inmunitario.(5)

4.2.5 Tratamiento adyuvante.

El tratamiento adyuvante se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recidiva. En el caso del cáncer de mama, si está en una etapa temprana, este tratamiento reduce el riesgo de recurrencia del cáncer, en casos de cáncer de mama en estadio avanzado, la quimioterapia adyuvante se aplica con el objetivo de que el tumor se reduzca o desaparezca, obteniendo buenos resultados en el 30% - 60% de pacientes tratadas.(8)

En este contexto, merece la pena destacar el uso de medicamentos propios de la terapia dirigida, como el Everolimus en combinación con algunos quimioterápicos como las Antraciclinas. (8)

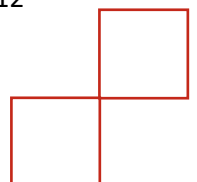
4.3 Efectos tóxicos.

La quimioterapia conlleva una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo, son los denominándose efectos tóxicos o secundarios.

La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico es un aspecto muy importante, por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes y por el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias. (6)

4.3.1 Efectos tóxicos orales.

Entre los efectos secundarios, merece la pena destacar aquellos que impactan en el estado de salud bucodental. (9) Las lesiones en la cavidad



bucal comprenden las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia, debido a la alta sensibilidad de los tejidos y estructuras orales a estos fármacos, pues sus células presentan ciclos celulares altamente proliferativos, como ocurre en las células neoplásicas.(10)

Los fármacos utilizados pueden ser directamente tóxicos y/o afectar a la mucosa oral a través de la circulación sistémica.(10) Como consecuencia, las funciones orofaciales como la masticación, la deglución y el habla pueden verse afectadas, lo que conduce a un malestar que implica debilidad física debido a cambios en los hábitos alimentarios, desnutrición y deshidratación, malestar psicosocial, ansiedad, fatiga y, en última instancia en algunos casos, al aislamiento social.

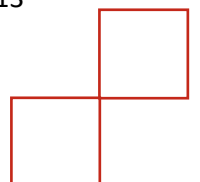
Todos estos efectos pueden provocar un abandono terapéutico y reducir las posibilidades de un tratamiento exitoso del cáncer de mama. (11)

Las manifestaciones orales más comunes son mucositis, xerostomía, infecciones, disfunción de las glándulas salivales, disgeusia y dolor en la mucosa, pérdida de dientes y sangrado gingival durante o después del tratamiento del cáncer de mama, y todos estos factores se asocian a una peor calidad de vida relacionada con la salud oral. (9) (12)

- Mucositis oral /estomatitis.

La mucositis oral se manifiesta como eritema o ulceraciones orales pequeñas y superficiales con halo eritematoso periférico, sin pseudomembrana. (6) (13) Se presenta en un 40% de los pacientes en tratamiento, requiriendo un 50% de éstos intervención médica. (13)

Su inicio acontece unos 7 o 10 días desde el inicio de la quimioterapia, viéndose la mucosa labial y bucal, la lengua, el suelo de la boca y el paladar blando más afectados que los tejidos fijos más queratinizados, como el paladar duro y las encías, lo que puede deberse a la mayor tasa de renovación de las células epiteliales. (13) Inicialmente suele aparecer sequedad bucal y sensación quemante, y puede evolucionar a dolor severo.(6)



El Instituto Nacional del Cáncer clasifica la mucositis oral según el grado de afectación de la calidad de vida oral debido a la quimioterapia (**Tabla 1**).

Tabla 1: Grados de afectación de la mucositis oral respecto a la calidad de vida oral. (Tabla de elaboración propia) (6)

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
No presencia de mucositis	Eritema con dolor moderado y úlceras sin dolor	Eritema con edema y úlceras con dolor que permiten la ingesta oral	Afectación de la ingesta oral	Afectación de la ingesta oral con nutrición por vía parenteral o enteral.

El dolor causado por la mucositis oral puede dificultar la ingesta de alimentos por parte de los pacientes, lo que puede conducir a desnutrición. Esto puede ir acompañado de disminución de la inmunidad y la aspiración de alimentos debido a los trastornos en la deglución.(14)

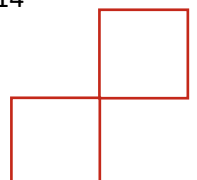
- Disgeusia.

La disgeusia es el cambio o pérdida del gusto, es un síntoma importante y común en los pacientes que reciben quimioterapia. (13) Aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben quimioterapia experimentan alteraciones relacionadas con un umbral más bajo para los sabores amargos y un umbral más alto para los sabores dulces. (15)

Las alteraciones en el gusto pueden aparecer durante la terapia y durar horas, días, semanas o hasta meses después de la quimioterapia, pudiendo ser evaluadas de forma objetiva o subjetiva. (15)(16)

No se conoce el motivo exacto de estos cambios, aunque se cree que son el resultado del daño sufrido en las células de la cavidad bucal, que son especialmente sensibles a la quimioterapia. (15)

A parte de la afectación por neurotoxicidad directa sobre las células gustativas, se ve potenciada por otros factores como la xerostomía, las infecciones, y el propio condicionamiento psicológico del paciente. Durante la



quimioterapia se puede sentir un sabor desagradable secundario a la difusión del fármaco en la cavidad oral; se inicia a las pocas semanas de haberse finalizado el tratamiento citotóxico, siendo reversible, por lo general, en las primeras.(13) (10) El aumento de la viscosidad del flujo de saliva también forma una barrera mecánica de saliva espesa que dificulta el contacto físico entre la saliva y la comida.(10)

- Infecciones orales.

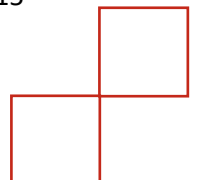
La quimioterapia puede producir inmunosupresión, desfavoreciendo el sistema inmunológico y la homeostasis salival, lo que predispone a sufrir infecciones, principalmente por hongos, en la mucosa oral. (10) La más frecuente es la candidiasis, que puede manifestarse en forma de placas, áreas eritematosas y queilitis crónica atrófica y angular.(10)

No son tampoco infrecuentes las infecciones por el grupo del herpes virus como virus del herpes simple (VHS), virus de la varicela zóster (VVZ), virus de Epstein-Barr o citomegalovirus, bien como resultado de una reactivación de un virus latente o como una nueva infección. (13)

- Tendencia al sangrado.

La tendencia al sangrado puede ser consecuencia de una trombocitopenia o de una coagulopatía, ambas inducidas por la quimioterapia, pudiendo observarse sangrado espontáneo cuando las plaquetas son inferiores a 30.000 Ud./ μ l en presencia de gingivitis o periodontitis preexistente. Incluso la función normal o la higiene oral habitual pueden provocar sangrado en trombocitopenias graves, por lo que habrá que avisar al paciente y a su familia. (13)

Por otro lado, no se recomienda la interrupción de la higiene oral, pues aumentará el riesgo de infección oral y sistémica por el acúmulo de placa bacteriana y, asimismo, más sangrado. Las úlceras presentes en los tejidos blandos podrán producir sangrados severos, dependiendo de las lesiones. (13)



- Hiposialia.

El flujo salival es necesario para mantener la salud bucal, ya que las glicoproteínas salivales (mucinas) disminuyen la permeabilidad de la mucosa y favorecen la lubricación, facilitando la fonación, masticación y deglución. En la saliva encontramos también lisozimas, lactoperoxidasas, inmunoglobulinas, lactoferrinas e histamina que tienen actividad antimicrobiana. (10)

Ciertos tratamientos quimioterápicos alteran este mecanismo cuantitativa y cualitativamente causando una disminución significativa del flujo salival afectando al parénquima glandular. Además, se puede producir una alteración de los constituyentes de la saliva, un aumento de la viscosidad salivar debido a la reducción de amilasa salival y la peroxidasa y una disminución de la secreción de inmunoglobulinas A y inmunoglobulinas G. Todos estos factores pueden favorecer la aparición de mucositis. (10) (13)

Además, estos pacientes presentan dificultad para tragar y acumulación de placa bacteriana que, asociada a una dieta pastosa y rica en carbohidratos, aumenta la incidencia de caries. (10) (13)

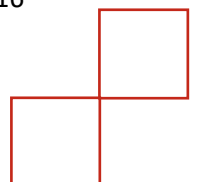
4.4 Fármacos.

Entre todos los fármacos que pueden utilizarse en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama, nos vamos a centrar en el uso del Everolimus y Antraciclinas por ser fármacos muy utilizados con estos fines y por la cantidad de efectos secundarios orales que presentan.

- Everolimus.

El Everolimus, llamado también RAD001, es un medicamento que se usa solo o junto a otros medicamentos para un tipo específico de cáncer de mama y para otros tipos de cánceres, así para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, se usa en combinación con Exemestano (inhibidor esteroideo de la aromatasa); después de recurrencia o progresión de la enfermedad. (17) (18)

El Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR, serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad está desregulada en diferentes cánceres humanos. (18)



El Everolimus se une a la proteína intracelular citosólica FK-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1, interfiriendo con la traducción y síntesis de las proteínas quinasa ribosomal S6 y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico, regulador de las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. (18)

Además, Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), inhibiendo los procesos angiogénicos del tumor. (18)

-Antraciclinas.

Las Antraciclinas son antibióticos citotóxicos derivados de una actinobacteria *Streptomyces*, utilizados en el tratamiento de diferentes cánceres, incluyendo el cáncer de mama. La molécula de la antraciclina inhibe totalmente las polimerasas del ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleico (ADN), alterando el reconocimiento de bases (modificando la estructura de doble hélice) y la especificidad de las secuencias, produciendo inhibición de la topoisomerasa II. Todo esto produce roturas simples y dobles de las cadenas de la hélice del ADN, produciendo mutagénesis y las aberraciones cromosómicas. Además, causan la generación de radicales libres y alteración de las membranas celulares. (19) (20)

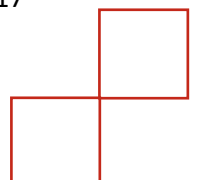
Están indicadas en cáncer de mama en estadios iniciales (en combinación con otros quimioterápicos y/o cirugía) y en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada). (20)

Los fármacos más utilizados de este grupo son la Daunorrubicina, Doxorrubicina y Epirubicina. (19)

4.5 Consideraciones en odontología.

El Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial, indica que es necesario realizar una evaluación oral antes de la terapia contra el cáncer para identificar cualquier necesidad dental pendiente que pueda aumentar el riesgo o la gravedad de las complicaciones orales durante su tratamiento. (1)

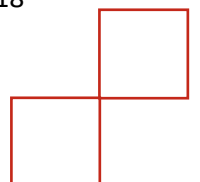
La educación de los pacientes para el cuidado bucal es primordial, debiendo aplicarse al principio del tratamiento quimioterápico. Una cita de



seguimiento a los 2-3 meses después del inicio de la terapia endocrina adyuvante y luego dos veces al año hasta el final del tratamiento, podría constituir la base de la prevención. (11)

En este sentido es imprescindible mejorar la concienciación de toda la comunidad oncológica (pacientes y allegados), sobre las reacciones de la mucosa oral a los tratamientos quimioterápicos, con el fin de proporcionar los mejores cuidados de apoyo. (11)

Los dentistas deben formar parte del equipo multidisciplinar que trata a estos pacientes, para mejorar su calidad de vida oral, siendo siempre aconsejable evaluar la posibilidad de modificar la dosis o la adherencia del tratamiento con el fin de limitar el impacto de las alteraciones orales relacionadas con el mismo. (11)



5. Justificación, Hipótesis y Objetivos.

5.1 Justificación.

Dada la importancia de los efectos secundarios orales de la quimioterapia, es importante conocer estos y asociarlos a cada tipo de fármaco utilizado en el tratamiento de las neoplasias, para de este modo poder establecer pautas dirigidas a prevenir su aparición y así favorecer una mejor calidad de vida oral del paciente.(6)

En el caso del cáncer de mama, son muchos los fármacos utilizados en su tratamiento, sin embargo, en este trabajo, tal y como ya se ha avanzado, vamos a centrarnos en el estudio de Everolimus y Antraciclinas por ser de los más utilizados y por la cantidad de efectos secundarios orales que presentan.

5.2 Hipótesis.

La hipótesis de este trabajo es que el tratamiento dirigido, del cáncer de mama, con Everolimus produce más alteraciones orales respecto al tratamiento quimioterápico con Antraciclinas.

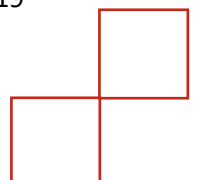
5.3 Objetivos.

- Objetivo General.

Comparar las alteraciones orales que se producen en el tratamiento del cáncer de mama utilizando quimioterapia y terapia dirigida (Antraciclinas y Everolimus).

- Objetivos Específicos.

1. Identificar que tipo de lesiones orales se producen con estos tratamientos.
2. Comparar alteraciones bucales en cánceres de mama metastásico y no metastásico con estos tratamientos.
3. Establecer el mejor tratamiento, en función de los efectos orales adversos producidos por los dos tipos de tratamientos.



6 Materiales y Métodos.

Para plantear y planificar este trabajo, se han seguido las directrices PRISMA para la notificación de datos, elementos de información utilizados para Revisiones Sistemáticas y de Meta-Análisis (Ver Anexo I).(21)

6.1 Criterios de elegibilidad.

El trabajo se ha centrado en la siguiente pregunta de investigación, basada en el modelo PICO (pacientes, intervención, comparación y resultados), que queda reflejada en la **Tabla 2**.

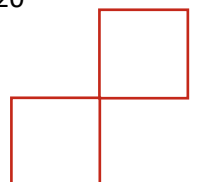
Tabla 2: Pregunta de investigación según el modelo PICO (Tabla de elaboración propia).

P (Paciente)	Mujeres adultas diagnosticadas de cáncer de mama.
I (intervención)	Sometidas a tratamiento de quimioterapia con Everolimus.
C (comparador)	Sometidas a tratamiento de quimioterapia con Antraciclinas.
O (resultados)	Producción de efectos adversos orales.

De esta tabla se saca la frase que ha ayudado a plantear la pregunta de investigación: “En mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, sometidas a tratamiento quimioterápico con Antraciclinas y Everolimus se aprecian efectos adversos importantes a nivel oral.”

A continuación, se presenta la pregunta de investigación: ¿Los efectos orales que se producen en el tratamiento del cáncer de mama con terapia dirigida con Everolimus son mayores respecto al tratamiento de quimioterapia con Antraciclinas?

La pregunta de investigación nos sirve para poder plantear el estudio y establecer los criterios de inclusión y exclusión y así configurar el método de agrupamiento de los textos identificados.



Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Estudios sobre mujeres adultas.
- Estudios sobre el cáncer de mama.
- Estudios sobre el fármaco Everolimus, utilizado para el tratamiento del cáncer de mama.
- Estudios sobre el fármaco Antraciclinas, utilizado para el tratamiento del cáncer de mama.
- Estudios sobre las alteraciones orales producidas por el fármaco Everolimus.
- Estudios sobre las alteraciones orales producidas por el fármaco Antraciclinas.

En los criterios de exclusión, no se incluyeron todos los estudios que no cumplieran los criterios antes mencionados, y además:

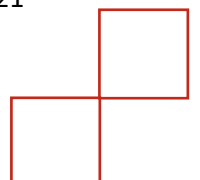
- Artículos que hablan sobre cardiotoxicidad de las Antraciclinas.
- Artículos que hablan sobre toxicidades no orales debidos a los fármacos quimioterápicos.
- Artículos de Meta-Análisis.
- Artículos de Revisiones.
- Artículos de Revisiones sistemáticas.

De este modo se ha podido proceder a comparar las alteraciones orales causadas por Everolimus versus las alteraciones orales causadas por las Antraciclinas.

6.2 Fuente de información y estrategia de la búsqueda.

Se aplicó una estrategia de búsqueda detallada de los artículos utilizando dos bases de datos: Medline Complete y Scopus. La búsqueda fue realizada en febrero 2022.

Se realizaron dos búsquedas electrónicas independientes en Medline Complete y Scopus.



En la base de datos Medline Complete, se utilizaron las siguientes palabras claves específicas, utilizando varias combinaciones interponiendo el operador booleano “AND”: “Anthracyclines” AND “toxicity” AND “breast cancer”, “everolimus” AND “oral” AND “effects”, “Chemotherapy” AND “oral” AND “effects”, “Everolimus” AND “adverse” AND “events” AND “breast cancer”, “Chemotherapy” AND “oral” and “changes” AND “breast cancer”.

En la base de datos Scopus, se utilizaron las siguientes palabras claves específicas utilizando varias combinaciones interponiendo el operador booleano AND: “Anthracyclines” AND “toxicity” AND “breast” AND “cancer”, “Everolimus” AND “oral” AND “effects”, “Chemotherapy” AND “oral” AND “changes” AND “breast cancer”.

La búsqueda se limitó a tipos de artículos de publicaciones académicas, fecha de publicación desde el 2016 hasta el 2022, artículos escritos en idioma español e inglés y estudios dirigidos a la mujer.

6.3 Proceso de selección de los estudios.

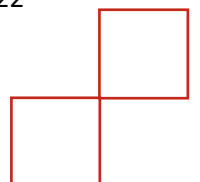
El proceso de selección de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, se estableció antes del inicio de la búsqueda.

Se realizó una búsqueda electrónica en febrero del 2022 y la cantidad inicial de artículos se examinó por título, por los 2 revisores principales, individualmente.

Después de la exclusión de los artículos duplicados y según el título, la mayor parte de los estudios fueron revisado por el resumen, para su inclusión en la revisión, basado en los criterios de exclusión descritos anteriormente.

Después, se eliminaron de la búsqueda los artículos de los que no se disponía el texto completo y los que tenían una muestra muy pequeña.

Al final, se aplicaron los criterios de elegibilidad para identificar los artículos finales que se han utilizado en esta revisión sistemática. Fueron evaluadas todas las referencias de los artículos incluidos.



6.4 Extracción de los datos.

Los datos de los artículos seleccionados, se han resumido en forma de dos tablas (**Tabla 3 y 4**). Las tablas contienen las variables relevantes de las características de los estudios: tipo de cáncer de mama, tipo de fármaco quimioterápico utilizado, cambios en el tratamiento quimioterápico debido a las alteraciones orales y tipos de alteraciones orales producidas.

La **tabla 3** recoge las variables secundarias: lugar del estudio, tiempo del estudio, tipo de estudio, objetivo y conclusiones del estudio.

La **tabla 4** recoge las variables principales imprescindibles para los resultados de los estudios reflejados en cada artículo: número y edad de la muestra, tipo de cáncer de mama, tipo de fármaco utilizado y dosis y duración del tratamiento, tipos de alteraciones orales producidas en función del tipo de fármaco empleado en la quimioterapia, tipo de alteración que ha causado la interrupción del tratamiento quimioterápico y grados de las alteraciones orales.

6.5 Valoración de la calidad.

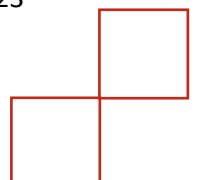
En esta revisión sistemática, se ha seguido la guía CASPe, un instrumento de lectura crítica para verificar la validez de los artículos seleccionados para el estudio.(22)

7 Resultados.

7.1 Selección de estudios. Flow chart.

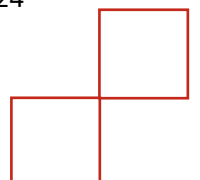
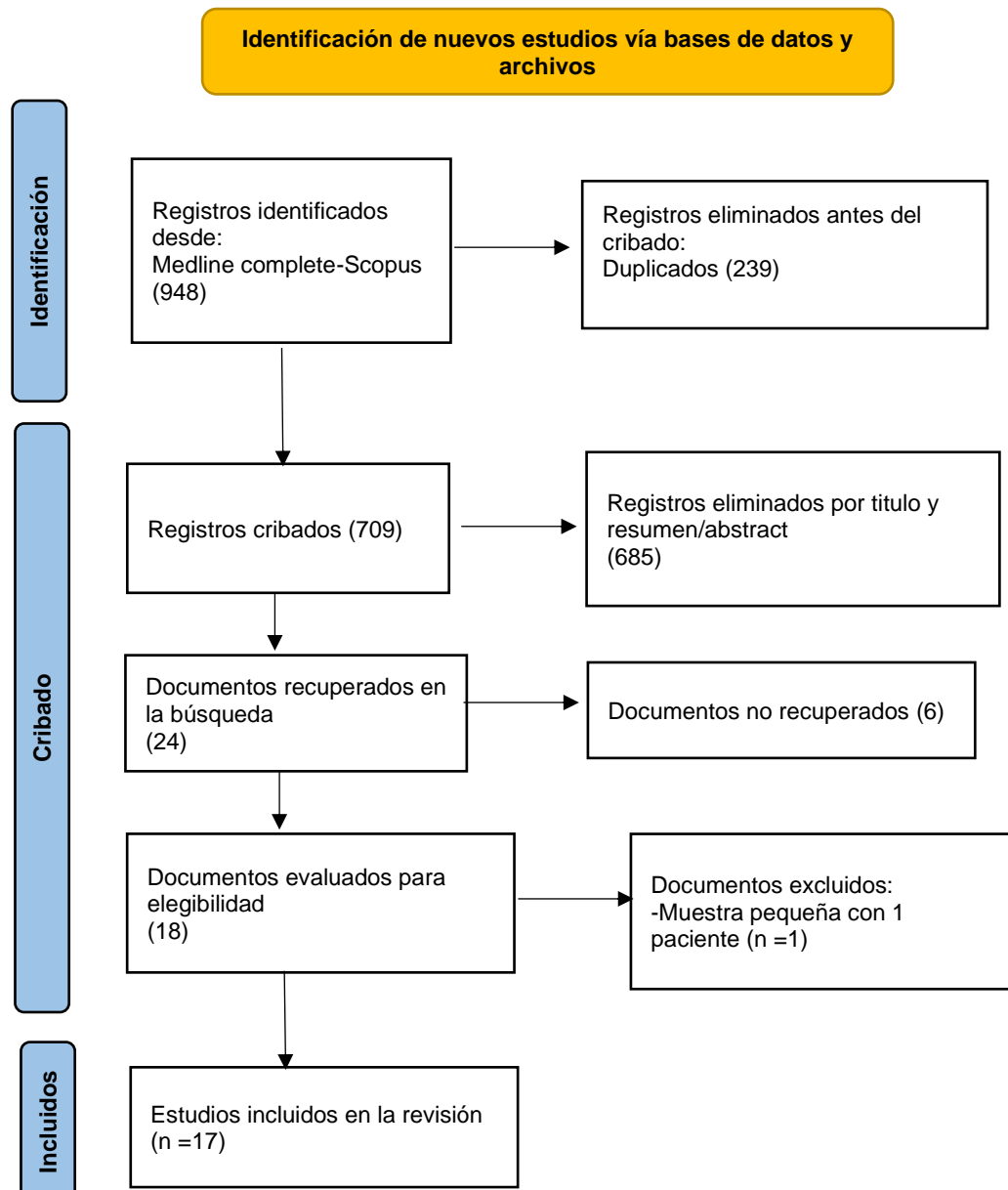
La **figura 1** muestra el diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda aplicada a los artículos según las guías PRISMA. (21)

Se encontraron un total de 948 registros a través de la búsqueda en las bases de datos Medline Complete y Escopus. De estos se eliminaron 239 por estar duplicados, utilizando el gestor bibliográfico Mendeley, quedando 709 artículos de los identificados originalmente, de los cuales 685 se excluyeron en función del título y resumen según los criterios de inclusión y exclusión que se han descrito previamente.



De los 24 artículos seleccionados para revisión de texto completo, 6 fueron excluidos por no tener acceso a ellos. De estos 18 artículos encontrados con texto completo, se excluyó un artículo que tenía una muestra muy pequeña (1 solo paciente). Por tanto, al final se incluyeron en el estudio 17 artículos.

Figura 1: Diagrama de flujo (Elaboración propia).



7.2 Análisis de las características de los estudios revisados.

A continuación, se presentan las características generales de los 17 estudios incluidos en forma de una tabla (**Tabla 3**) conteniendo el autor/es y año de publicación junto con el lugar donde se ha realizado el estudio, el tiempo del estudio, el tipo de estudio, los objetivos y las conclusiones.

Tabla 3: Características generales de los estudios incluidos (Tabla de elaboración propia).

Artículos	Lugar del estudio	Tiempo del estudio	Tipo de estudio	Objetivo	Conclusiones
Monteiro AR et al. (2021) (23)	Departamento de Oncología Médica, Instituto Portugués de Oncología de Coímbra Francisco Gentil, Av. Bissaya Barreto 98, 3000-075 Coímbra, Portugal	Enero 2017- Dciembre 2019	Estudio de cohortes retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Toxicidad aguda no cardiaca vs tolerabilidad de A en mujeres mayores versus más jóvenes diagnosticadas de CM. 	<ul style="list-style-type: none"> Toxicidades agudas de grado 3 o 4 más frecuentes en pacientes de mayor edad. Mayor retraso del ciclo y/o terminación prematura del tratamiento Tratamiento bien tolerado: pacientes mayores a completar el tratamiento.
de Lima MHA et al. (2017) (24)	Departamento de Estomatología, A.C. Camargo Centro de Cáncer, São Paulo, SP, Brasil	Marzo 2016- Mayo 2017	Estudio retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Describir población de pacientes con cáncer tratados con EVE y caracterizar los datos clínicos y demográficos con las mIAE. 	<ul style="list-style-type: none"> mIAE: uno de los principales efectos secundarios orales de EVE y puede ser necesario un ajuste de la dosis. Mayor riesgo de mIAE en pacientes con CM en comparación con cáncer de riñón y tumores neuroendocrinos. Asociación EVE/EXE, relacionada con mayor predisposición de mIAE en pacientes con CM.

Ciccarese M et al. (2017) (25)	Unidad de Oncología Médica, Hospital "Vito Fazzi", Lecce, Italia	Mayo 2011 - Marzo 2016	Estudio de análisis retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Examinar eficacia del tratamiento con EVE/EXE en términos de SLP y TR relacionados con la dosis intensidad (5 mg al día frente a 10 mg al día) y tolerabilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> No correlación entre la dosis intensidad (dosis etiquetada de 5 vs. 10 mg) y eficacia en términos de TR y SLP. Tolerabilidad dosis más alta pobre, no tuvo impacto en eficacia.
Rašić A et al. (2019) (26)	Clínica de Oncología, Centro Clínico de la Universidad de Sarajevo Bolnikka 25, 71000 Sarajevo, Bosnia y Herzegovina	Enero 2010-Junio 2014	Estudio observacional manipulativo retrospectivo-prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Comparar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante con TX y/o A en mujeres con CM avanzado con evaluación del perfil tóxico de la quimioterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> TX junto a la quimioterapia neoadyuvante con A en pacientes con CM: reducción de la masa tumoral en comparación con el grupo de pacientes tratados con A sin aumentar los efectos secundarios generales.
Bajpai J et al. (2017) (27)	Departamento de Oncología Médica, Tata Memorial Hospital, Mumbai, Maharashtra, India	Marzo 2012-Junio 2014	Estudio de análisis retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar patrón de uso, tolerancia y beneficio clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento basado en EVE: actividad significativa en pacientes pretratados con CMM HR positivo con toxicidad y ajuste de dosis.
Ciruelos E et al. (2020) (28)	-Departamento de Oncología Médica, Unidad de Cáncer de Mama, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. De Córdoba, s/n, 28041 Madrid, España	Mayo 2012-Diciembre 2013	Estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, de un solo brazo, acceso ampliado de fase IIIb	<ul style="list-style-type: none"> Proporcionar información adicional sobre seguridad de EVE con EXE dependiendo de las terapias anticancerígenas previas administradas a estos pacientes. Sensibilizar médicos sobre el curso temporal de EA de interés clínico en el período de estudio para intervención y manejo más temprano. 	<ul style="list-style-type: none"> EVE con EXE es una opción terapéutica bien conocida para el tratamiento avanzado con IA. Pacientes con CM, perfil de toxicidad similar al descrito en estudios previos. Vigilancia en primeros tres meses, intervención temprana con medidas preventivas y educación del paciente para ayudar a reconocer la primera signos y síntomas de los EA, ayudará a reducir su incidencia y gravedad.

Vargo CA et al. (2016) (29)	Departamento de Farmacia, The James Cancer Hospital y Solove Instituto de Investigación, Universidad Estatal de Ohio Wexner Medical Centro, Columbus, OH, EE. UU.	1 Mayo 2012- 31 Julio 2013	Estudio de serie de casos retrospectivos de un solo centro	<ul style="list-style-type: none"> • Describir frecuencia y momento de las reducciones de dosis de EVE y/o interrupciones por EA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Casi la mitad de los pacientes tratados con EVE y EXE requirieron una reducción de la dosis o interrupción de EVE durante el primer ciclo de tratamiento. Esta aparición temprana de EA requiere una educación completa del paciente y un estrecho seguimiento clínico durante los primeros 28 días de terapia.
Lee JS et al. (2019) (30)	Departamento de Oncología Médica e Investigación Terapéutica, City of Hope Centro Médico Nacional e Instituto de Investigación Beckman, 1500 E. Duarte Carretera, Duarte, CA 91010, EE. UU.	Noviembre 2014- Marzo 2019	Ensayo clínico de fase I de un solo centro	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotetizar que la combinación de E y EVE puede ser eficaz en pacientes con CMTN metastásico resistente a A y TX. 	<ul style="list-style-type: none"> • E 1,1 mg/m² los días 1 y 8 cada 3 semanas con everolimus 5 mg diarios se definió como DTA. Combinación segura y eficacia modesta. Participantes que usaron enjuague bucal con dexametasona continuaron con el tratamiento durante un ciclo adicional.
Vidal GA et al. (2017) (31)	División de Oncología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Tennessee West Cancer Center, Germantown, TN	Agosto 2007 – Julio 2010	Ensayo clínico de fase I en un solo centro	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar seguridad y tolerabilidad de una combinación oral de EVE y CAP para el CMM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Régimen oral de EVE con CAP activo y bien tolerado, con resultados de supervivencia sin progresión, la supervivencia general y tasa de beneficio clínico en pacientes con CMM.
Ballhausen A et al. (2021) (32)	División de Medicina del Cáncer, Departamento de Terapéutica del Cáncer en Investigación (Programa de ensayos clínicos de fase I), The	Noviembre 2014- Febrero 2018	Estudio de fase I de un solo centro, de etiqueta abierta, no aleatorizado, con escalamiento de dosis de 3+3	<ul style="list-style-type: none"> • Combinación doble EVE con LTZ / TRZ: actividad contra el CM HER2 positivo. Combinación triple: puede tener 	<ul style="list-style-type: none"> • EVE, LTZ y TRZ: perfil de seguridad favorable y actividad anticáncerígena en pacientes pretratados con RH y con cánceres avanzados HER2 positivos.

	University of Texas MD Anderson Cancer Centro, Houston, Texas			actividad anticancerígena sinérgica.	
Karavasilis V et al. (2016) (33)	Departamento de Oncología Médica, Hospital "Papageorgiou", Universidad Aristóteles de Thessaloniki, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Thessaloniki, Grecia	1997 – 2008	Estudio de análisis retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar regímenes de quimioterapia adyuvante sistémica en pacientes mayores, con datos de toxicidad de 3 ensayos clínicos aleatorios de tratamientos para el cáncer de mama temprano desde 1997 hasta 2008. • Regímenes de quimioterapia se usan en la actualidad para la terapia adyuvante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes ancianos con CM tratados con ACAC: beneficio comparable con pacientes más jóvenes con mayor riesgo de toxicidad hematológica. Tener en cuenta en la toma de decisiones e individualización del tratamiento en pacientes con CM de alto riesgo.
Generali D et al. (2017) (34)	Unidad de Cáncer de Mama y Unidad de Terapia Molecular, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Cremona, Cremona, Italia	Mayo 2012-31 Enero 2014	Estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, de un solo brazo, fase III b, vía de acceso expandido	<ul style="list-style-type: none"> • Presentar y discutir el análisis post hoc en pacientes italianos inscritos en el estudio BALLET reportando resultados en la práctica clínica diaria evaluando las posibles diferencias sobre la toxicidad acumulada de EVE más EXE en pacientes que previamente recibieron o no recibieron quimioterapia en el entorno metastásico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia no afectó el perfil de seguridad del régimen combinado de EVE y EXE.

Acharya S et al (2017) (35)	Departamento de Inmunología y Clínica Microbiología, Kasturba Medical Colegio, Universidad de Manipal, Manipal	NE	Estudio prospectivo observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Describir la ocurrencia de trastornos del gusto, xerostomía, mucositis oral, pigmentación oral y cambios de candidiasis y salivales entre pacientes que reciben quimioterapia para CM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio perceptible en la mucosa oral, salival y el estado de la candidiasis.
Yang F et al (2017) (36)	Departamento de Cirugía, Kaohsiung Medical Hospital Universitario, Kaohsiung, Taiwán	2002-2008	Estudio de cohorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • PLD: eficacia comparable y una toxicidad diferente a A para tratar el CM avanzado. • Comparación SLE y toxicidad entre PLD y A como tratamientos adyuvantes para el CM en estadio temprano. 	<ul style="list-style-type: none"> • CM en etapa temprana con tratamiento adyuvante PLD, la SLE a 5 años: comparable y toxicidad aceptable, diferente a la EPI.
Ruoyang Li et al. (2019) (37)	Centro de Mama, Cuarto Hospital de la Universidad Médica de Hebei, Shijiazhuang, 050035, China.	Junio 2017 - Noviembre 2018	Ensayo clínico de fase II, abierto, multicéntrico, de un solo brazo	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar PLD con CPM y DTX, como NAC para pacientes con CM. • Eficacia y seguridad: aumentamos tamaño de la muestra para determinar si es seguro con tratamiento neoadyuvante y si la eficacia es buena. 	<ul style="list-style-type: none"> • Régimen se puede utilizar como una opción alternativa para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con CMTN avanzado y en casos que no toleración a antraciclinas. • Eficacia y seguridad: las mismas basado en datos publicados de otros estudios.
Christian F. Jehn et al. (2016) (38)	Clínica médica especializada en oncología y hematología, Campus Charité Virchow, Medicina de la Universidad Charité, Berlín, Alemania	NE	Estudio abierto de fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar la CB y RO. • Evaluación de TTP, DCB, SG, seguridad y farmacocinética. 	<ul style="list-style-type: none"> • PLD es un programa manejable con toxicidad favorable. • Eficacia moderada en pacientes pretratados.

<p>Yin-Che Lu et al. (2016) (39)</p>	<p>-Departamentos de Hematología-Oncología y Cirugía, Fundación Médica Ditmanson Chiayi Christian Hospital, Chiayi, Taiwán, República de China; -Departamento de Salud y Nutrición, Universidad de Farmacia y Ciencias de Chia Nan, Tainan, Taiwán, R.O.C.</p>	<p>Febrero 2002- Marzo 2008</p>	<p>Estudio multicéntrico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar eficacia y toxicidad de PLD como quimioterapia adyuvante para CM operable estadio I-III. 	<ul style="list-style-type: none"> • PLD: método eficaz y seguro y alternativa a las antraciclinas en el tratamiento de CM operable en estadio I-III.
--	--	-------------------------------------	------------------------------	--	--

A: antraciclinas, ACAC: quimioterapia Adyuvante Conteniendo Antraciclinas, BC: Tasa de Beneficio Clínico, CAP: Capecitabina, CM: Cáncer de Mama, CMM: Cáncer de Mama Metastásico, CMNT: Cáncer de Mama Triple Negativo, CPM: Ciclofosfamida, DBC: Duración del Beneficio Clínico, DTA: Dosis más alta con Toxicidad Aceptable, DTX: Docetaxel, E: Eribulina, EA: Eventos Adversos, EPI: Epirubicina, EVE: Everolimus, EXE: Exemestane, HR positivo: Receptor Hormonal positivo, IA: Inhibidores de Aromatasa, LTZ: Letrozol, mIAE: Estomatitis Asociado al Inhibidor de mTOR, NAC: Quimioterapia Neoadyuvante, NE: No Evaluado, PLD: Doxorubicina Liposomal Pegilada, RO: tasa de Respuesta Objetiva, SG: Supervivencia General, SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad, SLP: Supervivencia Libre de Progresión, TR: Tasa de Respuesta, TRZ: Trastuzumab, TTP: Tiempo de Progresión, TX: Taxanos

Se han analizados todos los artículos, extrayendo los aspectos más relevantes según las variables establecidas para este estudio. El contenido específico de estos artículos, se ha resumido en forma de tabla (**Tabla 4**). Esta contiene información sobre: los autores y año de publicación, número y edad de la muestra tomada en el estudio, tipo de cáncer de mama que padece la muestra, fármacos administrados, dosis y tiempo de tratamiento, periodo de tiempo en el que se ha realizado el estudio y las alteraciones orales detectadas.

Tabla 4: Características específicas de los estudios incluidos según las alteraciones orales relacionadas con los fármacos utilizados para tratar el cáncer de mama (Tabla de elaboración propia).

Autor/es (año)	Muestra (numero)	Edad (rango)	Tipo de cáncer	Tipo/s de Fármaco/s	Dosis y duración del tratamiento	Cambios en el tratamiento debido a la toxicidad oral	Alteraciones orales
Monteiro AR et al. (2021) (23)	559	53 a (22-79) G1: < 65 a (450 p) G2: ≥ 65 a (109 p)	<u>RH +HER2-</u> Tot 291 (52.1%): G1 239 (53.1%) G2: 52 (47.7%) <u>RH + HER2+</u> Tot:108 (19.3%) G1: 93 (20.7%) G2: 15 (13.8%) <u>RH -HER2+</u> Tot 57 (10.2%) G1: 42 (9.3%) G2: 15 (13.8%) <u>RH -HER2-</u> Tot 103 (18.4%) G1: 76 (16.9%) G2: 27 (24.7%) No Mt	AC (33,3%) EC (10,5%) FEC (56,2%)	F (500 mg/m2), E (100 mg/m2), C (500 mg/m2) 3c /21d; D (60 mg/m2) + C (600 mg/m2)4 c/21d; E (90 mg/m2) + C (600 mg/m2) 3-4 c/21d	Tratamiento retrasado ≥1 c de QT 69(12,3%) G1: 42(9,3%) G2: 27 (24,8%) Terminación temprana de la QT: 20(3,6%) G1: 7(1,6%) G2: 13(11,9%) Infecciones orales (5,2%) Estomatitis (0,7%)	MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS: Gr 0-1-2= G1:441(98%); G2: 100 (91,7%) Gr 3-4= G1:9(2%); G2: 9(8,3%) INFECCIONES ORALES: Gr 0-1-2: =G1: 443(98,4%); G2: 102 (93,6%) Gr 3-4= G1:7(1,6%); G2:7(6,4%)



de Lima MHA et al. (2017) (24)	115 87 M (75,6%) 68 CM (59,2%)	57 (44-70)	<u>RH -HER2-</u> No Mt	EVE+ EXE	EVE (10mg poqd) EXE (25mg poqd) 28.7-17.5 d	Reducción de la dosis de QT Estomatitis: 21 (58.3%) Eve 10mg/d a 5mg/d	ESTOMATITIS/MUCOSITIS ORAL: en EVE (10mg) 36 p (31,3%): 32 M, 26 CM (72,2%)
Ciccarese M et al. (2017) (25)	163	63 (39-83)	<u>RH +HER2-</u> CMA Mt	EVE/EXE	G.A: 301d (84 p, 51,6%): 10 mg/10 mg-int.- 10 mg. DD 9,6mg G.B: 296d (54 p, 33,1%) 10 mg-int- 5mg 5mg -int.-5 mg. DD 6,4mg G.C: 36d (25 p, 15,3%) 10mg-int 5mg-int después de 60d DD 7,6mg	Interrupción/discontinuación del tto por: Estomatitis (Gr 2-3)	ESTOMATITIS/MUCOSITIS ORAL 57.7% (Gr 3-4:11.0%) DYSGEUSIA 17.8 % (Gr 3-4:0.6%) INFECCIONES ORALES 16.0% (Gr 3-4: 3.1%) TROMBOCITOPENIA (tendencia al sangrado) 22.1 % (Gr 3-4: 4.3%)
Rašić A et al. (2019) (26)	100 M GA (50 p) GB (50 p)	NE	<u>CDI</u> 78 p (78%) <u>Estadio IIIA:</u> GA: 67% GB: 72% <u>Estadio IIB:</u> Tot 14 (14%) <u>Estadio IIIB:</u> 7 (7%) Grado 2: 61 (61%) No Mt	AC+TX AC	G.A:4 -6 c QT NA con TX G.B:4 -6 c QT NA AC.	NE	MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS Gr1: AC 3 (6%) AC+TX 3 (6%) Gr2: AC: 7 (14%) AC+TX: 8 (16%) DISGEUSIA Gr1: AC 17 (34%) AC+TX 19 (38%)

Bajpai J et al. (2017) (27)	41	54 a (31-67)	Her2+: 2 (5%) Her2-: 39 (95%) RP +: 31 p RP -: 10 p Mt	EVE+ TE	EVE: 21 p(51%) -10 mg/d: 16 (39%) -5 mg/d 4 (10%) -10 mg - 5 mg/d por 2 sem.	Modificación de la dosis in 13 (31%) Mucositis Gr 3-4: 3(23%)	MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS Gr 1-2: 10(24%) Gr 3-4: 8 (19%) INFECCIONES ORALES Gr: 9 (21%) Gr 3-4: 6 (14%) TROMBOCITOPENIA (tendencia al sangrado) Gr: 4 (9.7%) Gr 3-4: 1 (2%)
Ciruelos E et al. (2020) (28)	2131	-1570 (74%) <70 a -563 (26%) ≥70 a 63 a (28-90 a)	RH + HER2- LA/Mt	EVE+EXE	24% EXE 42% FL 39%: 3/+ líneas QT Ts (4.6 m) Tdt (3.7 m)	Reducción del tratamiento: 30% reducción dosis EVE: 14% EXE 1% Interrupción del tratamiento: 56% EVE 19% EXE En primeros 3 meses Estomatitis (Gr2: %, Gr 3-4: 1%)	ESTOMATITIS/MUCOSITIS ORAL (1159, 54% Gr) Gr 3-4 (202, 10%) 3m (50% y 8%) 6m (5% y 1%) 12 m (1% y 0%).
Vargo CA et al. (2016) (29)	46 M	60 a (41-89)	RH + CMA Mt	EVE+EXE	EVE -10 mg/d: d. inic. 40 p (87.0 %) -7.5 mg/d: 1 p (2.2%) -5 mg/d (10.9%) 1c=28d	Reducciones de dosis en 1 c/interrupciones 14d 21(45,6%) 3p int 16 p reducción dosis 2 p: reinicio dosis inicial Estomatitis (57,1%)	ESTOMATITIS/MUCOSITIS ORAL Gr 3-4: 12 (26.1%) en 1 c 2 (4.3%) c siguientes Tot: 14 (30.4%) TROMBOCITOPENIA (tendencia al sangrado) Gr 3-4: 1 (2.2%) 0 en c siguientes Tot: 1 (2.2%)

Lee JS et al. (2019) (30)	27	55 a (36-76)	<u>CMTN</u> Mt	EVE + ERI	G.A1 (EVE 5 mg/d; ERI 1.4 mg/m ² D 1-8 cada 3sem) G.A2 (EVE 7.5 mg/d; ERI 1.4 mg/m ² D 1-8 cada 3sem) G.B1 (EVE 5 mg/d; ERI 1.1 mg/m ² D 1-8 cada 3sem)	Modificación o suspensión del tratamiento: 68% (17/25) 56% (14/25) ERI 60% (15/25) EVE 26/27p toxicidad de Gr ≥ 2, 16/27p toxicidad de Gr 3-4 9/27 (33%) mucositis (3) Gr 3	MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS G.A1: 1p- Gr 3; 1p- menos del 75% EVE por Gr 2 G.A2: 1p-Gr 3 G.B1: 1p-Gr 3; 1p-no 75% EVE por Gr 2
Vidal GA et al. (2017) (31)	18	58 a (33-75)	CM Mt <u>RE+</u> : 11 p <u>RE-/RP-</u> : 7 p <u>RE-/RP-</u> : 1 p <u>HER2+</u> : 0 p	EVE + CAP	CAP (825 mg/m ² 2v/d x 2 sem) + EVE (2,5 mg d. alt. 2,5mg/d, 5mg/d x 21 d/ 7,5mg/d, 10mg/d)	El período de toxicidad limitante de la dosis (21d) retraso de > 2 s. Modificación tto. por trombocitopenia	MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS Gr: 7 (39%) in más de 20% Gr 3: 0 (0%) Gr 4: 1 (6%) TROMBOCITOPENIA (tendencia al sangrado) Gr: 9 (50%) in más de 20% Gr 3: 1(6%) Gr 4: 1 (6%)
Ballhausen A et al. (2021) (32)	32 31,97%M CM (26, 81%)	55.5 a (31-78 a)	<u>HER2 +</u> CMA Mt	EVE, LEZ, TRZ	EVE(2,5mg-10mg/d): 4 p (13%) LEZ:11 p (34%) (2,5mg/d) TRZ: 25 p (68%) (4-8mg/kg, 2-6mg/kg, c de 21d)	Reducción del tratamiento 4(13%) EVE Mucositis Gr 3 (1)	MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS Gr 1-2: 15 (47%) Gr 3: 2 Gr 4:0 TROMBOCITOPENIA Gr 1: 4 Gr 2: 2 Gr 3-4: 2 (6%)

Karavasilis V et al. (2016) (33)	2640	2187p <65 a 453p >65 a	<u>RE/RP -:</u> -499 p <65 a -106 p >65 a <u>RE/RP +:</u> -1685 p <65 a -346 p >65 a No Mt	AC + QA	<u>E1:</u> E (110 mg/m ²), C 840 mg/m ² , MTRT 57 mg/m ² , F 840 mg/m ² con/sin PCT (250 mg/m ²) <u>E2:</u> E + PCT (83 mg/m ² y 187 mg/m ²) + C <u>E3:</u> E, C + PCT vs E, C, + PCT (80 mg/m ²) DCT (35 mg/m ²)	Discontinuación del tratamiento por toxicidad 69 (2.6%)	ESTOMATITIS/ MUCOSITIS ORAL Gr 0 ,1/2: <65 a: 2148 (98.8%) >65 a: 438 (97.3%) Gr 3/4: <65 a: 26 (1.2%) >65 a: 12 (2.7%) TROMBOCITOENIA Gr 0-1-2: <65 a: 2168 (99.7%) >65 a: 436 (96.9%) Gr 3-4: <65 a: 6 (0.3%) >65 a: 14 (3.1%)
Generali D et al. (2017) (34)	1151	64 a (33–85 a) -817 p < 70 a -334 p > 70 a	<u>RE +</u> -Mt: 967p -LA: 184 p	EVE+EXE	<u>EXE:</u> 292 p x 139.5 d <u>EVE:</u> -5 mg: 330 p x 99.8 d -10mg: 1.1249 x 113.7 d	Interrupción permanente del tratamiento 11,8% Estomatitis Gr 3-4 (2,8 %)	ESTOMATITIS/MUCOSITIS ORAL (51,3%) 370 (50.3%) de 735 Gr 1: 158 (22.5%) Gr 2: 133 (18.2%) Gr 3: 77 (10.5%) Gr 4: 2 (0.2%) 83,9% EVE 29,1% EXE
Acharya S et al (2017) (35)	52 M	46,7 (27-66)	CM no Mtd	C+ D	C (600mg/m ²) D (60mg/m ²) Cada 3sem (4c.12sem)	NE	MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS Gr 0: 26 (50%) Gr1-2: 22 (42,3%) Gr 3: 4 (7,7%) Gr 4: 0

							<p>PIGMENTACION DE LA MUCOSA: 26 (50%)</p> <p>DISGEUSIA: 36 (67,2%)</p> <p>XEROSTOMIA: 23 (44,2%) fs (0,34ml/min)</p>
Yang F et al (2017) (36)	102 M	<p>PLD: 49,5 a (30-72)</p> <p>E: 49 a (27- 76)</p>	<p><u>-HER2- /HER2+</u> (50p, 52p) <u>-RE +</u> (65 p con PLD, 73 p con E) <u>-RE-</u> (37 p con PLD, 48 p con E) <u>-PR +</u>(69 p con PLD, 54 p con E) <u>-PR-</u> (33 p con PLD, 48 p con E) No Mt</p>	PLD + E	PLD + E por 71,1 m (0,5-160,9 d)	NE	<p>MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS -PLD Gr 1-2: 24 (23,5%) Gr 3-4: 0 (0%) -E Gr 1-2: 18 (17,7%) Gr 3-4: 1 (1.0%) Toxicidad a 5 a (81,3%) PLD</p> <p>TROMBOCITOPENIA -PLD Gr 1-2: 8(7,8%) Gr 3-4: 0(0%) -E Gr 1-2: 9(8.8%) Gr 3-4: 1(1.0%)</p>
Ruoyang Li et al. (2019) (37)	112	47 a (25-69)	<p><u>Luminal A</u>: 9 p <u>Luminal B (HER2-)</u>: 44 p <u>Luminal B (HER2+)</u>: 20 <u>HER2 +</u>: 23 <u>Basal</u>: 16 p No Mt</p>	PLD + C + DCT	<p>PLD: 4c (40mg/m2) + C (600mg/m2) 1-21d DCT: 4c (85mg/m2)1-21d</p>	Reducciones/retiro del tratamiento 15 (13,4%)	<p>MUCOSITIS ORAL/ESTOMATITIS Gr: 44 (39,28%)</p> <p>INFECCIONES ORALES 8 (7,14%)</p>

Christian F. Jehn et al. (2016) (38)	25	61.1 a (37,8-72,9)	CM Mt <u>RE +</u> : 13 p <u>RE-</u> : 10 p <u>No conocido</u> : 2 p	PLD	PLD (Caelyx:25 mg/m2) 2sem hasta 12c	Reducción de dosis de 25% Para toxicidades Gr 3-4 (trombocitopenia)	ESTOMATITIS/MUCOSITIS ORAL Gr 1: 8.0 % Gr 2: 4.0% INFECCIONES ORALES Gr 1: 12% Gr 3: 8.0% En 111c
YIN-CHE LU et al. (2016) (39)	180 M	50 a (28-76)	No Mt <u>RE</u> : (+): 105 p (-): 72 p No conocido: 3 p <u>RP</u> : (+) 109 p (-):68 p No conocido: 3 p <u>HER2 -</u> : 61 p <u>HER2 +</u> : 40 p <u>Otros</u> : 79 p	C + PLD + F	C (600mg/m2) + PLD (25-35 mg/m2) en 8 p (Tot en 57 p) + F (600 mg/m2) en (Tot 112 p)	NE	MUCOSITIS ORAL Gr 1: 17 (9,4%) Gr 2: 31(17,2%) Gr 3:1 (0,6%) TROMBOCITOPENIA Gr 1: 14(7.8%)

a: años, AC: Antraciclinas, c: ciclos, C: Ciclofosfamida, CAP: Capecitabina, CDI: Cáncer Ductal Invasivo, CM: Cáncer de Mama, CMA: Cáncer de Mama Avanzado, CMTN: Cáncer de Mama Triple Negativo, d: día, D: Doxorubicina, DCT: Docetaxel, DD: Dosis Diaria, E: Epirubicina, EC: Epirubicina+Ciclofosfamida, ERI: Eribulin, EVE: Everolimus, EXE: Exemestane, F: Fluourouracile, FEC: Fluourouracile+Epirubicina+Ciclofosfamida, FL: Fulvestrant, fs: flujo salival, G: Grupo, Gr: Grado, HER2: Human Epidermal growth factor 2 (Receptor del factor de crecimiento epidémico 2), int: interrupción, LA: Localmente Avanzado, LEZ: Letrozol, M: Mujeres, m: meses, Mt: Metastásico, Mtd: Metástasis a distancia, MTRT: Metotrexato, NE: No Especificado, p: paciente/es, PCT: Paclitaxel, PLD: Doxorubicina Liposomal Pegilada, poqd: por vía oral cada día, QA: Quimioterapia Adyuvante, QT NA: Quimioterapia Neo-Adyuvante, QT: Quimioterapia, RE: Receptor de Estrógeno, RH: Receptor Hormonal, RP: Receptor de Progesterona, sem: semana, TE: Terapia Endocrina T.int: Tiempo de interrupción, Tdt: Tiempo de duración del tratamiento, TRZ: Trastuzumab, Ts: Tiempo de seguimiento, TX: Taxano.

Campus de Valencia

Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia

universidadeuropea.com

7.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.

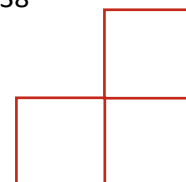
7.3.1 Calidad metodológica CASPe

A continuación, se presentan las tablas de calidad metodológicas CASPe (**Tabla 5 y Tabla 6**) utilizadas para cada tipo de artículo en este estudio. (22)

Tabla 5: Análisis de calidad metodológica CASPe para ensayos clínicos (Tabla de elaboración propia).

Artículos	Preguntas										
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	B1	B2	C1	C2	C3
de Lima MHA et al. (2017) (24)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	95%	SI	SI	SI
Ciccarese M et al. (2017) (25)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95%	SI	SI	SI
Bajpai J et al. (2017) (27)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	95%	SI	SI	SI
Karavasilis V et al. (2016) (33)	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	95%	SI	SI	SI
Ciruelos E et al. (2020) (28)	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	95%	SI	SI	SI
Vargo CA et al. (2016) (29)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	95%	SI	SI	SI
Lee JS et al. (2019) (30)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	95%	SI	SI	SI
Vidal GA et al. (2017) (31)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NE	SI	SI	SI
Ballhausen A et al. (2021) (32)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	95%	SI	SI	SI
Generali D et al. (2017) (34)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NE	SI	SI	SI
Ruoyang Li et al. (2019) (37)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95%	SI	SI	SI
Christian F. Jehn et al. (2016) (38)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	95%	SI	SI	SI
YIN-CHE LU et al. (2016) (39)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95%	SI	SI	SI

NE: No Evaluado



A1: ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
 A2: ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
 A3: ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?
 A4: ¿Se mantuvo el cegamiento a pacientes, clínicos y personal del estudio?
 A5: ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

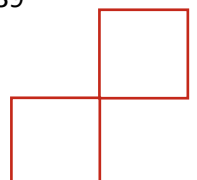
A6: ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?
 B1: ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?
 B2: ¿Cuál es la precisión de este efecto?
 C1: ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
 C2: ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
 C3: ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Tabla 6: Análisis de calidad metodológica CASPe para estudios de cohortes (Tabla de elaboración propia).

Artículos	Preguntas										
	A1	A2	A3	A4	A5	B1	B2	C1	C2	C3	C4
Monteiro AR et al. (2021) (23)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95%	SI	SI	SI	NO
Rašić A et al. (2019) (26)	SI	SI	SI	SI	SI	NE	95%	SI	SI	SI	NO
Acharya S et al (2017) (35)	SI	SI	SI	SI	SI	NE	95%	SI	SI	SI	NO
Yang F et al (2017) (36)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95%	SI	SI	SI	NO

NE: No Evaluado.

A1: ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?
 A2: ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?
 A3: ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
 A4: ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?
 A5: ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?
 B1: ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
 B2: ¿Cuál es la precisión de los resultados?
 C1: ¿Te parecen creíbles los resultados?
 C2: ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?
 C3: ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?
 C4: ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?



7.3.2 Riesgo de sesgo

A continuación, se muestra la tabla de análisis de riesgo de sesgo de Cochrane (**Tabla 7**). Se ha elaborado una tabla que refleja el nivel de riesgo de cada uno de los artículos estudiados (asociando un alto riesgo a un círculo rojo con un menor y un bajo riesgo a un círculo verde con un más).(40)

Tabla 7: Análisis del riesgo de sesgo de cada artículo para revisiones sistemática (Tabla de elaboración propia).

Artículos Preguntas	Monteiro AR et al. (23)	de Lima MHA et al. (24)	Ciccarese M et al. (25)	Rašić A et al. (26)	Bajpai J et al. (27)	Ciruelos E et al. (28)	Vargoca et al. (29)	Lee JS et al. (30)	Vidal GA et al. (31)	Ballhausen A et al. (32)	Karavasilis V et al. (33)	Generali D et al. (34)	Acharya S et al. (35)	Yang F et al. (36)	Ruoyang Li et al. (37)	Christian F. Jehn et al. (38)	Yin-Chen Lu et al. (39)
Generación de la secuencia aleatoria: selección	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ocultamiento de la asignación: selección	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ciego de participantes y del personal: realización	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ciego de los evaluadores de los resultados: detección	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Datos de resultados incompletos: desgaste	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+
Notificación selectiva de los resultados: notificación	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Otros sesgos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

7.4 Síntesis resultados.

7.4.1 Comparación efectos orales derivados del tratamiento del cáncer de mama utilizando quimioterapia y terapia dirigida (Antraciclinas y Everolimus).

Podemos establecer la prevalencia y tipos de alteraciones orales según el tratamiento referenciado en los artículos estudiados. En base a ellos se observa que:

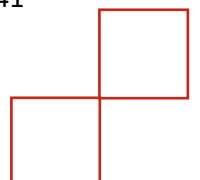
Las alteraciones orales producidas por las Antraciclinas detectadas son: mucositis oral/estomatitis en el 100% de los casos, infecciones en un 37,5%; tendencia al sangrado (trombocitopenia) en un 37,5%; disgeusia en un 25% y pigmentación de la mucosa y la xerostomía en un 12,5%.

Las alteraciones orales que aparecen debidas al tratamiento con Everolimus son: mucositis oral/estomatitis en el 100% de los casos, trombocitopenia en un 55,5%, infecciones en un 22,2%, y disgeusia en un 11,1%.

De la tabla de resultados, se puede comparar las alteraciones orales causadas por los dos tipos de terapias (Antraciclinas y Everolimus), descritos en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Comparación de las alteraciones orales producidas por Antraciclinas y Everolimus (Tabla de elaboración propia).

Antraciclinas	Everolimus
Mucositis oral/estomatitis (23,26,33,35,36,37,38,39) Infecciones (23,37,38) Trombocitopenia (33,36,39) Disgeusia (26,35) Pigmentación de las mucosas (35) Xerostomía (35)	Mucositis oral/estomatitis (24,25,27,28,29,30,31,32,34) Infecciones (25,27) Trombocitopenia (25,27,29,31,32) Disgeusia (25)



De los artículos seleccionados se desprende que las Antraciclinas (Ciclofosfamida, PLD, Doxorrubicina y Epirubicina) pueden producir más alteraciones orales que el tratamiento con Everolimus.

En los artículos en los que se analizan las alteraciones orales debidas al tratamiento con Everolimus, no se ha descrito la presencia de pigmentaciones de mucosas ni xerostomía, que, por el contrario, si están presentes en el tratamiento con Antraciclinas.

7.4.2 Tipos de lesiones orales producidas con estos tratamientos.

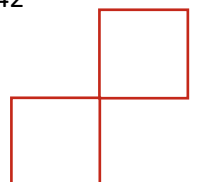
La alteración oral más frecuente debida a ambos tratamientos es la mucositis oral, llamada también estomatitis, presente en todos los estudios (100%) indistintamente para Antraciclinas o Everolimus. Con menor incidencia se encuentran la tendencia al sangrado (ocasionada por la trombocitopenia presente) un 47,05%, infecciones orales en 29,4% y por último la disgeusia en un 17,6% de los casos. Las alteraciones orales menos frecuentes son pigmentación de mucosa y xerostomía presentes solo en el tratamiento con Antraciclinas (5,88%).

7.4.3 Alteraciones bucales en cáncer de mama metastásico y no metastásico con estos tratamientos: Comparación.

La **Tabla 9** muestra los diferentes tipos de alteraciones orales causadas por los dos fármacos (Antraciclinas y Everolimus) en función de la extensión del cáncer (metastásico o no metastásico).

Tabla 9: Alteraciones orales producidas por Antraciclinas y Everolimus en función del tipo de cáncer (Tabla de elaboración propia).

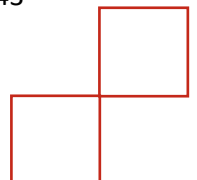
Tipo de cancer	Antraciclinas	Everolimus
Cáncer de mama metastásico	-Estomatitis/mucositis oral (38) -Infecciones orales (38)	-Estomatitis/mucositis oral (25,27,28,29,30,31,32,34) -Disgeusia (25) -Infecciones (25,27)



		-Trombocitopenia (25,27,29,31,32)
Cáncer de mama no metastásico	-Mucositis oral /estomatitis (23,26,33,35,36,37,39) -Trombocitopenia (33,36,39) -Infecciones (23,37) -Pigmentación de la mucosa (35) -Disgeusia (26,35) -Xerostomía (35)	-Estomatitis/mucositis oral (24,28,34)

De la comparación y evaluación de la incidencia de los diferentes tipos de alteraciones orales causadas por los dos fármacos (Antraciclinas y Everolimus) según si el cáncer de mama es metastásico y no metastásico se desprende que:

- En las mujeres con cáncer de mama metastásico, sometidas al tratamiento con Antraciclinas, la mucositis y las infecciones orales se presenta en un 11,1% de los casos, mientras que en el cáncer de mama no metastásico aparecen en el 70%, la trombocitopenia en un 30%, infecciones y disgeusia en un 20% y la xerostomía y pigmentaciones de la mucosa en un 10%.
- En las mujeres con cáncer de mama metastásico sometidas al tratamiento con Everolimus, la mucositis oral o estomatitis está presente en un 88,8%, la trombocitopenia en un 55,5%, las infecciones en un 22,2% y la disgeusia en un 11,1%, mientras que en el cáncer de mama no metastásico aparece la mucositis oral/estomatitis en un 30%.
- Se aprecia que mujeres diagnosticadas con cáncer de mama metastásico y en tratamiento con Everolimus desarrollan más alteraciones orales respecto a las Antraciclinas y que al contrario en mujeres que padecen cáncer de mama no metastático y que están en tratamiento con Antraciclinas, desarrollan más alteraciones orales respecto al tratamiento con Everolimus.



- Además, la alteración oral más frecuente en mujeres con cáncer de mama metastásico en tratamiento con Everolimus, es la estomatitis o mucositis oral, siendo la más frecuente también en el tratamiento con Antraciclinas en mujeres con cáncer de mama no metastásico.

7.4.4 Establecer el mejor tratamiento, en función de los efectos orales adversos producidos por los dos tipos de tratamientos.

Se puede establecer el mejor tratamiento para el cáncer de mama analizando los grados de las diferentes alteraciones orales producidas por los dos fármacos: Antraciclinas y Everolimus (**Tabla 10**).

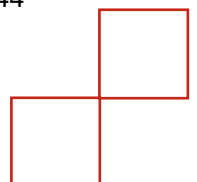
Tabla 10: Grados de las alteraciones orales producidas por Antraciclinas y Everolimus (Tabla de elaboración propia).

Alteraciones orales	Antraciclinas	Everolimus
Mucositis oral /estomatitis	Gr 0-1-2 (23,26,33,35,36,38,39) y Gr NP (37)	Gr 3-4 (25,28,29,30,31) y Gr NP (24)
Infecciones	Gr 0-1-2 (23,38) y Gr NP (37)	Gr 3-4 (25,27)
Disgeusia	Gr 1 (26) y Gr NP (35)	Gr 3-4 (25)
Tendencia al sangrado	Gr 0-1-2 (33,36,39)	Gr 3-4 > Gr 0-1-2 (25,27,29,31)
Xerostomía	Gr NP (35)	NP
Pigmentación de la mucosa	Gr NP (35)	NP

Gr: Grado, NP: No Presente.

Del análisis de los resultados se desprende que, las Antraciclinas producen más alteraciones orales respecto al Everolimus, pero de grados más leves (grado 0-1-2). Mientras que el Everolimus produce menos alteraciones orales, pero más graves (grado 3-4).

La mucositis de grado 0-1-2 está presente en el 87,5% de todas las mucositis producidas por Antraciclinas, las infecciones de grado 0-1-2 en el 66,6% de todas las infecciones, la disgeusia en el 50 % de los estudios y la trombocitopenia de grado 1-2 en todos los artículos que la mencionan. Mientras que la mucositis de grado 3-4 está presente en el 55,5% en el tratamiento con



Everolimus, las infecciones y disgeusia de grado 3-4 se reporta en todos los artículos donde aparecen y la trombocitopenia en un 80%.

Por lo tanto, el mejor tratamiento, en función de la gravedad y cantidad de alteraciones orales, es aquel en el que se utilizan las Antraciclinas. Este, causa una mayor cantidad de alteraciones orales, pero más leves (Grado 0-1-2) y por tanto se pueden curar más fácilmente, mientras que al Everolimus, causa una menor cantidad de alteraciones, pero de gravedad más alta (grado 3 y 4) y son más difíciles de tratar.

8 Discusión.

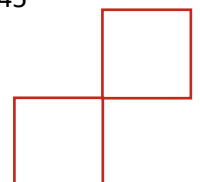
Una vez sintetizados los resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica realizada, merece la pena reflexionar sobre estos, con el fin de obtener las conclusiones pertinentes.

Es importante señalar que las complicaciones orales relacionadas con la quimioterapia son debidas a múltiples factores, destacando la lesión letal y subletal de los tejidos orales, la deficiencia inmunitaria y la interferencia con el proceso normal de curación; derivados del daño directo de los tejidos orales secundarios a la quimioterapia y del daño indirecto debido a toxicidad regional/sistémica. (13)

Las apariciones de estos efectos secundarios son diferentes para cada persona, dependiendo de la ubicación, los fármacos y la dosis, y el estado de salud general del individuo. (41) Estas complicaciones pueden ser agudas, desarrollándose durante la terapia, o bien crónicas. (13)

Teniendo en cuenta estos factores, en primer lugar, tal y como se refleja en la **Tabla 8**, parece que las Antraciclinas pueden producir más alteraciones orales que el tratamiento con Everolimus, puesto que con este último no se presenta pigmentaciones de mucosas ni xerostomía.

A este propósito, una limitación del estudio, respecto a los artículos que hablan sobre el tratamiento quimioterápico con Antraciclinas, es que la presencia de pigmentaciones de las mucosas y xerostomía se describe solo en el estudio



de Acharya S et al (33) y por este motivo los resultados se podrían ver afectados respecto a la comparación de la cantidad de alteraciones orales que se producen con ambos tipos de fármacos.

Aunque es bien cierto que las Antraciclinas producen en la cavidad oral importantes alteraciones, estas parecen que son de menor gravedad (grado 1 y 2) respecto a las producidas por el Everolimus.

En este punto es importante señalar que, en algunos de los estudios analizados, que basaban el tratamiento quimioterápico en la administración de Antraciclinas y Everolimus no se ha descrito los grados de algunas alteraciones orales y esto es una limitación a la hora de calcular la gravedad de estas.

Continuando con nuestra discusión, nos planteamos la siguiente cuestión:

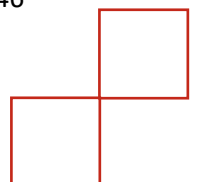
¿A que se debe esta diferencia? Probablemente la respuesta esté en su mecanismo de actuación.

Las Antraciclinas son antibióticos y aunque su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo, se considera que su efecto anticancerígeno se debe precisamente a su citotoxicidad. En principio estos fármacos se intercalan en el ADN celular, inhibiendo la enzima topoisomerasa II y la formación de especies reactivas de oxígeno. (41)

La inhibición de la topoisomerasa II produce roturas simples y dobles de las cadenas de la hélice del ADN. La escisión del ADN también se origina tras la reacción química con las especies de oxígeno altamente reactivas, como el radical hidroxilo $\text{OH}\cdot$. La consecuencia son mutagénesis y aberraciones cromosómicas. (20)

Todos estos mecanismos tienen un efecto perjudicial sobre la síntesis del ADN por inhibición total de las polimerasas del ARN y ADN a través de alteraciones en el reconocimiento de bases y la especificidad de las secuencias.

Las Antraciclinas actúan sobre las células activas en crecimiento. Las células cancerosas son activas, pero también lo son algunas células sanas. Esto incluye células de la sangre, la boca, el sistema digestivo y los folículos pilosos.



Los efectos secundarios se producen cuando la quimioterapia daña estas células sanas. (41)

Sin embargo, el mecanismo de actuación de Everolimus es totalmente diferente, pues su actuación se basa en la inhibición selectiva de mTOR, interfiriendo en la traducción y síntesis de proteínas que regulan el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Es por tanto un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células tumorales, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos.(42) El Everolimus, además, disminuye la respuesta inmunitaria del cuerpo. (43)

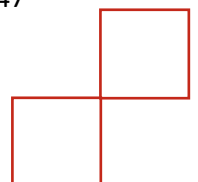
El Everolimus produce en la cavidad oral mucositis oral/estomatitis, infecciones, tendencia al sangrado, disgeusia. Estas alteraciones están presentes en menor cantidad, pero tienen una mayor gravedad (grado 3 y 4).

Aunque, como ya se ha comentado no todos los estudios indicaban el grado de las alteraciones producidas, por ejemplo, en el estudio de Ruoyang Li y cols (37) no se describió el grado de mucositis oral o estomatitis y infecciones, producido por las Antraciclinas, como ocurre también en el estudio de Acharya S y cols (33) donde no consta el grado de disgeusia, xerostomía y pigmentaciones de la mucosa producidos.

Algo parecido ocurre con otros estudios basados en el tratamiento con Everolimus en los que no se describe el grado de algunas alteraciones orales y esto puede ser una limitación del estudio realizado. Por ejemplo, esto ocurre en el trabajo de De Lima MHA y cols (22) donde no se describe el grado de la mucositis oral o estomatitis generada por el tratamiento.

En segundo lugar, es interesante destacar otro hecho importante. Las alteraciones orales producidas por la quimioterapia con ambos fármacos (Antraciclinas y Everolimus) son tan importantes que en la mayoría de los estudios se han descrito interrupciones o reducciones de la dosis del tratamiento.

La dosis del tratamiento quimioterápico se ha modificado en el caso de aparición de grado 3 y 4 de mucositis oral, mayormente, para ambos tipos de



fármacos. También otras alteraciones orales han causado la interrupción del tratamiento, en menor medida, como la trombocitopenia.

Llama la atención que mientras que en los estudios de Yin-Che Lu y cols.(39), Yang F y cols. (36), Acharya S y cols. (33) y Rašić A y cols. (26) no se describieron interrupciones o retrasos de los tratamientos (estos estudios describen el tratamiento farmacológico con Antraciclinas), en los estudios de Karavasilis V et al. (33) y Ruoyang Li y cols (37) (estos estudios describen el tratamiento farmacológico con Everolimus) si se describe la necesidad de reducir la dosis de fármaco, lo que apoyaría la idea de que las Antraciclinas son menos perjudiciales para la cavidad oral.

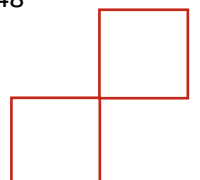
La constatación de que Everolimus es más tóxico para la cavidad oral por la gravedad de las alteraciones orales que presenta y por la producción de mucositis de grado 3 y 4 justifica que su reducción/modificación en cuanto a dosificación, produzca retraso en la curación del paciente.

En tercer lugar, es interesante vincular la aparición de efectos orales adversos causados por los dos tipos de tratamientos (Antraciclinas Y Everolimus) con el tipo de cáncer.

Las Antraciclinas, empleadas para el tratamiento del cáncer de mama no metastásico producen más alteraciones respecto a el cáncer de mama metastásico.

Por el contrario, el Everolimus empleado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, produce más alteraciones orales respecto a el cáncer de mama no metastásico. Esta gran cantidad de alteraciones orales que se producen por el Everolimus en el cáncer de mama metastásico, puede ser debida por la actividad antiangiogénica del fármaco en cuestión.

La angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) juega un papel importante en el crecimiento del cáncer. Los nuevos vasos sanguíneos formados "alimentan" los tumores en crecimiento con oxígeno y con nutrientes, lo cual permite que se agrande el tumor y que las células cancerosas invadan el tejido



alrededor, que se muevan en el cuerpo y formen nuevas colonias de células cancerosas, llamadas metástasis. (44)

El Everolimus es un potente inhibidor de la angiogénesis lo que hace que sea un producto excepcional para combatir el cáncer, pues impide o enlentece el crecimiento del cáncer al suprimir el suministro de sangre que necesita, mediante reducción de los niveles de determinados factores de crecimiento celular que participan en la formación de nuevos vasos sanguíneos, como el FCEV. (44) (45)

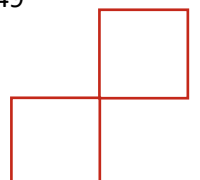
Una vez analizados los efectos secundarios de estos dos fármacos a nivel oral, podemos plantearnos cual es el papel del odontólogo frente a una paciente con alteraciones orales producidas por el proceso quimioterápico al que está sometida.

En líneas generales su actuación debe centrarse en:

-Detectar estas alteraciones orales (mucositis oral o estomatitis, infecciones, xerostomía, disgeusia, tendencia al sangrado y pigmentación de la mucosa) para poder intervenir a tiempo para aliviar los síntomas, contribuyendo de este modo a evitar la interrupción del tratamiento farmacológico y mejorando la calidad de vida de la mujer con cáncer de mama.

-Prevenir la aparición de la mucositis oral/estomatitis: efecto secundario costoso de la terapia del cáncer, ya que aumenta el tiempo de hospitalización y el coste de los medicamentos para el control de infecciones, hemorragias y desnutrición. Ocurre en forma más grave en pacientes tratados con Everolimus, incluyendo úlceras en la boca, siendo la reacción adversa notificada de forma más frecuente. (10) (18)

La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Dado que, no hay tratamiento eficaz, la prevención es la vía más eficiente para combatirla. La incidencia se incrementa por factores como el tabaquismo y el alcohol. Para la prevención de la mucositis oral se emplean fármacos como el 5-Fluorouracilo, cuya semidesintegración es de 5 a 20



minutos; de este modo se reduce la transferencia vascular de estos fármacos y tóxicos al epitelio oral que se está replicando. (6) (10)

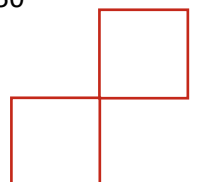
Por tanto, el manejo de la estomatitis puede incluir el uso profiláctico y/o terapéutico de tratamientos tópicos, tales como una solución oral de corticoides sin alcohol en forma de enjuague bucal. Sin embargo, se deben evitar los productos que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno y yodo. (18)

Si utiliza prótesis dentaria, es aconsejable usarla solo durante las comidas. Comentar con su Oncólogo en caso de dolor intenso que impide ingesta. (6) (13)

Previo al inicio del primer ciclo de quimioterapia se debería realizar una revisión de la cavidad oral y de las piezas dentales, para detectar posibles alteraciones y disminuir sus complicaciones durante el tratamiento. (13)

-Aplicar tratamientos en función de las alteraciones orales presentes en pacientes que presentan cáncer de mama, se recomienda una buena higiene bucal, utilizando un cepillo suave y enjuagues orales con colutorios (solución salina 0.9%, bicarbonato sódico, evitar colutorios con alcohol). Para aliviar el dolor, aplicar anestésicos tópicos como lidocaína viscosa, benzocaína, solución de difenhidramina, enjuagues con fármacos que revisten la mucosa, películas de cianoacrilato y soluciones antiácidas, dar vitamina E: 200-400mg/día, prescribir analgésicos orales (también mórficos). Se pueden prescribir también antiinflamatorios orales como el clobetasol en gel al 0,05% 2 v/día o dexametasona en solución oral 0.1 mg/ml 2 veces/día. La crioterapia podría ser beneficiosa: masticar hielo 5 minutos antes y durante, 40 minutos antes de la quimioterapia. La palifermina, o factor de crecimiento 1 del queratinocito, ha sido aprobado recientemente por la Food and Drug Administration para disminuir la prevalencia y duración de la mucositis oral severa. (10) (13)

-En pacientes que presentan infección, candidiasis oral (infección fúngica causada por el sobrecrecimiento de *Cándida Albicans*, ocasionalmente derivada de la aplicación de antibioticoterapia) habitualmente es recomendable hacer enjuagues con nistatina tópica, pero en este caso suele prescribirse fluconazol o clotrimazol por ser más efectivos en pacientes con neutropenia prolongada



(tales como pacientes que reciben quimioterapia). Es recomendable no utilizar bicarbonato ni clorhexidina por presentar interacción con los antifúngicos. La candidiasis puede causar sepsis por diseminación hematológica en el 85% de los pacientes oncológicos, con una mortalidad por infección sistémica de 2 a 3 veces mayor que otras infecciones.(10)

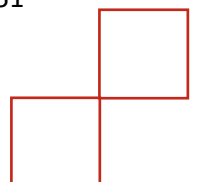
Los pacientes sometidos a quimioterapia, en la mayoría de los casos, están sometidos a tratamiento con glucocorticoides. Los corticosteroides tienen muchos usos en el tratamiento contra el cáncer pues son excelentes antiinflamatorios. (45)

Sin embargo, el uso a largo plazo de glucocorticoides puede conllevar la aparición de efectos secundarios importantes. Aplicados tópicamente, pueden provocar adelgazamiento de la piel, las inhalaciones orales pueden favorecer el crecimiento de hongos en la cavidad oral, incrementando la susceptibilidad a la candidiasis oral de ahí que se recomiende a los pacientes enjuagar la boca con cuidado después de cada dosis, eliminando excesos, por último, pueden producir una acusada neutropenia lo que hace que estos pacientes sean más propensos a sufrir infecciones. (46) (47)

-Mejorar ciertos hábitos higiénico alimentarios como hidratar los labios con aceite de oliva o cremas labiales. Evitar alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes, muy salados/condimentados, alimentos calientes, verduras crudas, frutas verdes, bebidas gaseosas y preferir una dieta líquida o semilíquida y aumentar el consumo de líquidos. Si el paciente tiene una ingesta escasa, valorar añadir alimentos proteicos, grasos e hidratos de carbono. (10)

-Asimismo, deben evaluarse las prótesis removibles y ajustarlas antes del inicio de la quimioterapia, para evitar traumas sobre la mucosa oral e invasión microbiana. En caso de riesgo de diseminación sistémica el tratamiento de elección será la Anfotericina B. (10)

-Para las lesiones orales por VHS, se recomienda el tratamiento con fármacos antivíricos como Aciclovir o Valaciclovir vía oral. Las lesiones orofaciales por VVZ se observan varias semanas después de la interrupción

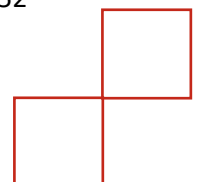


del tratamiento, con un periodo de riesgo elevado de 3 a 12 meses aproximadamente y los tratamientos de elección son: Aciclovir, Valaciclovir y Famciclovir. Las infecciones por virus no herpéticos se producen en pacientes con una inmunosupresión prolongada, siendo los agentes más frecuentes adenovirus y virus del papiloma humano, presentando lesiones orales de aspecto verrugoso e hiperqueratósicas. La cirugía láser y la crioterapia son efectivas en el tratamiento de éstas. (10)

El Aciclovir es prácticamente seguro, se puede administrar en pacientes con cáncer de mama y muy raramente (en una tasa inferior a 1/10.000) puede producir trastornos sanguíneos y del sistema linfático (anemia, leucopenia, trombocitopenia), no influyendo en las respuestas inmunitarias del individuo. (50)

-La xerostomía es una de las complicaciones que se producen por las Antraciclinas. Puede ser debida también por la acción de otros fármacos, que el paciente esté tomando, como los antihipertensivos, antidepresivos, tranquilizantes, antihistamínicos y los diuréticos. Para el tratamiento de la xerostomía hay que realizar un buen cuidado bucal, dar recomendaciones dietéticas, reforzar la hidratación de la boca, estimular la salivación con estimulantes tipo chicles o caramelos sin azúcar o con sialagogos como pilocarpina, sulfarlem, civemilina y betanecol, o si procede dar sustitutos artificiales de saliva como el agua termal. Evitar ambientes secos, mantener la higiene nasal con una limpieza regular con solución salina para facilitar la respiración nasal y limitar la sequedad de la boca. Lubricar los labios varias veces al día. (10) (11)

-La disgeusia, promueve la citotoxicidad directamente de las papilas, la restauración del gusto es bastante variable entre los pacientes, la percepción puede normalizarse gradualmente o permanecer permanente en casos de xerostomía severa. La prevención y el tratamiento de la disgeusia incluyen la una buena higiene oral, recomendaciones dietéticas, con atención a suplementos nutricionales, utilizar colutorios con agua bicarbonatada, aumentar las medidas generales para la xerostomía y utilizar el sulfato de zinc. (10)



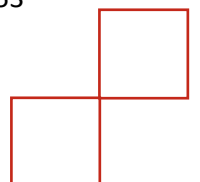
-La trombocitopenia causa la tendencia al sangrado de la boca y para parar esta alteración se pueden emplear vasoconstrictores como la epinefrina tópica, utilizar protectores tisulares mucoadherentes tipo Cianoacrilatos que sellan sitios sangrantes y por último fármacos favorecedores de la coagulación como trombina tópica o colágeno hemostático que organicen y establezcan los coágulos, constituyen el tratamiento de elección ante las hemorragias. (10) (11)

La realización de enjuagues con Peróxido de Hidrógeno rebajado al 3% puede ayudar a limpiar las heridas y eliminar los restos de sangre, pero debe tener cuidado de no perturbar los coágulos, pudiendo provocar nuevas hemorragias. (13)

En esta revisión sistemática, se han analizados correctamente todos los aspectos más relevantes del estudio y se han desarrollado todos los objetivos planteados en la introducción.

Un aspecto importante a señalar es que en los artículos estudiados no se mencionan como las alteraciones orales estudiadas podrían influir en una futura investigación.

En el futuro se podría investigar sobre el mecanismo específico de la producción de estas alteraciones orales debidas a las Antraciclinas y Everolimus para poder establecer una prevención y un tratamiento específico para que estas alteraciones no interfieran en el tiempo de curación del cáncer de mama.



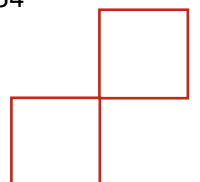
9. Conclusiones

De la siguiente revisión sistemática se puede concluir que las Antraciclina (fármaco quimioterápico), produce más alteraciones orales que el Everolimus (fármaco quimioterápico de terapia dirigida).

Por otro lado, y en función de los objetivos secundarios planteados, podemos establecer que.

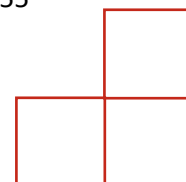
1. En el tratamiento quimioterápico con Antraciclina se producen mucositis oral/estomatitis, infecciones orales, disgeusia, tendencia al sangrado, xerostomía y pigmentación de la mucosa y con Everolimus, mucositis oral/estomatitis, infecciones orales, disgeusia y tendencia al sangrado.
2. En mujeres diagnosticadas de cáncer de mama metastásico, se producen más alteraciones orales con Everolimus respecto a las Antraciclina, mientras que, en el cáncer de mama no metastásico, se producen más alteraciones orales con el tratamiento quimioterápico Antraciclina que con el Everolimus.
3. El tratamiento quimioterápico con Everolimus produce alteraciones orales más graves (grado 3 y 4) respecto al tratamiento con Antraciclina (grados 1 y 2).

Por tanto, es importante el papel del odontólogo en la identificación de las alteraciones orales producidas por los tratamientos quimioterápicos en mujeres con cáncer de mama, siendo su misión prevenir, curar y mejorar su calidad de vida. Debería instruirse adecuadamente a los odontólogos en esta área de conocimiento y aumentar las líneas de investigación sobre los mecanismos de producción de estas alteraciones orales.

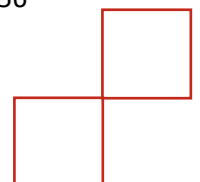


10. Bibliografía

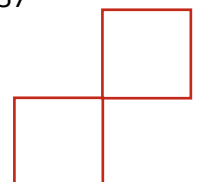
1. Mejía-Rojas ME., Contreras-Rengifo A., Hernández-Carrillo M. Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2020;40:349–61. Available from: doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4971>
2. Taichman LS., RDH, MS, MPH, PhD, Gomez G., et al. Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and Professional Practice. *The Journal of Dental Hygiene*. 2014 Apr;88(2):100–13.
3. Martín M., Herrero A., Echavarría I. El cáncer de mama. *ARBOR* [Internet]. 2015 May 1;191(773):a234. Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3004>
4. Willershhausen I., Schmidtman I., Azaripour A., Kledtke J., Willershhausen B., Hasenburg A. Association between breast cancer chemotherapy, oral health and chronic dental infections: a pilot study. *Odontology* [Internet]. 2019 Jul 12;107(3):401–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00411-z>
5. Cáncer de mama metastásico: Tipos de tratamiento [Internet]. *Cancer.Net*. 2020. p. 1–9. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama-metastásico/tipos-de-tratamiento>
6. Dra. Blasco A, Dra. Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos [Internet]. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. p. 1–52. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>
7. Dra. Guillén Ponce C., Dra. Molina Garrido MJ. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia [Internet]. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. p. 1–9. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=1>
8. Medicamentos de quimioterapia [Internet]. *Breastcancer.org*. 2021. p. 1–2. Available from: <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/quimioterapia/medicamentos>
9. Jardim LC., Flores PT., do Carmo dos Santos AM., Chiesa J., de Moraes CMB., Antoniazzi RP. Oral health-related quality of life in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2020 Jan 1;28(1):65–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04792-3>



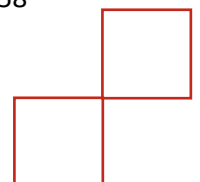
10. Morais AMD., Honda R., Lopes CPP., Conceição L., Felipe LCS., Milhomem C. Study of bucal manifestations of patients treated with chemotherapy. *Journal of Orofacial Investigation*. 2017;4(1):49–59.
11. de Bataille C., Castellan M., Massabeau C., Jouve E., Lacaze J-L., Sibaud V., et al. Oral mucosal changes induced by adjuvant endocrine therapies in breast cancer patients: clinical aspects and proposal for management. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2021 Nov 2;29:1719–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05797-z>
12. Sahni P., Punyani SR., Jain S., Nayak KC., Charan A., Karwasra K. Oral alterations and oral health-related quality of life assessment in patients undergoing chemotherapy at a tertiary care center. *Special Care Dentistry Association and Wiley Periodicals, Inc* [Internet]. 2020 Sep 1;40(5):450–6. Available from: DOI: 10.1111/scd.12499
13. Silvestre-Donat FJ., Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA*. 2008;24(1):111–21.
14. Saito H., Watanabe Y., Sato K., Ikawa H., Yoshida Y., Katakura A., et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2014 Oct 3;22(11):2935–40. Available from: DOI 10.1007/s00520-014-2282-
15. Alteraciones en el gusto [Internet]. Chemocare. Available from: <https://chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/alteraciones-en-el-gusto.aspx#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20son%20las%20alteraciones%20en,especialmente%20sensibles%20a%20la%20quimioterapia.>
16. Denda Y., Niikura N., Satoh-Kuriwada S., Yokoyama K., Terao M., Morioka T. Taste alterations in patients with breast cancer following chemotherapy: a cohort study. *Breast Cancer* [Internet]. 2020 Sep 1;27(5):954–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01089-w>
17. Resultados - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=everolim us>
18. FICHA TECNICA AFINITOR 10 MG COMPRIMIDOS [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/09538004/FT_09538004.html



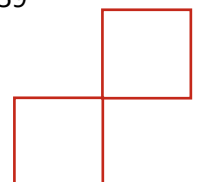
19. Resultados - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=antraciclina>
20. FICHA TECNICA DOXORUBICINA ACCORD 2 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73266/FT_73266.html
21. Matthew J Page, Joanne E McKenzie, Patrick M Bossuyt, Isabelle Boutron, Tammy C Hoffmann, Cynthia D Mulrow, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, BMJ. 2021 Mar. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
22. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8. CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. .
23. Monteiro AR, Garcia AR, Póvoa S, Soares RF, Macedo F, Pereira TC, et al. Acute toxicity and tolerability of anthracycline-based chemotherapy regimens in older versus younger patients with breast cancer: real-world data. Supportive Care in Cancer [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jun 14];29(5):2347–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05766-6>
24. de Lima MHA, Hajj GNM, de Lima VCC, Alves FA. Breast cancer patients have increased risk of developing mTOR inhibitor-associated stomatitis. Oral Diseases. 2018 Mar 1;24(1–2):207–9.
25. Ciccarese M, Fabi A, Moscetti L, Cazzaniga ME, Petrucelli L, Forcignanò R, et al. Dose intensity and efficacy of the combination of everolimus and exemestane (EVE/EXE) in a real-world population of hormone receptor-positive (ER+/PgR+), HER2-negative advanced breast cancer (ABC) patients: a multicenter Italian experience. Breast Cancer Research and Treatment. 2017 Jun 1;163(3):587–94.
26. Rašić A, Sofić A, Bešlija S, Rašić I, Hasanbegović B. Effects of adding taxane to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Medicinski Glasnik. 2019 Feb 1;16(1):77–82.
27. Bajpai J, Ramaswamy A, Gupta S, Ghosh J, Gulia S. Everolimus in heavily pretreated metastatic breast cancer: Is real world experience different? Indian Journal of Cancer [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 14];53(3):464–7. Available from: www.indianjcancer.com



28. Ciruelos E, Jerusalem G, Martin M, Tjan-Heijnen VCG, Neven P, Gavila J, et al. Everolimus plus exemestane in hormone-receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: incidence and time course of adverse events in the phase IIIb BALLEET population. *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 14];22(10):1857–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02327-5>
29. Vargo CA, Berger MJ, Phillips G, Mrozek E. Occurrence and characterization of everolimus adverse events during first and subsequent cycles in the treatment of metastatic breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2016 Jul 1;24(7):2913–8.
30. Lee JS, Yost SE, Blanchard S, Schmolze D, Yin HH, Pillai R, et al. Phase I clinical trial of the combination of eribulin and everolimus in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2019 Nov 8 [cited 2022 Jun 14];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1202-4>
31. Vidal GA, Chen M, Sheth S, Svahn T, Guardino E. Phase I Trial of Everolimus and Capecitabine in Metastatic HER2– Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jun 14];17(6):418–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2017.03.003>
32. Ballhausen A, Wheler JJ, Karp DD, Piha-Paul SA, Fu S, Pant S, et al. Phase I study of everolimus, letrozole, and trastuzumab in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer or other solid tumors. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jun 14];27(5):1247–55. Available from: AACRJournals.org
33. Karavasili V, Papadimitriou C, Gogas H, Kouvatseas G, Pentheroudakis G, Koutras A, et al. Original Study CrossMark Safety and Tolerability of Anthracycline-Containing Adjuvant Chemotherapy in Elderly High-Risk Breast Cancer Patients. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 14];16(4):291–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2015.12.001>
34. Generali D, Montemurro F, Bordonaro R, Mafodda A, Romito S, Michelotti A, et al. Everolimus Plus Exemestane in Advanced Breast Cancer: Safety Results of the BALLEET Study on Patients Previously Treated Without and with Chemotherapy in the Metastatic Setting. *The Oncologist* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jun 14];22(6):648–54. Available from: www.TheOncologist.com

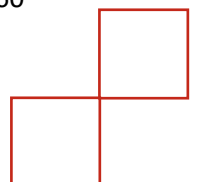


35. Acharya S, Pai KM, Bhat S, Mamatha B, Bejadi VM, Acharya S. Oral changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Indian Journal of Dental Research* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Jun 14];28(3):261–8. Available from: <http://www.ijdr.in>
36. Yang FO, Hsu NC, Moi SH, Lu YC, Hsieh CM, Chang KJ, et al. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy in early-stage breast cancer: a multicenter retrospective case–control study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jun 14];14(3):198–203. Available from: wileyonlinelibrary.com/journal/ajco
37. Li R, Tian F, Qi Y, Ma L, Zhou T, Li Y, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (registration number: ChiCTR1900023052). *Scientific Reports* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jun 14];9(18135):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54387-5>
38. Jehn CF, Hemmati P, Lehenbauer-Dehm S, Kümmel S, Flath B, Schmid P. Biweekly Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx) in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer: A Phase 2 Study. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Jun 14];16(6):514–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2016.06.001>
39. Yin-Che Lu, Fu Ou-Yang, Chia-Ming Hsieh, King-Jen Chang, Dar-Ren Chen, Chi-Wen Tu, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin as Adjuvant Therapy for Stage I-III Operable Breast Cancer. *in vivo*. 2016;30:159–64.
40. Alarcón Palacios M., Carlos Ojeda Gómez R., Lucy Ticse Huaricanha I., Cajachagua Hilario K. Artículo de Revisión / Review Article *Rev Estomatol Herediana*. Oct-Dic. 2015;25(4):304–12.
41. Efectos secundarios de la quimioterapia | Cancer.Net [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>
42. Cima AEMPS: Centro de Información de Medicamentos de AEMPS [Internet]. Madrid: AEMPS. 2007 [actualizado Marzo 2022; citado 1 Junio 2022]. FICHA TÉCNICA EVEROLIMUS ETHYPHARM 10 MG COMPRIMIDOS EFG; 19 páginas. [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83479/FT_83479.html





43. Resultados - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=everolim us>
44. Inhibidores de la angiogénesis - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/h oja-informativa-inhibidores-angiogenesis>
45. Prednisona [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/prednisona.aspx>
46. CORTICOIDES E INFECCIONES COMUNES [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/152782>
47. ¿Cómo prevenir candidiasis orofaríngea tras uso de corticoides? [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://clnicasancal.es/4266/prevenir-candidiasis-orofaringea-tras-uso-corticoides/>



11. Anexos

Anexo I

Tabla 1

Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	Pág. 2
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	Pág. 19
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión n.	Pág. 19
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y como se agruparon los estudios para la síntesis.	Pág. 20
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	Pág. 21
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	Pág. 21
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuantos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizaciones utilizadas en el proceso.	Pág. 22
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuantos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pág. 23

Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	Pág. 23
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	Pág. 23
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuantos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pág. 23
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	-
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir que estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	-
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	-
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	-
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	-
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta regresión).	-
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	-

Tabla 1 (Continuación)
Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describe los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	-
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describe los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	-
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describe los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	Pág. 23
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplieran con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	Pág. 24
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	Pág. 25
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	Pág. 40
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	Pág. 38
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	-
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	-
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	-
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	-
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	-
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	-

DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	Pág. 45
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	Pág. 45
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	Pág. 45
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	Pág. 53
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	-
	24b	Indique donde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	-
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	-
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	-
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	-
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique que elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y donde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	-



Cáncer de mama, alteraciones orales derivadas del tratamiento quimioterápico con Everolimus vs Antraciclinas. Revisión sistemática.

Alessandra Pierotti, Natividad Alcon Gargallo.

Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología.

Correspondencia:
Universidad Europea de Valencia
Paseo Alameda,7
46010 - Valencia, España

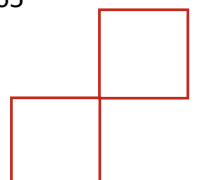
Introducción: El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta principalmente a las mujeres. La aparición de efectos secundarios debidos a los tratamientos con quimioterapia es muy frecuente, destacando, entre ellos, los ocasionados a nivel oral. Partiendo de estos antecedentes, el objetivo de este trabajo ha sido comparar las alteraciones orales debidas a la administración de dos tipos de estos fármacos: Antraciclinas y Everolimus.

Materiales y métodos: Se han analizado los resultados derivados de un conjunto de estudios llevados a cabo sobre mujeres adultas, con cáncer de mama, en tratamiento con Everolimus/Antraciclinas y con alteraciones orales producidas por ambos fármacos. Se excluyeron los estudios sobre cardiotoxicidad de Antraciclinas, toxicidades no orales de Antraciclinas y Everolimus, meta-Análisis, revisiones y revisiones sistemáticas. Siguiendo las directrices PRISMA, se ha realizado una búsqueda electrónica en las bases de datos Medline Complete y Scopus durante el mes de febrero 2022. En base a los objetivos y resultados descritos en los artículos seleccionados se ha comparado los efectos secundarios derivados de la administración de ambos fármacos: Everolimus y Antraciclinas.

Resultados: Los resultados indican que las mujeres en tratamiento con Everolimus han desarrollado menos alteraciones orales, pero más graves respecto a las tratadas con Antraciclinas.

Discusión: El tratamiento quimioterápico con Everolimus produce menos alteraciones orales respecto a las Antraciclinas, pero de mayor gravedad, disminuyendo en mayor medida la salud oral de la paciente y dificultando su curación. Hay que considerar las limitaciones de este trabajo; por ejemplo, solo un artículo manifiesta la aparición de pigmentación de las mucosas y xerostomía, en otros no se ha especificado el grado de alteración oral producida y en los que describían interrupciones del tratamiento por aparición de alteraciones orales, no se describieron los tipos.

Palabras Claves: *cáncer de mama, alteraciones orales, quimioterapia, Everolimus, Antraciclinas.*



Introducción

El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta principalmente a las mujeres posmenopáusicas con edad media de diagnóstico de 61 años. La Organización Mundial de la Salud considera el cáncer como la principal causa de muerte a nivel mundial, diagnosticándose 18 millones de casos nuevos cada año. (1)(2)(3) Debido a las mejoras en los tratamientos de quirúrgicos, radio/quimioterapia y/o terapia biológica dirigida, las tasas de supervivencia de las mujeres con cáncer de mama han aumentado en las últimas décadas con una tasa de supervivencia a los 5 años del 86-90%. En este sentido, las campañas preventivas han contribuido a su detección precoz y reducción de su mortalidad. (4)

Hoy en día el número de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que acuden a la consulta del dentista, aquejadas de alteraciones bucales (efectos secundarios del tratamiento de quimioterapia) ha aumentado considerablemente, de ahí que la prevención y el diagnóstico precoz de estas alteraciones sea cada vez más importante. (2)

El cáncer de mama puede presentar o no metástasis. El cáncer no metastásico, es posible controlarlo con diferentes tipos de tratamientos (terapia hormonal, quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia) siendo la quimioterapia uno de los más utilizados. (5) Esta última tiene escasa especificidad, afectando a células y tejidos no afectados por el cáncer. (6)

Entre los tipos de quimioterapia, podemos citar la quimioterapia adyuvante, administrada después de la cirugía para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer. (6) La quimioterapia también puede combinarse con terapia dirigida, bloqueando el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas y limitando el daño a las células sanas. (5)

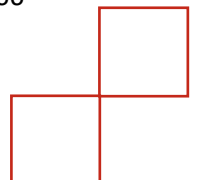
En el caso del cáncer de mama en etapa temprana, el tratamiento adyuvante reduce el riesgo de recurrencia, mientras que, en el cáncer de mama avanzado, reduce el tumor. (7) La quimioterapia conlleva efectos tóxicos o secundarios y entre estos, merece la pena destacar aquellos que impactan en el estado de salud bucodental. (7)(8)

Las lesiones en la cavidad bucal comprenden mucositis oral o estomatitis, infecciones orales, disgeusia, tendencia al sangrado (debido a la trombocitopenia), xerostomía, pigmentaciones de la mucosa. (9) Todos estos efectos pueden provocar una disminución de la calidad de vida oral y un abandono terapéutico, reduciendo las posibilidades de un tratamiento exitoso del cáncer de mama. (7)(10)(11)

Entre todos los fármacos utilizados en quimioterapia nos vamos a centrar en el tratamiento con Everolimus (fármaco quimioterápico de terapia dirigida) y Antraciclinas (fármaco quimioterápico), por ser muy utilizados y por producir una gran cantidad de alteraciones orales.

El Everolimus (RAD001), es un medicamento que se usa solo o junto a otros medicamentos en el cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, en combinación con Exemestano (inhibidor esteroideo de la aromatasas en terapia hormonal).(12) (13)

El Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR, serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad está desregulada en muchos cánceres.



Se une a la proteína FKBP-12, formando un complejo que inhibe mTOR 1, interfiriendo en la traducción y síntesis de las proteínas quinasa ribosomal S6 y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico, regulador de las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y el glucólisis. Además, reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibiendo los procesos angiogénicos del tumor. (13)

El Everolimus (RAD001), es un medicamento que se usa solo o junto a otros medicamentos en el cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, en combinación con Exemestano (inhibidor esteroideo de la aromatasa en terapia hormonal).(12) (13)

Las Antraciclinas son antibióticos citotóxicos derivados de una actinobacteria *Streptomyces*. Inhibe las polimerasas del ácido ribonucleico y ácido desoxirribonucleico (ADN), alterando el reconocimiento de bases y especificidad de las secuencias, produciendo inhibición de la topoisomerasa II. Todo esto produce roturas de las cadenas de la hélice del ADN, produciendo mutagénesis y aberraciones cromosómicas. Además, liberan radicales libres y alteran las membranas celulares. (14)(15) Están indicadas en cáncer de mama en estadios iniciales, en combinación con otros quimioterápicos y/o cirugía y en fases avanzadas como agente único o en terapia combinada. (15) Las más utilizadas son la Daunorrubicina, Doxorubicina y Epirubicina. (14)

Dada la importancia y gravedad de las alteraciones bucales producidas por este tipo de medicamento, se hace cada vez más evidente la necesidad de mejorar la concienciación de la comunidad oncológica (pacientes y allegados), sobre las alteraciones orales debidas a los tratamientos quimioterápicos, proporcionando los mejores cuidados de apoyo, de hecho, la educación de los pacientes para el cuidado bucal es primordial, debiendo aplicarse desde el principio del tratamiento, para de este modo intentar reducir su incidencia y gravedad. (10)

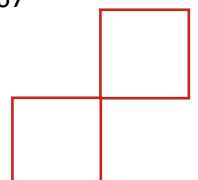
Ante esta situación, el objetivo general de esta revisión sistemática ha sido comparar las alteraciones orales que se producen en el tratamiento del cáncer de mama con quimioterapia y terapia dirigida (Antraciclinas y Everolimus). Los objetivos específicos han sido identificar los tipos de lesiones orales que se producen con estos tratamientos, comparar alteraciones bucales en cánceres de mama metastásico y no metastásico y establecer el mejor tratamiento en función de los efectos orales adversos producidos por los dos tipos de fármacos.

Materiales y métodos

Para plantear y planificar este trabajo, se han seguido las directrices PRISMA para Revisiones Sistemáticas y de Meta-Análisis. (16)

-Criterios de elegibilidad

El trabajo se ha centrado en la siguiente pregunta PICO: “¿Los efectos orales que se producen en el tratamiento del cáncer de mama con terapia dirigida con Everolimus son mayores respecto al tratamiento de quimioterapia con Antraciclinas?”.



Se incluyeron en la revisión estudios sobre mujeres adultas, con cáncer de mama, en tratamiento con Everolimus, en tratamiento con Antraciclina, con alteraciones orales producidas con Everolimus y con Antraciclina. Se excluyeron todos los estudios que no cumplieran los criterios de inclusión y artículos sobre cardiotoxicidad de las Antraciclina, toxicidades no orales debidos a los fármacos quimioterápicos, meta-Análisis, revisiones y revisiones sistemáticas.

-Fuente de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de Medline Complete y Scopus en febrero 2022. En la base de datos Medline Complete se utilizaron varias combinaciones de palabras claves junto con el operador booleano "AND": "Anthracyclines" AND "toxicity" AND "breast cancer", "everolimus" AND "oral" AND "effects", "Chemotherapy" AND "oral" AND "effects", "Everolimus" AND "adverse" AND "events" AND "breast cancer", "Chemotherapy" AND "oral" and "changes" AND "breast cancer". En la base de datos Scopus, se utilizaron varias combinaciones de palabras claves junto con el operador booleano "AND": "Anthracyclines" AND "toxicity" AND "breast" AND "cancer", "Everolimus" AND "oral" AND "effects", "Chemotherapy" AND "oral" AND "changes" AND "breast cancer".

La búsqueda se limitó a publicaciones académicas publicadas desde el 2016 hasta el 2022, a artículos en español e inglés y a mujeres.

-Proceso de selección de los estudios

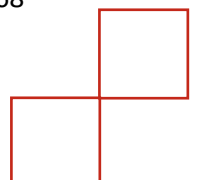
Los artículos se examinaron por 2 revisores principales, individualmente. Después de la exclusión de los artículos duplicados y según el título, la mayor parte de los estudios fue revisado por el resumen, para su inclusión en la revisión, basado en los criterios de exclusión. Después, se eliminaron de la búsqueda los artículos de los que no se disponía el texto completo y los que tenía una muestra muy pequeña. Al final, se aplicaron los criterios de elegibilidad para identificar los artículos finales que se han utilizado en esta revisión sistemática. Se evaluaron todas las referencias de los artículos incluidos.

-Extracción de los datos

Se han analizados en la **tabla 1**, las variables imprescindibles para los resultados de los estudios reflejados en cada artículo : número y edad de la muestra, tipo de cáncer de mama, tipo de fármaco utilizado y dosis y duración del tratamiento, tipos de alteraciones orales producidas en función del tipo de fármaco empleado en la quimioterapia, tipo de alteración que ha causado la interrupción del tratamiento quimioterápico y grados de las alteraciones orales, con el fin de analizar los resultados.

Resultados

Se encontraron un total de 948 registros, de estos se eliminaron 239 duplicados, 685 artículos se excluyeron según del título y resumen. De los 24 artículos seleccionados de texto completo, 6 fueron excluidos por no tener acceso a ellos. De estos, se excluyó un artículo por incluir muestra muy pequeña. Al final, se incluyeron 17 artículos. La **figura 1** muestra el diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda de los artículos según las guías PRISMA. (16)



Para esta revisión sistemática, se ha utilizado la guía CASPe para evaluar la calidad metodológica de los artículos (17) y la herramienta Cochrane para calcular el riesgo de sesgo. (18)

Analizando la **tabla 2**, se puede comparar las alteraciones orales causadas por los dos tipos de fármacos. De los artículos seleccionados se desprende que las Antraciclina pueden producir más alteraciones orales que el tratamiento con Everolimus. En los artículos en los que se analizan las alteraciones orales debidas al tratamiento con Everolimus, no se ha descrito la presencia de pigmentaciones de mucosas ni xerostomía, que, por el contrario, si están presentes en el tratamiento con Antraciclina.

La alteración oral más frecuente debida a ambos tratamientos indistintamente es la mucositis oral, llamada también estomatitis, presente en todos los estudios (100%), con menor incidencia se encuentran tendencia al sangrado (47,05%), infecciones orales (29,4%) y por último disgeusia (17,6%). Las alteraciones orales menos frecuentes son pigmentación de mucosa y xerostomía presentes solo en el tratamiento con Antraciclina en 5,88%.

La **tabla 3** muestra los diferentes tipos de alteraciones orales causadas por Antraciclina y Everolimus en función de la extensión del cáncer (metastásico o no metastásico). De la tabla se desprende que las mujeres con cáncer de mama metastásico en tratamiento con Everolimus, desarrollan más alteraciones orales respecto al tratamiento con Antraciclina y que, al contrario, las mujeres con cáncer de mama no metastásico en tratamiento con Antraciclina, desarrollan más alteraciones orales respecto al tratamiento con Everolimus.

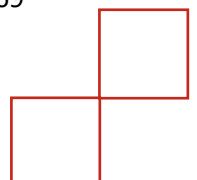
Además, la alteración oral más frecuente en mujeres con cáncer de mama metastásico en tratamiento con Everolimus, es la estomatitis o mucositis oral. Esta es también, la más frecuente en el tratamiento con Antraciclina en mujeres con cáncer de mama no metastásico.

El mejor tratamiento para el cáncer de mama, se puede establecer analizando los grados de las diferentes alteraciones orales producidas por Antraciclina y Everolimus (**tabla 4**). Las Antraciclina producen más alteraciones orales respecto al Everolimus de grados más leves (grado 0-1-2) y de curación más fácil, mientras que el Everolimus produce menos alteraciones orales más graves (grado 3-4) y de curación más difícil.

Por tanto, parece que el mejor tratamiento es la quimioterapia (Antraciclina), en función de la gravedad y cantidad de alteraciones orales producidas.

Discusión:

Una vez sintetizados los resultados obtenidos, parece que las Antraciclina pueden producir más alteraciones orales que el Everolimus, este no produce ni pigmentaciones de mucosas ni xerostomía. Esta diferencia probablemente sea por su mecanismo de actuación. Las Antraciclina son antibióticos y su efecto anticancerígeno se debe a su citotoxicidad, actuando sobre las células en crecimiento, como células cancerosas y algunas sanas como las células de la sangre, boca, sistema digestivo y folículos pilosos, produciendo efectos secundarios. (19)



La presencia de pigmentaciones de las mucosas y xerostomía se describe solo en el estudio de Acharya S et al (20) basado en el tratamiento con Antraciclina, este puede ser una limitación a la hora de comparar las alteraciones orales en los dos tipos de fármacos.

El mecanismo de actuación de Everolimus se basa en la inhibición selectiva de mTOR y interfiere en la traducción y síntesis de proteínas que regulan el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Es por tanto un inhibidor del crecimiento y proliferación de las células tumorales, endoteliales, fibroblastos y además disminuye la respuesta inmunitaria del cuerpo. (13) (12)

En el estudio de Ruoyang Li y cols (21) no se ha descrito el grado de mucositis oral/estomatitis y infecciones, como ocurre en el estudio de Acharya S y cols (20) donde no se describe el grado de disgeusia, xerostomía y pigmentaciones de la mucosa. Esto es una limitación a la hora de calcular la gravedad de las alteraciones orales debidas a Antraciclina. Algo parecido ocurre en el estudio de De Lima MHA y cols (22) donde no se describe el grado de mucositis oral o estomatitis generada por el tratamiento con Everolimus.

Las alteraciones orales producidas por la quimioterapia con Antraciclina y Everolimus, son tan importantes que en la mayoría de los estudios se han descrito interrupciones o reducciones de la dosis del tratamiento, modificada con la aparición de la mucositis oral de grado 3-4 y de trombocitopenia, en menor medida. En los estudios de Yin-Che Lu y cols. (36), Yang F y cols. (34), Acharya S y cols. (20) y Rašić A y cols. (25) no se describieron interrupciones o retrasos de los tratamientos con Antraciclina mientras que en los estudios de Karavasilis V et al. (32) y Ruoyang Li y cols (21) se describe la necesidad de reducir la dosis de fármaco en tratamiento con Everolimus. Esto apoyaría la idea que las Antraciclina son menos perjudiciales para la cavidad oral.

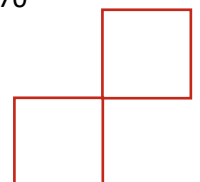
Las Antraciclina para el tratamiento del cáncer de mama no metastásico producen más alteraciones respecto a el cáncer de mama metastásico, mientras que el Everolimus para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, produce más alteraciones orales respecto a el cáncer de mama no metastásico.

Esta gran cantidad de alteraciones orales producidas con el Everolimus en el cáncer de mama metastásico, puede ser debida por su actividad antiangiogénica.

El Everolimus es un inhibidor de la angiogénesis, impide o ralentiza el crecimiento del cáncer al suprimir el suministro de sangre, reduciendo los factores de crecimiento celular en la formación de nuevos vasos sanguíneos factor de crecimiento endotelial vascular. (37) (38)

Ante esta situación, interviene el papel del odontólogo al detectar alteraciones orales para aliviar los síntomas y evitar la interrupción del tratamiento farmacológico, mejorando así la calidad de vida de la mujer con cáncer de mama.

La mucositis aumenta el tiempo de hospitalización y el coste de los medicamentos para las infecciones, hemorragias y desnutrición y por eso, la prevención es la vía más eficiente para evitarla y para ello se puede emplear 5-Fluorouracilo y se recomienda una buena higiene bucal con cepillo suave y enjuagues bucales con colutorios sin alcohol. (8) (9)



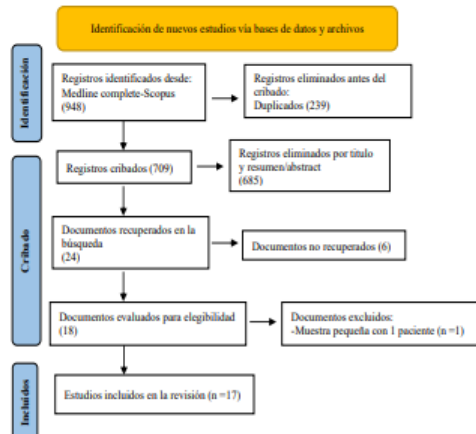


Figura 1: Diagrama de flujo según las directrices PRISMA.

Antraciclinas	Everolimus
Mucositis oral/estomatitis (100%) Infecciones (37,5%) Trombocitopenia (37,5%) Disgeusia (25%) Pigmentación de la mucosa (12,5%) Xerostomia (12,5%)	Mucositis oral/estomatitis (100%) Infecciones (55,5%) Trombocitopenia (22,2%) Disgeusia (11,1%)

Tabla 2: Comparación de las alteraciones orales producidas por Antraciclinas y Everolimus (Tabla de elaboración propia).

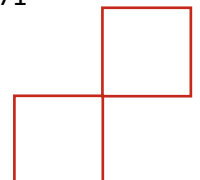
NP: No Presente

Alteraciones orales	Antraciclinas	Everolimus
Mucositis oral /estomatitis	Gr 0-1-2 (87,5%) Gr NP (1)	Gr 3-4 (55,5%) Gr NP (1)
Infecciones	Gr 0-1-2 (66,6%) Gr NP (1)	Gr 3-4 (100%)
Disgeusia	Gr 1 (50%) Gr NP (1)	Gr 3-4 (100%)
Tendencia al sangrado	Gr 0-1-2 (100%)	Gr 3-4> Gr 0-1-2 (80%)
Xerostomia	Gr NP (1)	NP
Pigmentación de la mucosa	Gr NP (1)	NP

Tabla 4: Grados de las alteraciones orales producidas por Antraciclinas y Everolimus (Tabla de elaboración propia).

Tipo de cancer	Antraciclinas	Everolimus
Cáncer de mama metastásico	- Estomatitis/mucositis oral - Infecciones orales	- Estomatitis/mucositis oral - Disgeusia - Infecciones - Trombocitopenia
Cáncer de mama no metastásico	- Mucositis oral /estomatitis - Trombocitopenia - Infecciones - Pigmentación de la mucosa - Disgeusia - Xerostomia	- Estomatitis/mucositis oral

Tabla 3: Alteraciones orales producidas por Antraciclinas y Everolimus en función del tipo de cáncer (Tabla de elaboración propia).



Autor/es (año)	Muestra (numero)	Edad (rango)	Tipo de cáncer	Metas físico/no metas físico	Tipo/s de fármaco/s	Dosis y duración del tratamiento	Cambios en el tratamiento por toxicidad oral	Alteraciones orales						
								Estomatitis	Infecciones orales	Disgeusia	Trombocitopenia	Pigmentación de la mucosa	Xerostomía	
Monteiro AR et al. (2021) (23)	559	53 a (22-79) G1: < 65 a (450 p) G2: ≥ 65 a (109 p)	RH +HER2-;291 (G1: 239 p, G2: 52 p) RH + HER2+;108 (G1: 93 p, G2: 15 p) RH-HER2+;57 (G1: 42 p, G2: 15 p) RH-HER2-;103 (G1: 76 p, G2: 27 p)	No Mt	AC (33,3%) EC (10,5%) FEC (56,2%)	F (500 mg/m ²), E (100 mg/m ²), C (500 mg/m ²) 3c /21d; D (60 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) 4 c/21d; E (90 mg/m ²) + C (600 mg/m ²) 3-4 c/21d	Retrasado ≥1 c de QT 69p (G1: 42 p, G2: 27 p) Terminación temprana: 20 (G1: 7 p, G2: 13 p) Infecciones orales (5,2%): Estomatitis (0,7%)	Gr 0-1-2= G1:441 p G2: 100 p Gr 3-4= G1:9 p G2: 9 p	Gr 0-1-2: G1:443 p G2: 102 p Gr 3-4: G1:7 p G2:7 p	NP	NP	NP	NP	NP
de Lima MHA et al. (2017) (22)	115: 87 M; 68 CM: 59,2%	57 (44-70)	RH-HER2-	No Mt	EVE+ EXE	EVE (10mg poqd) EXE (25mg poqd) 28.7-17.5 d	Reducción dosis: Estomatitis: 21 (58.3%) Eve 10mg/d a 5mg/d	EVE (10mg) 36 p; 32 M (26 CM)	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Ciccarese M et al. (2017) (24)	163	63 (39-83)	RH +HER2-	Mt	EVE/EXE	G.A: (84 p): 10 mg/10 mg-int.-10 mg. DD 9,6mg G.B: (54 p) 10 mg-int-5mg, 5mg -int-5 mg. DD 6,4mg G.C: (25 p) 10mg-int 5mg-int después de 60d DD 7,6mg	Interrupción/discontinuación Estomatitis (Gr 2-3)	57.7% (Gr 3-4:11.0%)	16.0% (Gr 3-4: 3.1%)	17.8 % Gr 3 4:0.6%	22.1 % (Gr 3-4: 4.3%)	NP	NP	
Rasić A et al. (2019) (25)	100 M GA (50 p) GB (50 p)	NE	CDI: 78 p Estadio IIIA: GA: 67%, GB: 72% Estadio IIB: 14 p Estadio IIIB:7 p Grado 2: 61 p	No Mt	AC+TX AC	G.A:4-6 c QT NA con TX G.B:4-6 c QT NA AC.	NE	Gr1: AC 3p AC+TX 3 p Gr2: AC: 7p AC+TX: 8 p	NP	Gr1: AC 17p AC+TX 19 p	NP	NP	NP	NP
Bajpai J et al. (2017) (26)	41	54 a (31-67)	Her2+: 2 p (5%) Her2-: 39 p (95%) RP+: 31 p RP -: 10 p	Mt	EVE+ TE	EVE: 21 p (51%): 10 mg/d: 16 (39%), 5 mg/d 4 (10%), 10 mg/5 mg/d x 2 sem.	Modificación de la dosis: 13 p Mucositis Gr 3-4: 3 p	Gr 1-2: 10 p (24%) Gr 3-4: 8 p (19%)	Gr: 9 p (21%) Gr 3-4: 6 p (14%)	NP	Gr: 4 p (9.7%) Gr 3-4: 1 p (2%)	NP	NP	
Ciruelos E et al. (2020) (27)	2131	-1570 <70 a -563 ≥70 a 63 a (28-90 a)	RH + HER2-	LA/Mt	EVE+E XE	24% EXE 42% FL 39% 3/+ líneas QT Ts (4.6 m) Tdt (3.7 m)	Reducción: 30% EVE: 14% y EXE 1% Interrupción: 56% EVE y 19% EXE En primeros 3 meses: Estomatitis (Gr 3-4: 1%)	Gr:1159 Gr 3-4: 202p 3m (50% y 8%) 6m (5% y 1%) 12 m (1% y 0%).	NP	NP	NP	NP	NP	

Vargo CA et al. (2016) (28)	46 M	60 a (41-89)	RH + CMA	Mt	EVE+E XE	EVE -10 mg/d; d. inic. 40p -7.5 mg/d; 1 p -5 mg/d 1c=28d	Reduccion dosis en 1 c/interruccion 14d 21 p, 3p int, 16 p reduccion dosis 2 p: reinicio dosis inicial Estomatitis (57,1%)	Gr 3-4: 12 en 1 c 2 c siguientes Tot: 14	NP	NP	Gr 3-4: 1 0 en c siguientes Tot: 1	NP	NP
Lee JS et al. (2019) (29)	27	55 a (36-76)	CMTN	Mt	EVE + ERI	G.A1 (EVE 5 mg/d; ERI 1.4 mg/m2 D 1-8 cada 3sem) G.A2 (EVE 7.5 mg/d; ERI 1.4 mg/m2 D 1-8 cada 3sem) G.B1 (EVE 5 mg/d; ERI 1.1 mg/m2 D 1-8 cada 3sem)	Modificacion/ suspension: 68% (17/25) 56% (14/25) EVE 60% (15/25) ERI 26/27p Gr ≥ 2, 16/27p Gr 3-4 9/27 p (33%) mucositis (3) Gr 3	G.A1: 1p- Gr 3; 1p- menos del 75% EVE por Gr 2 G.A2: 1p-Gr 3 G.B1: 1p-Gr 3; 1p-no 75% EVE Gr 2	NP	NP	NP	NP	NP
Vidal GA et al. (2017) (30)	18	58 a (33-75)	RE+: 11 p RE+/RP-: 7 p RE-/RP-: 1 p HER2+: 0 p	Mt	EVE + CAP	CAP (825 mg/m2 2v/d x 2 sem) + EVE (2.5 mg d. alt. 2,5mg/d, 5mg/d x 21 d/ 7,5mg/d, 10mg/d)	El periodo limitante de dosis (21d) retraso de > 2 s. Modificacion x trombocitopenia	Gr: 7 p (39%) in mas de 20% Gr 3: 0 p (0%) Gr 4: 1 p (6%)	NP	NP	Gr: 9 p Gr 3: 1 Gr 4: 1	NP	NP
Ballhausen A et al. (2021) (31)	32 31,97%M CM (26, 81%)	55.5 a (31-78 a)	HER2 +	Mt	EVE, LEZ, TRZ	EVE(2,5mg-10mg/d): 4 p LEZ:11 p (2,5mg/d) TRZ: 25 p (4-8mg/kg, 2 6mg/kg, c de 21d)	Reduccion 4(13%) EVE Mucositis Gr 3 (1)	Gr 1-2: 15 p Gr 3: 2 p Gr 4:0 p	NP	NP	Gr 1: 4 p Gr 2: 2 p Gr 3-4: 2 p	NP	NP
Karavasilis V et al. (2016) (32)	2640	2187p <65 a 453p >65 a	RE/RP -: 499 p <65 a 106 p >65 a RE/RP +: 1685 p<65 a 346 p>65 a	No Mt	AC + QA	E1: E (110 mg/m2), C 840 mg/m2, MTRT 57 mg/m2, F 840 mg/m2) con/sin PCT (250 mg/m2) E2: E + PCT (83 mg/m2 y 187mg/m2) + C E3: E, C + PCT vs E, C, + PCT (80mg/m2) DCT (35 mg/m2)	Discontinuation 69 (2.6%)	Gr 0, 1/2: <65 a: 2148 p >65 a: 438 p Gr 3/4: p <65 a: 26 p >65 a: 12 p	NP	NP	Gr 0-1-2: <65 a: 2168 p >65 a: 436 p Gr 3-4: <65 a: 6 p >65 a: 14 p	NP	NP
Generali D et al. (2017) (33)	1151	64 a (33-85 a) 817 p < 70 a 334 p > 70 a	RE +	Mt: 967 LA: 184	EVE+E XE	EXE: 292 p x 139.5d EVE: -5 mg: 330 p x 99.8 d -10mg: 1.1249 x 113.7 d	Interruccion permanente 11,8% Estomatitis Gr 3-4 (2,8 %)	Gr 1: 158 p Gr 2: 133 p Gr 3: 77 p Gr 4: 2 p 83,9% EVE 29,1% EXE	NP	NP	NP	NP	NP
Acharya S et al (2017) (20)	52 M	46,7 (27-66)	NE	No Mt	C+ D	C (600mg/m2) D (60mg/m2) Cada 3sem (4c.12sem)	NE	Gr 0: 26 p Gr1-2: 22 p Gr 3: 4 p Gr 4: 0 p	NP	NP	NP	26 (50%)	23 fs(0,34ml/ min)

Yang F et al (2017) (34)	102 M	PLD: 49,5 a (30-72) E:49 a (27- 76)	HER2- /HER2+ (50 y 52) RE + (65: PLD, 73: E) RE- (37: PLD, 48: E) PR +(69p PLD, 54p E) PR- (33: PLD, 48: E)	No Mt	PLD + E	PLD + E por 71,1 m (0,5-160,9 d)	NE	-PL= Gr 1-2: 24 p y Gr 3-4: 0 p -E= Gr 1-2: 18 p y Gr 3-4: 1 p 5 a (81,3%) PLD	NP	NP	PLD: Gr 1-2: 8 Gr 3-4: 0 E: Gr 1-2: 9 Gr 3-4: 1	NP	NP
Ruoyang Li et al. (2019) (21)	112	47 a (25-69)	Luminal A: 9 p Luminal B (HER2-): 44 p Luminal B (HER2+): 20 p HER2 +: 23 p Basal: 16 p	No Mt	PLD + C + DCT	PLD: 4c (40mg/m2) + C (600mg/m2) DCT: 4c (85mg/m2) 1- 21d	Reducciones/retiro del tratamiento: 15 p	Gr: 44 p	8 p	NP	NP	NP	NP
Christian F. Jehn et al. (2016)(35)	25	61.1 a (37,8-72,9)	RE +: 13 p, RE-: 10 p	Mt	PLD	PLD (Caelyx:25 mg/m2) 2sem hasta 12c	Reducción de dosis 25%: Trombocitopenia: Gr 3-4	Gr 1: 8.0 % Gr 2: 4.0%	Gr 1: 12% Gr 3: 8.0%	NP	NP	NP	NP
YIN-CHE LU et al. (2016) (36)	180 M	50 a (28-76)	RE:(+): 105 p y (-):72 p RP: (+) 109 p y (-):68 p HER2 -61 p, HER2 +: 40p	No Mt	C + PLD + F	C (600mg/m2) + PLD (25-35 mg/m2) en 57 p + F (600 mg/m2) en 112 p.	NE	Gr 1: 17 p Gr 2: 31 p Gr 3: 1 p	NP	NP	Gr 1: 14p	NP	NP

a: años, AC: Antraciclina, c: ciclos, C: Ciclofosfamida, CAP: Capecitabina, CDE: Cáncer Ductal Invasivo, CM: Cáncer de Mama, CMA: Cáncer de Mama Avanzado, CMTN: Cáncer de Mama Triple Negativo, d: día, D: Doxorubicina, DCT: Docetaxel, DD: Dosis Diaria, E: Epirubicina, EC: Epirubicina+Ciclofosfamida, ERI: Eribulin, EVE: Everolimus, EXE: Exemestane, F: Fluorouracilo, FEC: Fluorouracilo+Epirubicina+Ciclofosfamida, FL: Fulvestrant, fs: flujo salival, G: Grupo, Gr: Grado, HER2: Human Epidermal growth factor 2 (Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2), int: interrupción, LA: Localmente Avanzado, LEZ: Letrozol, M: Mujeres, m: meses, Mt: Metastásico, Mtd: Metástasis a distancia, MTRT: Metotrexato, NE: No Especificado, NP: No Presente, p: paciente/es, PCT: Paclitaxel, PLD: Doxorubicina Liposomal Pegilada, poqd: por vía oral cada día, QA: Quimioterapia Adyuvante, QT NA: Quimioterapia Neo-Adyuvante, QT: Quimioterapia, RE: Receptor de Estrógeno, RH: Receptor Hormonal, RP: Receptor de Progesterona, sem: semana, TE: Terapia Endocrina T.int: Tiempo de interrupción, Tdt: Tiempo de duración del tratamiento, TRZ: Trastuzumab, Ts: Tiempo de seguimiento, TX: Taxano.

Tabla 1: Características específicas de los estudios incluidos según las alteraciones orales relacionadas con los fármacos utilizados para tratar el cáncer de mama (tabla de elaboración propia).

Para el dolor se puede aplicar anestésicos tópicos y hacer enjuagues con fármacos que revisten la mucosa, películas de cianoacrilato, soluciones antiácidas, vitamina E y analgésicos orales. Se pueden prescribir también los antiinflamatorios orales sin alcohol en solución oral y la crioterapia podría ser beneficiosa (masticar hielo 5 minutos antes y durante la quimioterapia o 40 minutos antes). La palifermina o Factor de crecimiento 1 del queratinocito, ha sido aprobada recientemente por la Food and Drug Administration para disminuir la prevalencia y duración de la mucositis oral severa. (9) (39)

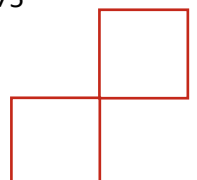
En pacientes con infección y candidiasis oral, el tratamiento más efectivo es el fluconazol o clotrimazol, evitándose bicarbonato y clorhexidina por la interacción con estos fármacos. (9) Los glucocorticoides son excelentes antiinflamatorios, pero, el uso a largo plazo, puede predisponer al paciente a infecciones y se recomienda enjuagar la boca después de cada dosis, es importante también hidratar labios y preferir una dieta líquida o semilíquida. (9) (40) (41) Para las lesiones orales por VHS, se recomienda el tratamiento con Aciclovir o Valaciclovir vía oral, añadiendo el Famciclovir en lesiones por VVZ. Las infecciones por adenovirus y VPH se pueden eliminar con cirugía láser y la crioterapia. (9) El tratamiento de la xerostomía suele constar de un buen cuidado bucal, recomendaciones dietéticas, hidratación de la boca, estimulación de la salivación con chicles, caramelos sin azúcar, sialogogos, sulfarlem, civemilina y betanecol o sustitutos artificiales de saliva. (9) La disgeusia puede normalizarse o permanecer en casos de xerostomía severa y su prevención y tratamiento incluye una buena higiene oral, recomendaciones dietéticas, suplementos nutricionales, colutorios con agua bicarbonatada, medidas generales de la xerostomía y sulfato de zinc. (9) Para la tendencia al sangrado, causada por la trombocitopenia, se pueden emplear vasoconstrictores como epinefrina tópica, protectores tisulares mucoadherentes como el cianoacrilato, sellando sitios sangrantes y fármacos que organicen y estabilicen los coágulos como trombina tópica y colágeno hemostático. (9) (10) Los enjuagues con Peróxido de Hidrógeno al 3%, puede ayudar a limpiar las heridas de los restos de sangre, aunque pueden perturbar los coágulos, provocando hemorragias. (39)

Tras el análisis realizado se puede concluir que en general las Antraciclinas producen más alteraciones orales con respecto al Everolimus, aunque el tratamiento con Everolimus produce alteraciones más graves (grados 3 y 4) respecto al tratamiento con Antraciclinas (grados 1 y 2).

Por todo lo expuesto cabe indicar que sería recomendable aumentar el grado de instrucciones de los odontólogos en esta área de conocimiento y aumentar las líneas de investigación sobre los mecanismos de producción de estas alteraciones orales.

Bibliografía

1. Mejía-Rojas ME., Contreras-Rengifo A., Hernández-Carrillo M. Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2020; 40:349-61. Available from: doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4971>
2. Taichman LS., RDH, MS, MPH, PhD, Gomez G., et al. Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and Professional Practice. *The Journal of Dental Hygiene*. 2014 Apr;88(2):100-13.
3. Martín M., Herrero A., Echavarría I. El cáncer de mama. *ARBOR* [Internet]. 2015 May 1;191(773): a234. Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3004>
4. Willershausen I., Schmidtman I., Azaripour A., Kledtke J., Willershausen B., Hasenburg A. Association between breast cancer chemotherapy, oral health and chronic dental infections: a pilot study. *Odontology* [Internet]. 2019 Jul 12;107(3):401-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00411-z>
5. Cáncer de mama metastásico: Tipos de tratamiento [Internet]. *Cancer.Net*. 2020. p. 1-9. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama-metastásico/tipos-de-tratamiento>
6. Dra. Guillén Ponce C., Dra. Molina Garrido MJ. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia [Internet]. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. p. 1-9. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=1>
7. Jardim LC., Flores PT., do Carmo dos Santos AM., Chiesa J., de Moraes CMB., Antoniazzi RP. Oral health-related quality of life in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2020 Jan 1;28(1):65-71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04792-3>
8. Dra. Blasco A., Dra. Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos [Internet]. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. p. 1-52. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>



9. Morais AMD, Honda R., Lopes CPP., Conceição L., Felipe LCS., Milhomem C. Study of buccal manifestations of patients treated with chemotherapy. *Journal of Orofacial Investigation*. 2017;4(1):49-59.
10. de Batallón C., Castellán M., Massabeau C., Jouve E., Lacaze J-L., Sibaud V., et al. Oral mucosal changes induced by adjuvant endocrine therapies in breast cancer patients: clinical aspects and proposal for management. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2021 Nov 2; 29:1719-22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05797-z>
11. Sahni P., Panyani SR., Jain S., Nayak KC., Charan A., Karwara K. Oral alterations and oral health-related quality of life assessment in patients undergoing chemotherapy at a tertiary care center. *Special Care Dentistry Association and Wiley Periodicals, Inc* [Internet]. 2020 Sep 1;40(5):450-6. Available from: DOI: 10.1111/scd.12499
12. Resultados - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?keyword=everolimus>
13. FICHA TECNICA AFINITOR 10 MG COMPRIMIDOS [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/6/09538004/FT_09538004.html
14. Resultados - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?keyword=antraciclina>
15. FICHA TECNICA DOXORUBICINA ACCORD 2 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/6/73266/FT_73266.html
16. Matthew J Page, Joanne E McKenzie, Patrick M Bosoyt, Isabelle Boutron, Tammy C Hoffmann, Cynthia D Malrow, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372. *BMJ*. 2021 Mar. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
17. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarle a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8. CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica.
18. Alarcón Palacios M., Carlos Ojeda Gómez R., Lucy Tixse Huaricanha L., Cajachagua Hilario K. Artículo de Revisión / Review Article Rev Estomatol Hereditaria. *Ost-Dic*. 2015;25(4):304-12.
19. Efectos secundarios de la quimioterapia | Cancer.Net [Internet]. [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://www.cancer.net/es/deplazarse-pos-aterc%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>
20. Acharya S, Pai KM, Bhat S, Manatha B, Bejani VM, Acharya S. Oral changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Indian Journal of Dental Research* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Jun 14];28(3):261-8. Available from: <http://www.ijdr.in>
21. Li R, Tian F, Qi Y, Ma L, Zhou T, Li Y, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (registration number: ChiCTR1900023052). *Scientific Reports* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jun 14];9(18135):1-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54387-5>
22. de Lima MHA, Hajj GNM, de Lima VCC, Alves FA. Breast cancer patients have increased risk of developing mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Diseases*. 2018 Mar 1;24(1-2):207-9.
23. Monteiro AR, Garcia AR, Póvoa S, Soares RF, Macedo F, Pereira TC, et al. Acute toxicity and tolerability of anthracycline-based chemotherapy regimens in older versus younger patients with breast cancer: real-world data. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jun 14];29(5):2347-53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05766-6>
24. Ciccarese M, Fabi A, Moschetti L, Cazzaniga ME, Petracelli L, Forcignani R, et al. Dose intensity and efficacy of the combination of everolimus and exemestane (EVE/EXE) in a real-world population of hormone receptor-positive (ER+/PgR+), HER2-negative advanced breast cancer (ABC) patients: a multicenter Italian experience. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017 Jun 1;163(3):587-94.
25. Raić A, Sofić A, Bešlija S, Raić I, Hasanbegović B. Effects of adding taxane to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Medicinski Glasnik*. 2019 Feb 1;16(1):77-82.
26. Bajpai J, Ramaswamy A, Gupta S, Ghosh J, Gulia S. Everolimus in heavily pretreated metastatic breast cancer: Is real world experience different? *Indian Journal of Cancer* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 14];53(3):464-7. Available from: www.indiancancer.com
27. Cinculoti E, Jernsaelen G, Martin M, Tjan-Heijnen VCG, Neven P, Gavila J, et al. Everolimus plus exemestane in hormone-receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: incidence and time course of adverse events in the phase IIIb BALLET population. *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 14];22(10):1857-66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02327-5>
28. Vargo CA, Berger MJ, Phillips G, Mrozek E. Occurrence and characterization of everolimus adverse events during first and subsequent cycles in the treatment of metastatic breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2016 Jul 1;24(7):2913-8.
29. Lee JS, Youn SE, Blanchard S, Schmolze D, Yin HH, Pillai R, et al. Phase I clinical trial of the combination of enbulin and everolimus in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2019 Nov 8 [cited 2022 Jun 14];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1202-4>
30. Vidal GA, Chen M, Sheft S, Svahn T, Guardino E. Phase I Trial of Everolimus and Capecitabine in Metastatic HER2- Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jun 14];17(6):418-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2017.03.003>
31. Ballhausen A, Wheeler JJ, Karp DD, Pila-Patil SA, Fu S, Pant S, et al. Phase I study of everolimus, letrozole, and trastuzumab in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer or other solid tumors. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jun 14];27(5):1247-55. Available from: [AACR Journals](http://aacrjournals.org)
32. Karavasili V, Papadimitriou C, Gogas H, Kouvatzos G, Penthenalakia G, Koutas A, et al. O riginal S tudy Cross-Mark Safety and Tolerability of Anthracycline-Containing Adjuvant Chemotherapy in Elderly High-Risk Breast Cancer Patients. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 14];16(4):291-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2015.12.001>
33. Generali D, Montemmo F, Benedicaro R, Mafodda A, Romito S, Michelotti A, et al. Everolimus Plus Exemestane in Advanced Breast Cancer: Safety Results of the BALLET Study on Patients Previously Treated Without and with Chemotherapy in the Metastatic Setting. *The Oncologist* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jun 14];22(6):648-54. Available from: www.TheOncologist.com
34. Yang FO, Hsu NC, Moi SH, Lu YC, Hsieh CM, Chang KI, et al. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy in early-stage breast cancer: a multicenter retrospective case-control study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jun 14];14(3):198-203. Available from: [wileyonlinelibrary.com/journal/ajco](http://www.wileyonlinelibrary.com/journal/ajco)
35. Jehn CF, Hemmati P, Lehenbauer-Dehms S, Kümmel S, Flath B, Schmid P. Biweekly Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx) in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer: A Phase 2 Study. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Jun 14];16(6):514-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2016.06.001>
36. Yin-Che Lu, Fu Ou-Yang, Chia-Ming Hsieh, King-Jen Chang, Dar-Ren Chen, Chi-Wen Tu, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin as Adjuvant Therapy for Stage I-III Operable Breast Cancer. *in vivo*. 2016;30:159-64.
37. Inhibidores de la angiogenesis - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/terapias/inmunoterapia/hoja-informativa-inhibidores-angiogenesis>
38. Prednisona [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/prednisona.aspx>
39. Silvestre-Donat FJ., Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA*. 2008;24(1):111-21.
40. CORTICOIDES E INFECCIONES COMUNES [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.sicalud.com/datos/resucompleto.php/152782>
41. ¿Cómo prevenir candidiasis orofaríngea tras uso de corticoides? [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://clinicasanval.es/4266/prevenir-candidiasis-orofaringea-tras-uso-corticoides/>

