



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

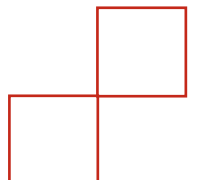
Curso 2022-23

**COMPARACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS
TOPICOS Y SISTEMICOS EN EL TRATAMIENTO
DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES CON
CÁNCER TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y/O
RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por: [Marcello Lebosi](#)

Tutor: [Marta Cruz Pamplona](#)

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han apoyado durante estos intensos cinco años de estudio. En primer lugar, quiero agradecer a mis padres y a mi hermana Lucia, a mis abuelos y tíos por su amor, apoyo incondicional a lo largo de todo el camino. Sin ellos, no habría llegado hasta aquí. Un agradecimiento especial va a mi tutora, Marta, por su valiosa guía, dedicación y paciencia al ayudarme a crecer profesionalmente. Sus consejos y apoyo me han proporcionado una brújula para orientarme durante la investigación y desarrollo de mi tesis. No puedo olvidar agradecer a “los amigos de Don Marino”, quienes han estado a mi lado en todo momento, animándome, divirtiéndome y apoyándome en los momentos difíciles. Han sido un verdadero apoyo emocional y han hecho que mi trayecto académico sea más ligero y agradable. Un sincero agradecimiento también a mis amigos “veneti”, con quienes he compartido risas y momentos inolvidables. Gracias a Andrea porque es también gracias a él si he elegido este camino, estarás siempre con nosotros. Por último, deseo expresar mi gratitud a todos aquellos que, de diversas formas, han contribuido a mi trayectoria de estudio y crecimiento. Muchas gracias a todos de corazón.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1.RESUMEN | 1 |
| 2.ABSTRACT..... | 3 |
| 3.PALABRAS CLAVES..... | 5 |
| 4. INTRODUCCION | 7 |
| 4.1 GENERALIDADES..... | 7 |
| 4.2 TIPOS DE MUCOSITIS | 9 |
| 4.3 EVOLUCION CLINICA DE LA MUCOSITIS | 11 |
| 4.4 PATOBIOLOGIA DE LA MUCOSITIS..... | 12 |
| 4.5 INFLUENCIA DEL ENTORNO ORAL EN LA MUCOSITIS | 13 |
| 4.6 MANEJO CLINICO..... | 14 |
| 5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS | 18 |
| 6. OBJETIVOS..... | 20 |
| 7. MATERIAL Y MÉTODO..... | 22 |
| 7.1 IDENTIFICACION DE LA PREGUNTA PICO | 22 |
| 7.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD | 23 |
| 7.3 FUENTES DE INFORMACION Y ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA DE DATOS..... | 23 |
| 7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS | 25 |
| 7.5 EXTRACCION DE DATOS..... | 25 |
| 7.6 VALORACION DE LA CALIDAD | 26 |
| 7.7 SINTESIS DE DATOS..... | 27 |
| 8.RESULTADOS..... | 29 |
| 8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART..... | 29 |
| 8.2 Análisis de las características de los estudios revisados | 30 |
| 8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo | 35 |
| 8.4 Síntesis resultados..... | 37 |
| 9.DISCUSIÓN | 43 |
| 9.1. Grado de mucositis oral..... | 43 |
| 9.2. Grado de dolor | 45 |
| 9.3. Limitaciones del estudio..... | 47 |
| 10.CONCLUSIONES | 51 |
| 11.BIBLIOGRAFIA | 53 |
| 12.ANEXOS | 60 |

1.RESUMEN

Introducción: La mucositis oral se refiere a lesiones ulcerativas eritematosas y dolorosas de la mucosa oral que se observan en pacientes con cáncer tratados con radioterapia y/o quimioterapia. El objetivo fue investigar la comparación de la eficacia de las principales intervenciones tópicas para reducir la severidad de la mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello, en contraposición con el uso de tratamientos sistémicos; y de evaluar la reducción de la intensidad del dolor con la escala VAS.

Material y Método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre tratamientos tópicos y sistémicos de la mucositis oral en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello hasta diciembre de 2022.

Resultados: De 330 artículos potencialmente elegibles, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 5 estudios sobre tratamientos tópicos, 3 sobre tratamientos sistémicos. Los tratamientos que han obtenidos mejorías en el grado de mucositis oral son el láser diodo LLLT, la terapia fotodinámica con azul de metileno (0,05 mg/ml), el enjuague con 5ml de miel diluido con agua por el grupo de los tratamientos tópicos y por los tratamientos sistémicos las intervenciones con el SAMITAL han obtenido una mejoría. En cuanto la disminución del grado de dolor, en los tratamientos tópicos se ha visto una disminución del dolor por los enjuagues de miel (5ml) y por el láser diodo LLLT, por los tratamientos sistémicos en los dos estudios con el SAMITAL se ha obtenido una mejoría en el grado de dolor.

Conclusión: A pesar de las limitaciones presentes, se observó que la comparación entre tratamientos tópicos y sistémicos arrojó resultados similares en términos de reducción del dolor y grado de mucositis oral, sin mostrar diferencias significativas.

2.ABSTRACT

Introduction: Oral mucositis refers to painful, erythematous ulcerative lesions of the oral mucosa seen in cancer patients treated with radiotherapy and/or chemotherapy. The aim was to investigate the comparison of the efficacy of the main topical interventions to reduce the severity of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy of the head and neck, as opposed to the use of systemic treatments; and to assess the reduction of pain intensity with the VAS scale.

Material and Methods: An electronic search was performed in the PubMed, Scopus and Web Of Science databases for topical and systemic treatments of oral mucositis in cancer patients treated with chemotherapy and/or head and neck radiotherapy was performed until December 2022.

Results: Of 330 potentially eligible articles, 8 met the inclusion criteria: 5 studies on topical treatments, 3 on systemic treatments. The treatments that improved the degree of oral mucositis were LLLT diode laser, photodynamic therapy with methylene blue (0.05 mg/ml), rinsing with 5 ml of honey diluted with water for the topical treatment group and for the systemic treatments, interventions with SAMITAL improved the degree of oral mucositis. In terms of pain reduction, the topical treatments showed a reduction in pain with the honey rinses (5ml) and the LLLT diode laser, while the systemic treatments in the two studies with SAMITAL showed an improvement in the degree of pain.

Conclusions: Despite the present limitations, it was observed that the comparison between topical and systemic treatments yielded similar results in terms of pain reduction and degree of oral mucositis, showing no significant differences.

3.PALABRAS CLAVES

- I. Mucositis oral
- II. Estomatitis
- III. Tratamiento t3pico
- IV. Tratamiento sist3mico
- V. Radioterapia
- VI. Quimioterapia
- VII. Grado

4. INTRODUCCION

4.1 GENERALIDADES

La mucositis oral se refiere a lesiones ulcerativas eritematosas y dolorosas de la mucosa oral que se observan en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y/o radioterapia. Según varios estudios (1–3), esta complicación ocurre en el 20–40 % de los pacientes sometidos a quimioterapia convencional, hasta el 80% de los pacientes sometidos a trasplante de células estaminales hematopoyéticas y que reciben altas dosis de quimioterapia, y casi un 100% de los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello (1). La mucositis afecta a todo el tracto gastrointestinal y la cavidad oral, cursa con lesiones ulcerativas de la mucosa bucal, labios, lengua ventral y lateral, suelo de la boca y paladar blando, provocando dolor, también cursa con disfagia, disgeusia, pérdida de peso e infecciones secundarias y puede llevar no solo a un problema a nivel oral sino a un empeoramiento de la calidad de vida (1–3).

En 1940 la llegada de la quimioterapia provocó un aumento significativo de la mucositis, al tiempo identificada genéricamente como estomatitis. La falta de terapias preventivas y terapéuticas y de protocolos para prevenir y tratar la estomatitis disminuyó la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. Fue sesenta años más tarde cuando se descubrieron los complejos mecanismos subyacentes a la patogénesis de la mucositis, y en 2007 se adoptó el término mucositis para describir las lesiones asociadas a los efectos citotóxicos de la quimioterapia y/o la radioterapia (3).

La radioterapia es el tratamiento no quirúrgico más eficaz en los tratamientos oncológicos, que utiliza radiaciones ionizantes, con la finalidad de eliminar e impedir la proliferación de células cancerígenas en una zona específica del organismo. Este tratamiento se ha desarrollado mucho en los últimos veinte años, sobre todo a nivel de dosis de administración y sobre los efectos en los tejidos del organismo (2). En un paciente tratado con radioterapia, el curso clínico de la mucositis es bastante predecible, con una radiación normalmente fraccionada a 2 Gy al día durante 5 días con dos días de descanso a la semana, para una dosis total acumulada de 60-70 Gy (6-7 semanas) (4). La mucositis

representa un efecto secundario a corto plazo, con un inicio de las manifestaciones a la semana empezada la radioterapia y una duración de dos, tres semanas tras finalizar la radioterapia. Hoy en día se conocen varias técnicas de administración, aunque con limitaciones por las dosis (2). La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es un tipo de radioterapia tridimensional y conformacional que tiene la capacidad de proporcionar dosis elevadas de radiación con precisión directamente al tumor, y con una cantidad reducida de radiación recibida por los tejidos normales circundantes al tumor (5). Este proceso es fundamental si se realiza con la contribución de un equipo y software de planificación de tratamiento y un sistema de suministro de vanguardia. Además, la IMRT es una técnica muy precisa y segura, lo que permite minimizar los efectos secundarios en los tejidos normales circundantes y mejorar la calidad de vida del paciente durante el tratamiento (6).

La quimioterapia es un tratamiento farmacológico, utilizado en los tratamientos oncológicos, con el objetivo de destruir las células tumorales. Sin embargo, la mayoría de los agentes quimioterapéuticos actúan tanto sobre las células malignas como sobre las normales, en particular las de crecimiento rápido (células inmunitarias, capilares y gastrointestinales) (4). La toxicidad de los agentes quimioterapéuticos es uno de los efectos secundarios más comunes y graves asociados con este tratamiento. La gravedad y la incidencia de la toxicidad dependen de varios factores, incluyendo la modalidad de acción, la dosis y la interacción con otros agentes en un determinado protocolo. La modalidad de acción se refiere a cómo el agente quimioterápico actúa en el cuerpo para combatir las células cancerosas. Algunos agentes actúan directamente sobre las células cancerosas, mientras que otros actúan en las células circundantes que suministran sustento a las células cancerosas (7). La gravedad de la toxicidad puede variar dependiendo de la forma en que el agente actúe. La dosis también es un factor importante. Cuanto mayor sea la dosis, más probable será que se produzcan efectos secundarios graves. La interacción entre los distintos agentes también puede tener un impacto importante en la toxicidad. Por lo tanto, es importante monitorear cuidadosamente la interacción entre los agentes durante el tratamiento (8). Hay varias formas de administración de estos agentes, los quimioterapéuticos orales, son preferidos por los

pacientes, por la mayor simplicidad de administración. Algunos pacientes pueden tener dificultades para tragar, por lo que existen otras vías de administración posibles, como la nasogástrica, la gástrica y la intravenosa. Estas últimas técnicas presentan estudios aún limitados y diversos errores de administración. A lo largo de los años se ha visto un aumento de la incidencia de patologías neoplásicas llevando a una definición más amplia del término quimioterapia, se puede distinguir entre quimioterapia antibacteriana, donde su objetivo son los microorganismos patógenos, y quimioterapia antineoplásica donde su objetivo son las células cancerosas (9). Los fármacos quimioterapéuticos más utilizados son: 5-Fluorouracilo, Cisplatino, Doxorrubicina, Etopósido, Gemcitabina, Metotrexato, Oxaliplatino y Paclitaxel. Estos medicamentos son administrados de manera individual o en combinación, dependiendo del tipo y estadio del cáncer (8).

4.2 TIPOS DE MUCOSITIS

Existen varios tipos de clasificaciones para determinar la mucositis, las cuales presentan variaciones en la evaluación de la enfermedad. La más conocida es la realizada por la OMS (Organización Mundial de la Salud). Otra clasificación es la del INC (Instituto Nacional del Cáncer) y la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). La ventaja de la escala de la OMS es que es fácil de utilizar; sólo evalúa la presencia o ausencia de ulceraciones y no su extensión. Una desventaja es la posibilidad de evaluar la capacidad del paciente para comer (10).

Tabla 1: grados de mucositis según la escala OMS, INC, RTOG (4,10,11).

| Grado | Escala OMS | Escala INC | Escala RTOG |
|--------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| 0 | Sin síntomas/signos | Sin signos | Sin signos |

| Grado | Escala OMS | Escala INC | Escala RTOG |
|--------------|--|---|---|
| 1 | Dolor o eritema | Eritema de la mucosa | Eritema de la mucosa |
| 2 | Dolor, eritema, edema o ulceración | Irregulares ulceraciones o pseudomembranas | Reacción parcheada <1,5 cm, no contigua |
| 3 | Dolor, eritema, edema o ulceración, pero el paciente puede tomar sólo alimentos líquidos | Ulceraciones confluentes o pseudomembranas; sangrado con traumatismo menor | Reacción confluyente >1,5 cm, contigua |
| 4 | El paciente no puede comer | Necrosis tisular; sangrado espontáneo significativo; consecuencias que amenazan la vida | Necrosis o ulceración profunda +/- hemorragia |

En la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (INC) se encuentran escalas subjetivas y objetivas para la mucositis, donde una escala evalúa las funcionalidades del paciente y la otra más utilizada evalúa los cambios de los tejidos y se diferencia en 5 grados (11).

Basándonos en la observación clínica de las lesiones, se ha podido observar que los resultados de la escala INC son más bajos respecto a la clasificación de la OMS, esto es debido a que un paciente puede tener un grado 2 de la clasificación INC (irregulares ulceraciones o pseudomembranas) y obtener un grado 4 en la escala OMS por imposibilidad de comer por ser tan sintomática (10).

Existe una escala que evalúa el confort por el paciente, llamada, La escala de confort general ha sido validada y considerada confiable en su versión turca. Se

trata de una escala Likert de cuatro puntos que consta de 48 ítems, diseñada para identificar las necesidades de confort de los pacientes, evaluar las intervenciones de enfermería necesarias para el confort y aumentar los niveles de confort (12). El Cuestionario de Confort General se basa en una estructura taxonómica que comprende tres niveles y cuatro dimensiones teóricas del confort. Los requerimientos de confort son evaluados para estimar el aumento esperado en los niveles de confort a través de las prácticas de enfermería. Los ítems de la escala son puntuados en una escala de 1 a 4, siendo 1 'totalmente en desacuerdo', 2 'en desacuerdo', 3 'de acuerdo' y 4 'totalmente de acuerdo'. La escala se divide en tres subescalas: alivio (16 ítems), relajación (17 ítems) y superación de problemas (15 ítems), y permite obtener una puntuación máxima de 192 puntos y una puntuación mínima de 48 puntos, siendo 1 punto un nivel bajo de confort y 4 puntos un nivel alto de confort (11).

4.3 EVOLUCION CLINICA DE LA MUCOSITIS

En un paciente en tratamiento con radioterapia la radiación normalmente fraccionada es de 2 Gy al día durante 5 días, con 2 días de descanso a la semana, para una dosis total acumulada de 60-70 Gy (6-7 semanas) (4). Si se utiliza concomitantemente quimioterapia estándar con cisplatino semanal o trisemanal, parece aumentar la gravedad de la mucositis, pero sin afectar al curso de la afección. Al final de la primera semana de tratamiento, el eritema en la mucosa oral es evidente y los pacientes pueden beneficiarse del alivio de los síntomas con agentes paliativos o AINES (13). Los primeros cambios ulcerosos suelen ser visibles al final de la segunda semana de tratamiento y van acompañados de un aumento de los síntomas. Esto puede llevar al paciente a un aumento de la intensidad de los analgésicos y a una menor tolerancia a una dieta estándar. Con dosis acumuladas superiores a 30 Gy, es frecuente la ulceración difusa de la mucosa oral. Las lesiones ulcerosas irregulares, a menudo cubiertas de una pseudomembrana formada por exudados fibrinosos y células muertas, suelen ir asociadas a una mucositis grave. El paciente puede incluso ser incapaz de alimentarse en esta fase y puede requerir alimentación por sonda de gastrostomía y algunos requieren la interrupción del tratamiento. Estas lesiones suelen durar de dos a cuatro semanas tras el tratamiento radioterápico y luego se resuelven espontáneamente (4).

4.4 PATOBIOLOGIA DE LA MUCOSITIS

Durante años se pensó que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia no afectaba específicamente a las células con rápida división del epitelio basal y se creía que la muerte celular clonogénica, era la causa del bloqueo de la renovación epitelial y de la atrofia tisular. Hoy en día, la idea ha cambiado, la mucositis es el resultado tanto de una lesión celular directa como de complejos cambios biológicos y físicos que interactúan entre ellos y que comprenden las células y los tejidos. El desarrollo de la mucositis en la actualidad puede dividirse en cinco fases (4).

La primera fase se denomina "de iniciación", en la que los protagonistas son las especies reactivas del oxígeno (ROS) y el consiguiente estrés oxidativo. Entre ellas, las ROS inducen el factor nuclear-kB (NF-kB) y STAT3, que son dos importantes factores de transcripción responsables de activar genes asociados a citocinas que parecen inducir, en la mucosa, un daño precoz del tejido conectivo y del endotelio, e inhiben la oxigenación de los tejidos y a favorecer la formación de la muerte de las células basales epiteliales. La vía del factor nuclear eritroide 2-relacionado con el factor 2 (NRF2) que es una proteína básica de leucina zipper que favorece la expresión de proteínas antioxidantes debido a lesiones y procesos inflamatorios, también influye en el grado de estrés oxidativo inducido por la radiación, y los pacientes con una actividad deficiente de la glutatión S-transferasa tienen un mayor riesgo de desarrollar mucositis (3,4).

Las células convertidas en necróticas o apoptóticas por la radiación recibida liberan moléculas endógenas que inician la toxicidad, de forma similar al patrón molecular asociado al peligro del sistema inmunitario innato. Estas moléculas, denominadas patrón molecular asociado a la quimioterapia y la radiación, desencadenan una cascada de acontecimientos biológicos, como la unión de estas moléculas a receptores de reconocimiento de patógenos y la activación de mediadores de factores de transcripción que intervienen en la lesión de la mucosa (4).

La segunda fase de la patobiología de la mucositis, la señalización intracelular e intercelular se produce en el tejido conectivo, el infiltrado mucoso y el endotelio,

posterior a la muerte celular tras la rotura de filamentos de ADN. La radioterapia, la quimioterapia y las especies reactivas del oxígeno (ROS) resultantes activan factores de transcripción, como el NF-κB. Se activan las enzimas de la vía de la ceramida, la ceramida sintasa y la esfingomielinasa. Las metaloproteinasas de la matriz también se activan debido al daño causado a la fibrina del tejido conectivo. Esto culmina en la apoptosis de las células del epitelio basal (4,10).

En la tercera fase, se produce una amplificación de las señales como respuesta al daño provocado por la respuesta primaria, donde proporcionan una retroalimentación positiva que genera una cascada creciente de mediadores dañinos. Debido a los eventos apoptóticos y necróticos secundarios a la quimioterapia y radioterapia se bloquea la proliferación del epitelio (3,4).

La penúltima fase denominada "ulceración" es la más relevante, donde comienza el adelgazamiento de la mucosa y la ulceración a través de todo el epitelio. En esta fase se produce un aumento de la colonización bacteriana con la presencia de mastocitos, macrófagos y neutrófilos; con el aumento de citoquinas proinflamatorias liberadas por las paredes celulares de los organismos colonizadores (4).

La última fase se denomina "cicatrización" y, en las 4 semanas siguientes a la última dosis de radiación, se produce la re-epitelización, gracias a las señales de la matriz extracelular al epitelio que median la proliferación y la diferenciación (4).

4.5 INFLUENCIA DEL ENTORNO ORAL EN LA MUCOSITIS

La cavidad oral es un ambiente altamente complejo que combina tejidos duros como los dientes con un contacto constante con el exterior, a través de la saliva. Su microflora es dinámica y su salud depende de factores locales. A pesar de intentar tratar la mucositis mediante la manipulación de la microbiota o estimulando el flujo de saliva, estos esfuerzos han sido infructuosos. La mucositis no es causada por una enfermedad infecciosa, sino que los análisis bacterianos demuestran que las lesiones en la mucosa preceden a un aumento en la carga bacteriana. Una vez que se producen las ulceraciones, se coloniza la bacteria y aumenta su número (4).

4.6 MANEJO CLINICO

El manejo clínico adecuado depende de varios factores, es en gran medida paliativo, pero existen varios tratamientos preventivos y terapéuticos. Las directrices de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) ha publicado directrices para el tratamiento clínico de la mucositis oral, que se detallan a continuación (10).

4.6.1 CONTROL DEL DOLOR

La mucositis oral causada por el tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello, causa dolor y es perjudicial para la vida diaria, lo que conlleva un empeoramiento de la higiene bucal, afectando a la ingesta de alimentos y bebidas, por lo que el tratamiento del dolor es esencial para este tipo de pacientes. Las directrices MASCC/ISOO establecen el uso o no de agentes tópicos y sistémicos para controlar el dolor en pacientes con mucositis oral (10).

4.6.2 HIGIENE BUCAL

Ciertamente, la higiene bucal conduce a una reducción de la gravedad de la mucositis y aporta beneficios positivos al evitar la acumulación de microorganismos durante la fase de ulceración (14). Para las modalidades de tratamiento del cáncer, las directrices de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) sugieren un protocolo estándar para prevenir la mucositis oral (10).

Puede dividirse en cinco pertenencias:

1. Educación de los pacientes: ayudarles en la concienciación de los cuidados bucodentales y en la realización de las técnicas más recomendadas durante la terapia oncológica.
2. Protocolos combinados de higiene bucal: para que los pacientes y el personal comprendan mejor la importancia del cuidado bucal, explicando el momento, la frecuencia y los productos que deben utilizarse.

3. Cuidado bucal profesional: con seguimiento durante el tratamiento del cáncer.
4. Enjuague bucal con bicarbonato sódico.
5. Clorhexidina: en comparación con otros enjuagues suaves y con enjuagues con agentes activos (15).

4.6.3 APOYO NUTRICIONAL

Además, es muy importante controlar el peso corporal y la nutrición del paciente, con una consulta especializada con el dietista y/o nutricionista, ya que el dolor asociado a la mucositis puede afectar a la ingesta de alimentos y alterar el gusto (10).

4.6.4 CRIOTERAPIA

Según las directrices MASCC/ISOO, la crioterapia reduce la liberación de fármacos en la mucosa oral durante el tratamiento de quimioterapia y, por tanto, previene la mucositis oral. Esto se debe a la vasoconstricción local provocada por el hielo colocado en la boca durante la quimioterapia. La crioterapia sólo puede aplicarse a protocolos citotóxicos administrados a corto plazo o por agentes citotóxicos de vida media corta, debido al enfriamiento temporal provocado por el hielo (15,16).

4.6.5 FACTORES DE CRECIMIENTO

La escala de la OMS clasifica los tipos de mucositis en una escala de 0 a 4, donde un grado 3 y 4 representa una mucositis avanzada. En pacientes con neoplasias hematológicas que se someten a quimioterapia de dosis alta e irradiación corporal total para un trasplante autólogo de células hematopoyéticas, la incidencia de mucositis oral es alta y puede causar dolor y complicaciones adicionales. Sin embargo, el uso de factores de crecimiento de queratinocitos humanos recombinantes intravenosos ha demostrado reducir la incidencia de mucositis oral en estos pacientes. Este tratamiento puede ser una forma efectiva de prevenir o reducir la gravedad de la mucositis, mejorando la calidad de vida y el proceso de recuperación de los pacientes (10).

4.6.6 AGENTES ANTIMICROBIANOS, ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIOXIDANTES

De acuerdo con las directrices MASCC/ISOO, no se aconseja el uso rutinario de antibióticos debido a la ausencia de evidencia de su efectividad en el tratamiento de la mucositis. Sin embargo, estas directrices sí recomiendan el uso de agentes antiinflamatorios para tratar esta condición (4).

En cuanto a los antioxidantes, todavía se están llevando a cabo investigaciones para evaluar su eficacia en el tratamiento de la mucositis. Hasta el momento, no se ha establecido con certeza su efectividad y se requieren más estudios para determinar su papel en el tratamiento de esta condición (10).

4.6.8 LASER

La terapia láser está siendo investigada, las directrices MASCC/ISOO recomiendan el uso de la terapia láser con un nivel bajo para prevenir la mucositis oral en pacientes tratados con quimioterapia y para la radioterapia (17). Se ha demostrado que la fotobiomodulación, o terapia con láser de baja intensidad (LLLT), reduce la gravedad de la lesión cuando se aplica localmente, inhibe la inflamación y favorece la recuperación (3).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1 JUSTIFICACION

La mucositis oral es uno de los efectos adversos más frecuentes de la radioterapia y la quimioterapia de cabeza y cuello, y se caracteriza por una respuesta inflamatoria de la cavidad oral y la orofaringe (4). En la actualidad, el tratamiento de la mucositis oral consiste principalmente en el control del dolor, la descontaminación oral, la reducción de la inflamación, el tratamiento de la hemorragia oral y el apoyo nutricional. Se han propuesto guías de práctica clínica para el tratamiento de la mucositis oral que incluyen cuidados paliativos e hipotetizan futuras intervenciones terapéuticas específicas. Estudios como lo de Ana G. y cols. (1), han investigado intervenciones tópicas alternativas que pueden reducir los síntomas y la gravedad de la mucositis, pero no hay pruebas que respalden un tratamiento estándar para la mucositis oral inducida por radioterapia y/o quimioterapia. Dado que los agentes tópicos son más fácilmente aplicables y relativamente menos costosos que las terapias sistémicas, esta revisión sistemática tiene como objetivo proporcionar una visión actualizada y completa de los diferentes tratamientos tópicos disponibles para la mucositis, en comparación con los tratamientos sistémicos, con el fin de identificar cual es el más eficaz y seguro para los pacientes. Se trata de una tarea importante, ya que la mayoría de las revisiones sistemáticas existentes, se centran principalmente en la prevención de la mucositis, dejando de lado la evolución de los tratamientos disponibles una vez que la mucositis se ha desarrollado o investigan terapias de forma aislada, sin embargo, no se han realizado comparaciones entre las formas tópicas y sistémicas.

5.2 HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que los agentes tópicos resultarán más eficaces y seguros que los tratamientos sistémicos para reducir la mucositis (según la escala OMS y/o INC y RTOG), aliviar el dolor, favorecer la cicatrización de las lesiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes (según la escala de confort general) con cáncer de cabeza y cuello que reciben quimioterapia y/o radioterapia.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

1. Investigar de manera comparativa la eficacia de las principales intervenciones tópicas para reducir el grado de la mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello, en contraposición con el uso de tratamientos sistémicos.

6.2 OBJETIVO ESPECIFICO

2. Evaluar la reducción de la intensidad del dolor y la capacidad del paciente de comer y beber.

7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (18).

7.1 IDENTIFICACION DE LA PREGUNTA PICO

Se utilizaron la base de datos Medline-Pubmed (United States National Library of Medicine), Scopus y Web of Science para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, radioterapia o tratamiento combinado de cabeza y cuello, para tratar la mucositis oral, publicados hasta diciembre de 2022 para responder a la siguiente pregunta: *¿Cuál es la eficacia de diferentes intervenciones tópicas en comparación con las intervenciones sistémicas para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y/o quimioterapia de cabeza y cuello?*

La pregunta de estudio fue formulada siguiendo la estructura PICO de la siguiente manera:

-P (población): Pacientes afectados por mucositis oral como consecuencia de quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello.

-I (intervención): Estudios que evalúen el uso de intervenciones tópicas para tratar la mucositis oral.

-C (comparación): Comparación con los tratamientos sistémicos para la mucositis oral.

-O (resultados):

-O1: La reducción del grado de mucositis con las escalas OMS, INC y /o RTOG.

-O2: La reducción de la intensidad del dolor (según la escala VAS/EVA), y la capacidad de comer y beber.

7.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, prospectivo, serie de casos, estudios de cohortes prospectivos, estudios sobre individuos humanos, número de participantes ≥ 5 pacientes, con un seguimiento de >14 días, tratamiento del cáncer, tratamiento de control; Publicaciones en inglés, español o italiano; Publicados desde enero del 2012 hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de paciente:** Paciente de edad ≥ 18 años afectado por mucositis oral, como consecuencia de quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello.
- **Tipo de intervención:** Tratamiento tópico o sistémico por la mucositis oral.
- **Tipo de variables de resultados:** Estudios que proporcionan datos sobre la reducción del grado de mucositis y como variable secundaria incluyan datos de la intensidad del dolor (según la escala VAS/EVA), la intensidad del dolor y la capacidad de comer y beber.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, intervenciones tópicas o sistémicas exclusivamente para la prevención de la mucositis oral, estudios experimentales en vitro y en animales, artículos de mucositis que no deriven o que no sea por consecuencia de tratamientos oncológicos, estudios en población pediátrica.

7.3 FUENTES DE INFORMACION Y ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA DE DATOS

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras claves: “oral mucositis”, “radiotherapy”, “chemotherapy”, “topical treatment”, “systemic treatment”, “degree”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como los términos

controlados (“MeSH” para PubMed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (("oral mucositis" AND "radiotherapy"[MeSH Terms] AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("topical"[All Fields] OR "topically"[All Fields] OR "topicals"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND ("degree"[All Fields] OR "degrees"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) AND ((humans[Filter]) AND (2012:2022[pdat])).

La búsqueda en Scopus fue la siguiente: ALL (oral AND mucositis AND radiotherapy OR chemotherapy AND topical AND treatment OR systemic AND treatment AND degree) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012)).

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: (((TS=(oral mucositis AND radiotherapy OR chemotherapy)) AND TS=(oral mucositis AND topical

treatment)) OR TS=(oral mucositis AND systemic treatment)) AND (TS=(oral mucositis AND degree)).

En el Anexo, se incluye la Tabla 2 con un resumen de las búsquedas realizadas en cada una de las bases de datos consultadas.

Con el objetivo de identificar cualquier estudio relevante que pudiera haber sido omitido en la búsqueda inicial, se llevó a cabo una revisión de las referencias bibliográficas de cada uno de los estudios incluidos.

Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas de patología oral: *Journal of oral pathology & medicine*, *Journal of experimental & clinical cancer research*, *Journal of clinical Oncology*.

Por último, se llevó a cabo una búsqueda cruzada de artículos potencialmente relevantes para su inclusión en el análisis. En caso de que algún artículo no estuviera disponible en su totalidad, se estableció contacto con los autores correspondientes para su adquisición. Los estudios duplicados fueron eliminados durante la revisión.

7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (ML, MC). Se realizó un proceso de selección en tres etapas. En la primera etapa revisaba los títulos a fin de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, número de pacientes, edad de los pacientes (años), tipo de intervención y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado.

7.5 EXTRACCION DE DATOS

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de intervención (tratamientos tópicos o sistémicos): autores con el año de publicación, tipo de estudio (randomizado controlado, prospectivo, serie de casos), número de pacientes, edad de los pacientes (años), tipo de tratamiento control, localización de la lesión, tipo de tratamiento oncológico, uso de agentes tópicos o sistémicos, tiempo de seguimiento (en días y/o semanas).

Variable general:

- **Grado de la mucositis:** es una evaluación clínica utilizada para medir la inflamación y el daño tisular. La disminución del grado de la mucositis se evalúa utilizando unas escalas de puntuación como la escala OMS, INC y/o RTOG.

Variable secundaria:

- **Grado de la intensidad del dolor:** dependiendo del grado inicial de mucositis y del grado de calidad de vida del paciente (utilizando la escala VAS/EVA).

7.6 VALORACION DE LA CALIDAD

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (ML, MC) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); cuando las publicaciones cumplían todos los criterios fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo”, cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados fueron consideradas de “alto riesgo de sesgo” y “sesgo incierto” (fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (19); En el caso de una puntuación de estrellas >6 se considerò de “bajo riesgo de sesgo” y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6.

7.7 SINTESIS DE DATOS

Con el objetivo de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio y de control.

Debido a la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, no fue posible realizar un metaanálisis. Por lo tanto, se enfocó el análisis en un estudio descriptivo de las variables. Se evaluaron y describieron las variables relevantes, permitiendo un análisis detallado de los datos disponibles, aunque sin poder obtener una medida cuantitativa de la magnitud del efecto de los tratamientos.

8.RESULTADOS

8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART

Se obtuvieron un total de 330 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – PubMed (n=95), Scopus (n=222) y la Web of Science (n=13). De estas publicaciones, 19 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 8 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidas en la presente revisión sistemática (Fig. 1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 3.

Fig. 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

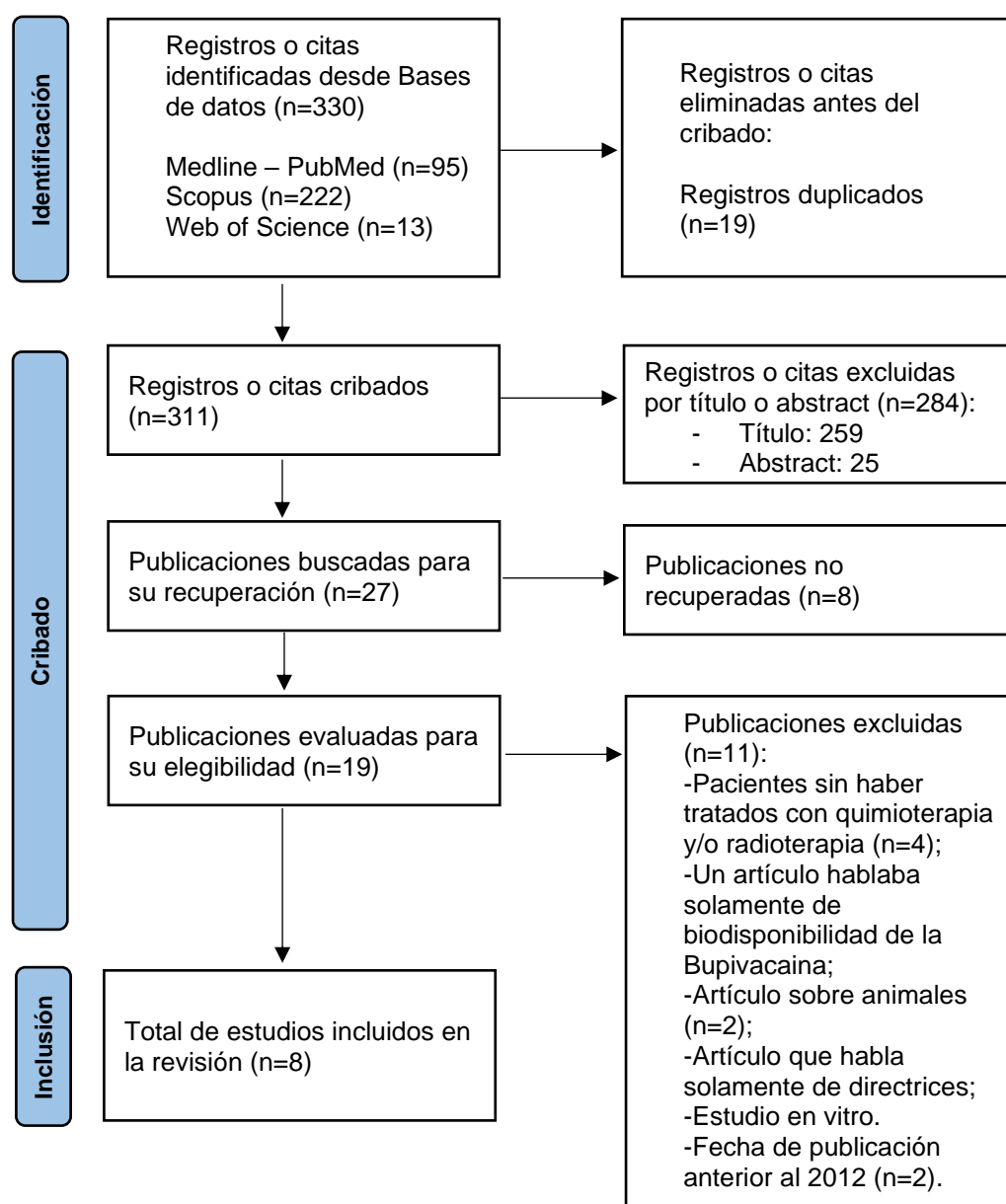


Tabla 3: artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

| Autor. Año | Motivo de exclusión |
|----------------------------|---|
| 1)Sangthawan D. 2013 (20) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 2)Mogensen S. 2017 (21) | No aporta datos sobre cómo tratar la mucositis oral |
| 3)Gao H. 2022 (22) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 4)Silva LA. 2021 (23) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 5)Isozaki AB. 2022 (24) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 6)Bayer S. 2017 (25) | Sobre animales |
| 7)Sanz R. 2017 (26) | Sobre animales |
| 8)Elad S. 2020 (27) | No aporta datos sobre tratamientos para la mucositis oral |
| 9)Perchyonok VT. 2012 (28) | Estudio en vitro |
| 10)Sprinzl G. 2001 (29) | Fecha anterior al 2012 |
| 11)Simoes A. 2009(30) | Fecha anterior al 2012 |

8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, como se puede observar en la tabla 4, todos los estudios son realizados en humanos, 5 artículos utilizaban tratamientos tópicos (31–35) y 3 artículos tratamientos sistémicos (36–38). De los tratamientos tópicos, 2 artículos utilizaban la terapia laser (32,35) y 2 artículos utilizaban los enjuagues orales (33,34) y el estudio de Diaz y cols. (31) utilizaba la aplicación de un gel.

7 artículos fueron controlados aleatorizado (31–35,37,38) , 7 fueron estudios prospectivos (31–36,38) y 1 ambispectivo (37) , 1 estudio fue observacional no controlado (36). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar.

Se trataron un total de 249 pacientes: 112 tratados con un agente tópico y 137 con un agente sistémico.

Tabla 4: Revisión estudios clínicos sobre las intervenciones tópicas y sistémicas y sus conclusiones.

| Autor y Año de publicación | Tipo de estudio | N° pacientes y sexo | Intervención | Conclusiones |
|----------------------------------|--|--|---|---|
| 1)Díaz-Sánchez (31) Año: 2015 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 7 Grupo estudio:4 Grupo control:3 Hombres: 5 Mujeres: 2 | Tópico: Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% (previo enjuague con bencidamina) | El gel bioadhesivo de Clorhexidina 0,2%, no ha proporcionado mejores resultados clínicos sobre el dolor y las molestias en la MO. |
| 2)Oton (32) Año: 2013 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 60 Grupo estudio: 30 Grupo control: 30 Hombres: 49 Mujeres: 11 | Tópico: Laser diodo LLLT | Mejoría en el dolor y flujo salivar. Tiene un efecto citoprotector. |
| 3)Bertoglio (36) Año: 2013 | Ensayo clínico observacional no controlado | 25 Grupo estudio:25 Grupo control:/ Hombres: 19 Mujeres: 6 | Sistémico: Samital (sobres que se vierten en 20 ml de agua) 3/4 veces al día | Reducción del grado de mucositis oral. |
| 4)Lavaee (35) Año: 2020 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 15 Grupo estudio:8 Grupo control:7 | Tópico: Terapia fotodinámica con azul de metileno | Mejoría en el grado de mucositis oral. |

| | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---|
| | | Hombres: 9 Mujeres: 6 | (0,05 mg/ml) laser diodo (660nm) | |
| 5)Ismail (33) Año: 2019 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 20 Grupo estudio: 10 Grupo control: 10 Hombres: 11 Mujeres: 9 | Tópico: Enjuagues con 5ml de miel diluido con agua. | Reducción del dolor y una mejora de la dimensión de la lesión. |
| 6)loroi (34) Año: 2020 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 10 Grupo estudio: 5 Grupo control: 5 Hombres: 6 Mujeres: 4 | Tópico: Enjuagues con Ibuprofeno (600 mg, 0,6%) | Reducción del dolor. |
| 7)Ling (37) Año: 2012 | Ensayo clínico aleatorizado, ambispectivo | 82 Grupo estudio: 59 Grupo control: 23 Hombres: 55 Mujeres: 27 | Sistémico: Acetaminofén, AINES, Opioides | Tratamiento del dolor ineficaz. |
| 8)Pawar (38) Año: 2013 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | Total: 30 Grupo estudio:20 Grupo control: 10 Hombres: 26 Mujeres: 4 | Sistémico: Samital (suministrado 4 veces/día por vía oral) | Reducción de la gravedad de MO, con mejoramientos en el dolor, irritación y en los parámetros de calidad de vida. |

Como explica la tabla 4, el estudio de Diaz-Sanchez (31) evaluó el efecto de un gel bioadhesivo de clorhexidina 0,2% en la frecuencia y el dolor de la MO en 7 pacientes. Los resultados indicaron que el gel no redujo la frecuencia ni el dolor.

En el estudio de Oton 2013 (32) se utilizó el láser de diodo LLLT (terapia con luz de baja intensidad) en el tratamiento de la MO en 60 pacientes. Mejoró el dolor y el flujo salivar.

El estudio de Bertoglio (36) fue un estudio observacional no controlado en 25 pacientes que investigó el efecto de un medicamento llamado Samital (sobres que se vierten en 20 ml de agua) administrado de 3 a 4 veces al día. Los resultados indicaron una reducción en el grado de MO.

El estudio de Lavaee (35) examinó el efecto de la terapia fotodinámica con azul de metileno y láser de diodo en el dolor y las dimensiones de la MO en 15 pacientes. Los resultados mostraron una mejora en las lesiones.

El estudio de Ismail (33) evaluó el efecto del enjuague con 0,5 ml de miel diluida en agua en 20 pacientes. Los resultados indicaron una reducción en el dolor y una mejora en la dimensión de la lesión.

El estudio de Ioroi (34) investigó el efecto del enjuague con ibuprofeno 0,6% en el dolor en 10 pacientes. Los resultados indicaron una reducción en el dolor.

El estudio de Ling (37) examinó el efecto de varios medicamentos sistémicos (acetaminofén, AINES y opioides) en el tratamiento del dolor en 82 pacientes. Los resultados indicaron que el tratamiento del dolor fue ineficaz.

El estudio de Pawar (38) evaluó el efecto de Samital administrado por vía oral en la gravedad de la MO, el dolor, la irritación y los parámetros de calidad de vida en 27 pacientes. Los resultados indicaron una reducción en la gravedad de la MO, con mejoramientos en el dolor, la irritación y los parámetros de calidad de vida.

Tabla 5: Revisión estudios clínicos sobre los tratamientos de control, las escalas utilizadas, los tiempos de seguimiento y los abandonos.

| Autor y Año de publicación | Tipo de tratamiento control | Tipo de tratamiento oncológico | Escalas utilizadas para la evaluación del grado de MO y el dolor | Tiempo de seguimiento (días/semanas) | Abandono /Retirados |
|----------------------------------|--|--------------------------------|--|--|--|
| 1)Diaz-Sanchez (31) Año: 2014 | Gel placebo, previo enjuague con bencidamina | Q | Grado MO: OMS Dolor: EVA | 77 días 11 semanas | / |
| 2)Oton (32) Año: 2012 | Laser simulado (falso) | R | Grado MO: NCI-CTC y OMS Dolor: VAS | 30° semana de radioterapia (no especifica la semana) | 6 (4 del grupo control y 2 del grupo de estudio) |
| 3)Bertoglio (36) Año: 2013 | / | R/Q R:3/25 pacientes | Grado MO: OMS Dolor: VAS | 22 días | / |
| 4)Lavaee (35) Año: 2020 | Laser simulado (falso) | Q | Grado MO: OMS, NCI, WCCNR Dolor: OMS | 12 días | / |
| 5)Ismail (33) Año: 2019 | -Oracure gel -Colutorio de bicarbonato de sodio -Kenacort -Vaselina -Daktarin gel oral -BBC aerosol | R | Grado MO: OMS Dolor: VAS | 14 días | / |
| 6)loroi (34) Año: 2020 | Enjuagues de ibuprofeno | Q | Grado MO: / Dolor: VAS | 12 días | 3 (grupo control) |

| | | | | | |
|---------------------------|--|-----|--|-----------|---|
| | (1000 mg, 1%) | | | | |
| 7)Ling (37) Año: 2012 | Dividen en grupo de intervención precoz y tardivo | R | Grado MO: OMS Dolor: VAS | 5 semanas | / |
| 8)Pawar (38) Año: 2012 | Placebo con colorantes FD&C Red No.40 (Allura Red, E129) y FD&C Blue No 1 (E133) | R/Q | Grado MO: OMS y OMS adaptada por el experimentador Dolor: VAS | 50 días | 3 personas se retiraron antes de empezar el estudio. Los 10 pacientes en tratamiento con el placebo se retiraron. |

R= Radioterapia; Q= Quimioterapia; MO= Mucositis oral.

En la tabla 5 se puede ver que en 3 artículos los pacientes habían sido tratados con radioterapia (32,33,37), en 3 artículos con quimioterapia (31,34,35) y en 2 con radioterapia y quimioterapia (36,38).

Todos los artículos, excepto lo de Ioroi y cols. (34) que no consideraba el grado de mucositis tomaban en consideración la escala OMS para evaluar el grado de la mucositis oral. Algunos consideraban también otras escalas como la NCI-CTC, la WCCNR y en un estudio la de la OMS adaptada por el experimentador (citar todo)

Todos los artículos, tomaban en consideración el dolor como resultado, 1 utilizaba la escala EVA (31), 6 utilizaban la escala VAS (32–34,36–38) y 1 utilizando la escala OMS (35).

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 7 estudios (Tabla 6). Para el estudio observacional no randomizado, sin grupo control fue considerado de bajo riesgo de sesgo (Tabla 7). El sesgo de

realización (cegamiento de participantes y personal) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Fig. 2).

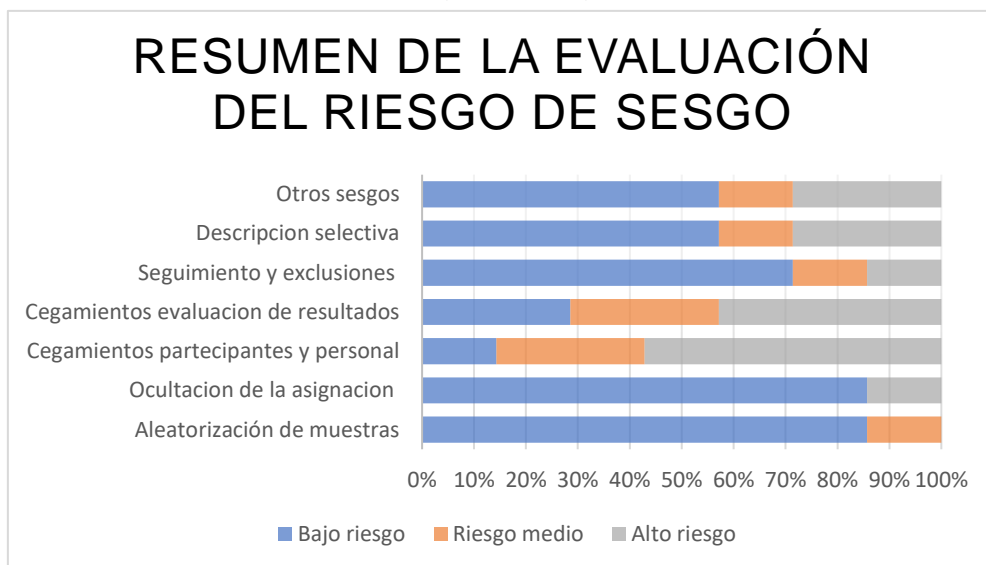
Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

| | Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección) | Ocultación de la asignación (sesgo selección) | Cegamientos participantes y personal (sesgo realización) | Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección) | Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción) | Descripción selectiva (sesgo notificación) | Otros sesgos |
|--------------------------------|--|---|--|---|---|--|--------------|
| Diaz-Sanchez y cols. 2015 (31) | + | + | + | - | + | + | + |
| Oton-Leite y cols. 2013 (32) | + | - | ? | + | + | + | + |
| Lavaee y cols. 2020 (35) | + | + | - | ? | ? | ? | ? |
| Ismail y cols. 2019 (33) | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Ilori y cols. 2020 (34) | + | + | - | - | + | + | - |
| Ling y cols. 2012 (37) | + | + | - | + | + | - | + |
| Pawar y cols 2013 (38) | ? | + | - | - | - | - | - |

Tabla 7: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

| | Representatividad cohorte | Selección cohorte no expuesta | Comprobación exposición | Demostración no presencia variable | Comparabilidad (factor más importante) | Comparabilidad (otros factores) | Medición resultados | Suficiente seguimiento | Tasa de abandonos | Total |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-------|
| Bertoglio y cols. 2013 (36) | ☆ | ☆ | ☆ | ☆ | ☆ | - | ☆ | ☆ | - | 7 |

Fig.2: Representación del riesgo de sesgo



8.4 Síntesis resultados

8.4.1 Grado de la mucositis oral

En relación con la disminución del grado de mucositis oral, se puede observar en la tabla 8 que todos los estudios, excepto el de Ioroi y cols. (34) que no utilizó escalas para medir el grado de mucositis, utilizaron la escala OMS. Entre los 8 artículos revisados, 5 utilizaron tratamientos tópicos (31–35) y 3 estudios tratamientos sistémicos (36–38). Sin embargo, uno de los estudios tópicos (34) no aportó información sobre el grado de mucositis. Entre los demás, el tratamiento con láser diodo LLLT demostró ser efectivo, con resultados superiores en el grupo de estudio en comparación con el grupo control (valor p estadísticamente significativo de $< 0,001$), los datos indican que entre el inicio y el final del estudio existe una variabilidad en los valores, pero en promedio, los valores en la fase final son ligeramente más altos que en el principio. Sin embargo, la mediana se mantiene constante en ambos casos, lo que sugiere que la distribución de los valores no cambió mucho en términos de su posición central. El estudio donde utilizaron como intervención los enjuagues de miel (5 ml) (33), proporcionó mejores resultados en el grupo de estudio que en el grupo control (media (mediana) GE: 2,9 (0,88) inicialmente, y al final del estudio 1,3 (0,48)), con un valor p significativo de 0,001. El estudio de Diaz y cols. (31), donde se utilizaba gel bioadhesivo de Clorhexidina 0,2%, no proporcionó

mejores resultados clínicos sobre el grado de mucositis oral (valor p no significativo de 0,072).

En cuanto al estudio de Lavaee y cols. (35) que utilizó terapia fotodinámica con azul de metileno, aunque se observó una disminución en la gravedad de la enfermedad según las medias y medianas, el valor p de 0,085 no alcanzó el umbral de significancia estadística convencional, lo que sugiere que se requieren más estudios para determinar la eficacia del tratamiento.

En el estudio clínico que utilizó acetaminofén, AINES y opioides como tratamiento sistémico (37), no se observó mejoría en el grado de mucositis oral ni en el grupo de estudio ni en el grupo control, según se evidenció en los valores medios (y medianas) de gravedad de la enfermedad: 1,3 (1,6) al inicio y 2,2 (1,6) al final para el grupo de estudio, y 2,6 (0,9) al inicio y 2,9 (0,9) al final para el grupo control, con un valor p <0,001.

Por otro lado, ambos estudios que utilizaron Samital (36,38) como intervención obtuvieron resultados significativos en la mejoría del grado de mucositis oral (de grado 3 a grado 1 según la escala OMS), con valores p significativos de <0,05 (38) y <0,001 (36).

Tabla 8: Revisión estudios clínicos sobre el grado de mucositis oral.

| Intervención/ Artículo | Tipo de tratamiento | Escala utilizada | Grado inicial | Grado Final | Media (y mediana) inicial GE | Media (y mediana) final GE | Media (y mediana) inicial GC | Media (y mediana) final GC | Valor p Estudio/Control |
|---|---------------------|------------------|---------------|-------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1)Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% Diaz y cols. (31) | Tópico | OMS | 4 | 1 | 4 (100%) | 1 (25%) | 3 (100%) | 0 (0%) | 0,072 |
| 2)Laser diodo LLLT Oton y cols. (32) | Tópico | OMS | / | / | 1,46 (1,00) | 1,50 (1,00) | 1,50 (1,00) | 2,95 (3,00) | < 0,001 |
| 3)Enjuagues 5ml de miel Ismail y cols. (33) | Tópico | OMS | 4 | 1 | 2,9 (0,88) | 1,3 (0,48) | 3,3 (0,67) | 2,2 (0,63) | 0,001 |
| 4)Enjuagues con Ibuprofeno 0,6% Ioroi y cols. (34) | Tópico | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 5)Terapia fotodinámica con azul de metileno 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Tópico | OMS | 3 | 1 | 2,46 (0,63) | 0,60 (0,61) | 2,1 (0,74) | 0,60 (0,63) | 0,085 |

| | | | | | | | | | |
|--|-----------|-----|---|-----|----------------|----------------|--------------|--------------|---------|
| 6)Acetaminofen,AINES,Opioides Ling y cols. (37) | Sistémico | OMS | / | / | 1,3 (1,6) | 2,2 (1,6) | 2,6 (0,9) | 2,9 (0,9) | < 0,001 |
| 7)Samital Pawar y cols. (38) | Sistémico | OMS | 3 | 1 | 2,94 (0,43) | 2,00 (0,35) | 3,00 | 3,00 | < 0,05 |
| 8)Samital Bertoglio y cols. (36) | Sistémico | OMS | 3 | ≤ 1 | 2,72 | 0,48 | / | / | < 0.001 |

OMS= Organización mundial sanidad; GE= Grupo estudio; GC= Grupo control.

8.4.2 Grado de Dolor

En relación con la disminución del dolor debido a la mucositis oral, se puede ver en la tabla 9 que todos los estudios, excepto el de Diaz y cols. (31) que utilizó escala verbal analógica (EVA) para medir el grado de dolor, utilizaron la escala visual analógica (VAS).

Al comparar los resultados de los tratamientos tópicos y sistémicos en la disminución del grado de dolor de la mucositis oral, se observan algunas diferencias significativas.

En los estudios que utilizaron tratamientos tópicos (31–35), se observa una disminución del grado de dolor inicial (media de: 7) a un grado de dolor final inferior (media: 3).

El tratamiento con Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% (31), disminuyó el grado inicial del dolor de 7 a 2 de la escala EVA, no hay medias y medianas, hay un valor $p > 0,05$, lo que indica que no hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula en un nivel de significancia estadística convencional.

El láser diodo LLLT (32) y los enjuagues con miel (33) lograron valores significativos por el valor $p < 0,001$ y $0,004$, respectivamente. Con un aumento de la media inicial respecto a la media final en el estudio de Oton y cols. (32) 1,90 (2,00) al comienzo del estudio y 2,88 (3,00) al final (en el grupo de estudio), y un aumento más significativo en el grupo de control con 3,33 (3,00) en el basal y en el final con 7,64 (8,00), estos datos indican que el dolor no disminuyó significativamente y se mantuvo en un nivel similar al del inicio del estudio. En el estudio de Ismail y cols. (33), mejoró considerablemente la media basal respecto a la final, media (mediana) inicial de 8,9 (0,88), se puede notar que los pacientes en este estudio experimentaron un dolor muy intenso al comienzo del estudio. Sin embargo, después del tratamiento con enjuagues de miel (5ml), la media del

dolor final fue de 2,7 (con mediana de 0,82), lo que indica una disminución significativa del dolor.

Por otro lado, el enjuague con ibuprofeno 0,6% (34) no proporcionó un valor p para la significancia estadística, pero se consiguió una reducción de la escala VAS desde el inicio del tratamiento hasta el final, con una media inicial de 3.6 y final de 2,25.

El estudio de Lavaee y cols. (35), no proporciona datos por el grado de dolor de la mucositis oral.

En los estudios que utilizaron tratamientos sistémicos, se observa una disminución del grado de dolor inicial al final. El estudio de Bertoglio y cols. (36) se obtuvieron datos significativos por los valores p de $<0,05$, el grado de dolor inicial era de 7,3 y al final del tratamiento de 0,5 en el grupo de estudio.

Por el grupo de estudio de la intervención con el Samital (38), los datos indican que el tratamiento produjo una disminución significativa en el grado de dolor de los pacientes, ya que el valor p es menor que 0,05. Esto sugiere que la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar es muy baja y que es probable que el tratamiento haya sido efectivo en la reducción del dolor en los pacientes con mucositis oral.

Sin embargo, en el estudio de Ling y cols. (37), no se logró una mejora significativa en el grupo de estudio ni en el grupo de control, con medias que aumentaron de 2,3 a 2,5 en el grupo de estudios, el dolor se mantuvo a un nivel similar al del inicio del estudio.

En general, se puede observar que los tratamientos parecen ser bastante similares en el disminuir el grado de dolor en la mucositis oral. Sin embargo, se debe tener en cuenta que cada tratamiento se ha probado en diferentes contextos y que los resultados pueden variar según la gravedad y el tipo de mucositis oral.

Tabla 9: Revisión estudios clínicos sobre el grado de dolor.

| Artículo | Tipo de tratamiento | Escala utilizada | Grado Dolor inicial | Grado Dolor final (GE-GC) | Media inicial GE | Media final GE | Media inicial GC | Media final GC | Valor p |
|--|---------------------|------------------|---|---|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 1)Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% Diaz y cols. (31) | Tópico | EVA | 7 | GE: 2,1 GC: 2,5 | / | / | / | / | 0,646 >0,05 |
| 2)Laser diodo LLLT Oton y cols. (32) | Tópico | VAS | / | GE:/ GC:/ | 1,90 (2,00) | 2,88 (3,00) | 3,33 (3,00) | 7,64 (8,00) | < 0,001 |
| 3)Enjuagues 5ml de miel Ismail y cols. (33) | Tópico | VAS | Min:8 Max:10 | GE: Min:2 Max:4 GC: Min:3 Max:7 | 8,9 (0,88) | 2,7 (0,82) | 9,1 (0,88) | 4.4 (1,58) | 0,004 |
| 4) Enjuagues con Ibuprofeno 0,6% Ioroi y cols. (34) | Tópico | VAS | Media: 3,6 Min: 0,1 Max: 7,1 | Media: 2,25 GE: Min: 0 Max: 4,5 GC: / | / | 1,28 (1,5) | / | / | / |
| 5) Terapia fotodinámica con azul de metileno 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Tópico | OMS | / | GE:/ GC:/ | / | / | / | / | / |
| 6) Samital Bertoglio y cols. (36) | Sistémico | VAS | 7,3 | GE: 0,5 GC: / | / | 3,9 | / | / | < 0,05 |
| 7)Acetaminofen,AINES,Opioides Ling y cols. (37) | Sistémico | VAS | / | GE:/ GC:/ | 2,3 (0,8) | 2,5 (0,7) | 2,3 (0,7) | 2,5 (0,8) | 0,734 |
| 8)Samital Pawar y cols. (38) | Sistémico | VAS | 7 | GE: 3,2 GC: 5 | 3,24 (1,03) | 2,88 (0,93) | / | / | < 0,05 |

EVA= Escala verbal analógica; VAS: escala visual analógica; GE= Grupo estudio; GC= Grupo control.

9.DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de los tratamientos tópicos en comparación con los tratamientos sistémicos para la mucositis oral en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello. El objetivo de esta revisión fue evaluar ambas intervenciones respecto a la disminución del grado de mucositis oral; y de forma secundaria estudiar la reducción de la intensidad del dolor.

Aunque se han estudiado varios agentes terapéuticos, tanto tópicos como sistémicos, todavía no se ha identificado un protocolo de tratamiento estándar efectivo para manejar la mucositis oral.

9.1. Grado de mucositis oral

Los resultados de esta revisión sistemática, que abarca 8 investigaciones científicas, son parecidos entre sí, de los 5 tratamientos tópicos, loriol y cols. (34) no proporcionaba resultados sobre el grado de mucositis, el Gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2% (31) ha tenido resultados que no muestran una mejoría clínica de los pacientes del grupo de estudio, este agente no reduce ni la frecuencia ni el grado de mucositis en la cavidad oral. Estos resultados concuerdan con otros trabajos en enjuagues de clorhexidina, como en el estudio presentado por Rutkauskas y David (39), que investigaron el efecto de la clorhexidina versus un placebo en pacientes sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas o quimioterapia con indicación de remisión, donde también en este estudio la clorhexidina no ha sido eficaz en el tratamiento contra la mucositis oral. Existen estudios que respaldan el uso de clorhexidina al 0,12% para reducir la frecuencia de la mucositis oral en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con quimioterapia (40,41). Se puede sugerir que la clorhexidina puede desempeñar un papel en la reducción del daño oral durante la radio quimioterapia, posiblemente a través del control de la placa y una reducción de la microflora oral (31).

Se ha observado un efecto citoprotector antes y durante el estrés oxidativo en el tratamiento con láser diodo LLLT (32), con el grupo de estudio que ha tenido

resultados más favorables en comparación con el grupo control. Resultados similares han sostenidos la conclusión de una reducción del grado de mucositis oral (42–44). En contra hay dos artículos (45,46), que han demostrado que la aplicación de LLLT a lesiones debidas por mucositis oral, situadas cercanas a cáncer de cabeza y cuello, puede favorecer el crecimiento del cáncer si en la zona de irradiación están presentes células malignas (47).

El estudio de Ismail con enjuagues (5 ml) (33) y aplicación tópica de miel, han obtenido una reducción del grado de mucositis oral, reduciendo las lesiones en 8 pacientes sobre 10 en el grupo de estudio y en 4/10 en el grupo control. La acción de la miel y sus efectos estimulantes sobre la granulación y la epitelización ayudan a reducir la lesión. Según Hawley y cols.(48) los resultados tampoco no concordaban con el estudio actual, esto podría deberse a la intolerancia del paciente a la miel de manuka utilizada en ese estudio.

La terapia fotodinámica de Lavaee y cols. (35) ha tenido medias significativas en los dos grupos (estudio y control), con una disminución de grado 3 (inicial) a grado 1 (final). En contra a este estudio, Stupakova y cols. y Machado y cols.(49,50), donde han obtenido efectos inhibitorios sobre la curación en la primera y segunda semana. Han formulado la hipótesis que el absorbimiento de la luz induce efectos inhibidores sobre los fibroblastos.

De los 3 tratamientos sistémicos, el estudio de Ling y cols. (37) sobre el utilizo de analgésicos (paracetamol, AINES con vida corta y la morfina o fentanilo transdérmico), ha obtenido resultados desfavorables, con medias negativas entre el comienzo y el final del estudio. Publicaciones recientes (51–53), sugieren el uso de fármacos adyuvantes con mayor frecuencia y en fases más tempranas de la de la OM para conseguir un mejor alivio del dolor (54).

Los dos estudios sobre el SAMITAL (36,38), han obtenido resultados positivos, con una reducción significativa del grado de mucositis oral respecto al comienzo de los estudios.

Los estudios (38,55), sugieren que esta formulación puede proporcionar un avance en la gestión de la mucositis oral.

Los resultados de tolerabilidad de este estudio (38) confirman los de otros estudios (56), donde el SAMITAL ha resultado bien tolerado y seguro.

9.2. Grado de dolor

En el contexto de esta revisión sistemática, se estableció como segundo objetivo analizar la disminución del dolor utilizando la escala VAS en los diferentes estudios analizados. Cabe mencionar que, entre las investigaciones incluidas en el análisis, se encontró un estudio (31), que utilizó una escala diferente, específicamente la escala EVA para medir el dolor. En general, la disminución del grado de dolor evaluado a través de la escala VAS fue uno de los aspectos más relevantes de los tratamientos analizados en esta revisión.

Por los tratamientos tópicos, el uso de gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2% (31) no demostró mejoras significativas en el grado de dolor experimentado por los pacientes antes y después de su aplicación. Sin embargo, estos resultados no son respaldados por la literatura (41), que muestra resultados favorables en la reducción del dolor con este tratamiento.

En el campo de la terapia láser (32), se ha demostrado que cuando un láser de bajo nivel proporciona energía que interactúa con las células, proporciona diversas funciones positivas, como un proceso de curación acelerado, alivio del dolor, regeneración de tejidos y mejora inmunológica. Durante los períodos de seguimiento, se observaron puntuaciones de dolor más elevadas y flujos más bajos (estimulados y no estimulados) en comparación con la evaluación inicial ($p < 001$). Nuestros resultados, al igual que otros estudios previos (45,46,57), evidenciaron que la terapia láser tiene efectos positivos en los niveles de dolor autoevaluados por los pacientes.

En el grupo de prueba de nuestro estudio, la intervención con enjuagues de miel 0,5 ml (33) produjo una disminución constante en la puntuación de la escala visual analógica (VAS) durante todo el periodo de tratamiento, y al final del mismo se produjo una disminución significativa de la VAS. En contraste, los pacientes del grupo de control solo mostraron una ligera disminución de la VAS. Bardy y cols. (58), descubrieron que no había ninguna diferencia significativa entre la aplicación tópica de miel y el tratamiento convencional, pero esto podría deberse al cumplimiento del paciente.

Los enjuagues con ibuprofeno (34) pueden ser una opción terapéutica eficaz y segura por el alivio del dolor debido a la mucositis oral. Cuando el ibuprofeno se consume en una forma líquida analgésica, se ha reportado que causa una

sensación desagradable en el sabor (comúnmente descrito como amargo) y una irritación en la parte posterior de la boca y la garganta (59,60).

Los tratamientos sistémicos son una opción comúnmente utilizada para tratar el dolor en diferentes patologías. A pesar de que algunos pacientes pueden presentar mejoras significativas con este tipo de tratamiento, existen casos en los que los resultados no son los esperados. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado una disminución del dolor desde el inicio hasta el final del tratamiento en pacientes que recibieron tratamientos sistémicos.

En el estudio realizado por Ling y cols. (37), se observó una falta de disminución en el grado de dolor en todos los grupos participantes, tanto en el grupo de estudio como en el grupo de control. Es importante destacar que los resultados obtenidos no reflejaron éxito positivo alguno en el tratamiento del dolor.

Según investigaciones recientes, se ha evidenciado que el dolor neuropático debido a la mucositis oral es una condición que se presenta con cierta frecuencia (52,61). Es importante destacar que el dolor neuropático es una forma de dolor crónico que no es sensible a los analgésicos convencionales, como los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), lo que dificulta su tratamiento. Por otro lado, los anestésicos tópicos pueden proporcionar cierto alivio, pero su efecto es muy corto y no resultan eficaces a largo plazo. En este sentido, se hace necesario buscar alternativas terapéuticas que permitan controlar el dolor neuropático de manera efectiva y duradera.

Una de las opciones de tratamiento que se ha demostrado efectiva en algunos casos es el uso de antidepresivos o anticonvulsivantes (62). Estos fármacos actúan modificando la actividad neuronal y reduciendo la sensación de dolor neuropático, aunque su eficacia puede variar según el paciente y la causa del dolor. Es importante destacar que el tratamiento del dolor neuropático debe ser individualizado y guiado por un especialista, con el fin de maximizar los beneficios y minimizar los efectos secundarios. Otras publicaciones recientes (51–53), sugieren el uso de fármacos adyuvantes con mayor frecuencia y en fases más tempranas de la de la mucositis oral para conseguir un mejor alivio del dolor.

Se ha observado que el SAMITAL (36) es un tratamiento efectivo en la disminución del grado de dolor inicial en pacientes que lo reciben. Es importante

destacar que el SAMITAL actúa sobre el sistema nervioso central, modulando la percepción del dolor y reduciendo la inflamación asociada a ciertas patologías dolorosas. Asimismo, se ha evidenciado que este tratamiento puede ser bien tolerado por los pacientes y no se han reportado efectos secundarios graves. Durante años, el enfoque terapéutico en pacientes con mucositis oral se ha centrado en el alivio sintomático del dolor, utilizando analgésicos sistémicos como primera opción. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que estas intervenciones no son efectivas para proporcionar un alivio suficiente del dolor en pacientes con mucositis debilitante, a pesar de la personalización del tratamiento (54).

La reducción significativa respecto al basal de las puntuaciones del dolor con SAMITAL (38), observada desde el 4° día hasta el final del tratamiento (50 días), confirma las propiedades analgésicas de los componentes activos del SAMITAL. Estos resultados son similares a los de (56).

9.3. Limitaciones del estudio

La revisión sistemática realizada en relación con el tratamiento de la mucositis oral evidenció algunas limitaciones que deberían ser consideradas. En primer lugar, la calidad metodológica es moderada en general, debido principalmente a la heterogeneidad de los estudios por las diversas intervenciones tópicas y sistémicas.

La falta de estudios clínicos comparativos randomizados en uno de los ocho estudios evaluados, específicamente en el estudio sobre el SAMITAL de Bertoglio y cols. (36). Esta limitación puede ser importante, ya que la ausencia de un grupo de control que permita la comparación directa con un placebo o con otras intervenciones puede dificultar la interpretación de los resultados y la generalización de los hallazgos.

Otra limitación encontrada fue la variabilidad en el tiempo de seguimiento entre los estudios, lo que dificulta la comparación directa de los resultados obtenidos, ya que permite evaluar la efectividad y seguridad de una intervención terapéutica a largo plazo, así como la aparición de posibles efectos secundarios o complicaciones tardías.

Además de la variabilidad en el tiempo de seguimiento, se observó una reducción en el tamaño de la muestra en algunos de los estudios evaluados, como los estudios de Diaz, Lavaee y Ioroi (31,34,35).

Además de las limitaciones previamente mencionadas, se encontraron otras limitaciones importantes en algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Una de ellas fue la heterogeneidad en términos de presentación de los resultados de los estudios, como el uso de diferentes escalas de medición del dolor en los estudios de Diaz y cols. (31), lo que dificultó la comparación directa de los resultados obtenidos con los de otros estudios que utilizaron escalas diferentes.

Otra limitación encontrada en el estudio de Ioroi y cols. (34), fue la falta de datos sobre el grado de mucositis oral, lo que impidió la evaluación de la efectividad de la intervención terapéutica en la reducción de los síntomas de la enfermedad. Además, este estudio no proporcionó medias sobre los resultados del grado de dolor, lo que dificultó la comparación directa de los resultados con los de otros estudios incluidos en la revisión sistemática. La heterogeneidad de los resultados encontrados en los estudios destaca la necesidad de estandarizar las herramientas de evaluación validadas y las intervenciones similares en el tratamiento de la mucositis oral. Esta estandarización permitiría una comparación más precisa y significativa de los efectos del tratamiento en base a estudios clínicos randomizados.

Es fundamental destacar que cada paciente es único y puede responder de manera diferente a los tratamientos para la mucositis oral, ya que pueden existir factores individuales que influyen en su efectividad, tales como la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades, la edad y la tolerancia del paciente a los tratamientos. Es importante tener en cuenta que la sensación de dolor es subjetiva y puede variar significativamente de un individuo a otro, por lo que los resultados obtenidos en un estudio no serán necesariamente iguales para todos los participantes. Además, el dolor es una experiencia multifactorial que puede estar influenciada por factores psicológicos, sociales, culturales y biológicos. Por tanto, es necesario realizar una evaluación exhaustiva de cada caso individual para seleccionar el tratamiento más adecuado y personalizado para cada paciente. Asimismo, es importante tener en cuenta que tanto los

tratamientos tópicos como los sistémicos pueden tener efectos secundarios, y algunos pueden ser graves. Por lo tanto, es crucial que los pacientes reciban una supervisión médica adecuada durante todo el proceso de tratamiento para garantizar su seguridad y evitar posibles complicaciones.

Es importante que los profesionales de la salud y los pacientes trabajen juntos para establecer un plan de tratamiento integral y personalizado que incluya medidas para controlar el dolor y prevenir la progresión de la mucositis oral.

10.CONCLUSIONES

Conclusiones principales

- 1- El grado de mucositis oral, evaluado mediante la escala OMS, obtuvo mejorías en los tratamientos tópicos con el láser diodo LLLT (32), con la terapia fotodinámica con azul de metileno (0,05 mg/ml) (35) y con el enjuague con 5ml de miel (33), y en las intervenciones con el SAMITAL para los tratamientos sistémicos (36,38).

Conclusiones específicas

- 2- El grado de dolor, evaluado mediante la escala VAS/EVA, mostró una reducción en las intervenciones tópicas tanto con los enjuagues de miel (5ml) como por el láser diodo LLLT (32) y por las intervenciones sistémicas en los dos estudios en tratamiento con el SAMITAL (36,38).

11. BIBLIOGRAFIA

1. Ana GS, Costa Normando AG, de Toledo IP, dos Reis PED, Silva Guerra EN. Topical treatment of oral mucositis in cancer patients: A systematic review of randomized clinical trials., Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2020.
2. Spencer SH, Menard SM, Labeledz MZ, Krueger CD, Sarna K v. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. Journal of Oncology Pharmacy Practice. SAGE Publications Ltd; 2020.
3. Pulito C, Cristaudo A, Porta C la, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. BioMed Central Ltd; 2020.
4. Sonis ST. Oral mucositis. Anti-Cancer Drugs. 2011.
5. Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: Promises and pitfalls. Journal of Clinical Oncology. 2006.
6. Gutiontov SI, Shin EJ, Lok B, Lee NY, Cabanillas R. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck surgeons. Head and Neck. John Wiley and Sons Inc.; 2016.
7. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: Option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. OncoTargets and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2016.
8. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PS da S. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. Einstein (Sao Paulo, Brazil). 2018.
9. Griffin RJ, Prise KM, McMahan SJ, Zhang X, Penagaricano J, Butterworth KT. History and current perspectives on the biological effects of high-dose spatial fractionation and high dose-rate approaches: GRID, microbeam & FLASH radiotherapy. British Journal of Radiology. British Institute of Radiology; 2020.
10. Lalla R v., Brennan MT, Gordon SM, Sonis ST, Rosenthal DI, Keefe DM. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. J Natl Cancer Inst Monogr. 2019(53).
11. Erden Y, Ipek Coban G. Improvement of the comfort perception scale in oral mucositis. Jpn J Clin Oncol. 2021;51(11):1636–42.

12. Kolcaba KY, Kolcaba RJ. An analysis of the concept of comfort. *Journal of Advanced Nursing*. 1991.
13. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FKL, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: Demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704–13.
14. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013.
15. Elad S, Cheng KKF, Lalla R v., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423–31.
16. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalan G. Oral Cooling (Cryotherapy), an Effective Treatment for the Prevention of 5-Fluorouracil-induced Stomatitis. *Eur J Cancer*. 1994.
17. Lopes NNF, Plapler H, Lalla R v., Chavantes MC, Yoshimura EM, da Silva MAB, et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers Surg Med*. 2010;42(6):546–52.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.
19. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses, *European Journal of Epidemiology*. 2010.
20. Sangthawan D, Phunggrassami T, Sinkitjarurnchai W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2013;96(1):69–76.
21. Mogensen S, Sverrisdóttir E, Sveinsdóttir K, Trelldal C, Jensen K, Jensen AB, et al. Absorption of Bupivacaine after Administration of a Lozenge as

- Topical Treatment for Pain from Oral Mucositis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120(1):71–8.
22. Gao H, Wu N, Wang N, Li J, Sun J, Peng Q. Chitosan-based therapeutic systems and their potentials in treatment of oral diseases. *Int J Biol Macromol.* 2022;222:3178–94.
 23. Silva LAD, Pinheiro SL. Clinical Evaluation of Intravascular Blood Irradiation with Laser, Photobiomodulation, and Photodynamic Therapy in Cancer Patients with Mucositis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021;39(11):687–95.
 24. Isozaki AB, Brant JM. Clinical Updates in Mucositis-Related Symptom Management. *Semin Oncol Nurs.* 2022;38(1).
 25. Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, Demirtas N, Kandas NO. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. *Lasers Med Sci.* 2017;32(3):673–7.
 26. Sanz R, Calpena AC, Mallandrich M, Gimeno Á, Halbaut L, Clares B. Development of a buccal doxepin platform for pain in oral mucositis derived from head and neck cancer treatment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2017;117:203–11.
 27. Elad S, Cheng KKF, Lalla R V., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423–31.
 28. Perchyonok VT, Zhang S, Oberholzer T. Novel melatonin-chitosan hydrogels as suitable oral bio-drug delivery systems to fight oral mucositis: Synergy of antioxidants and bioactives in action. *Curr Org Chem.* 2012;16(20):2430–6.
 29. Sprinzi GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR and Lukas P, Thumfart WF. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer.* 2001;37(16):2003–9.
 30. Simoes A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PHRN, Cristofaro M, et al. Laser Phototherapy as Topical Prophylaxis Against Head and Neck Cancer Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Comparison Between Low and High/Low Power Lasers. *Lasers Surg Med.* 2009;41(4):264–70.

31. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(3):e378–85.
32. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais MO, Pinezi JCD, Leles CR, Silva MAGS, et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Special Care in Dentistry*. 2013;33(6):294–300.
33. Ismail HS, Hashem AS, Elsayed TEE, Alam MK. Evaluation of topical application of SIDR honey in the management of radiotherapy induced oral mucositis. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2019;(4):1436–46.
34. Ioroi T, Kiyota N, Imamura Y, Tanda M, Aoki S, Okuno M, et al. Ibuprofen gargle for chemo- or Chemoradiotherapy-induced Oral Mucositis: A feasibility study. *J Pharm Health Care Sci*. 2020;6(1).
35. Lavaee F, Amanati A, Ramzi M, Naseri S, Shakiba Sefat H. Evaluation of the effect of photodynamic therapy on chemotherapy induced oral mucositis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30.
36. Bertoglio JC, Calderón S, Lesina B, Pilleux L, Morazzoni P, Riva A, et al. Effect of SAMITAL® in the treatment of chemotherapy-induced mucositis in adult oncohematological patients. *Future Oncology*. 2013;9(11):1727–32.
37. Ling IS, Larsson B. Individualized pharmacological treatment of oral mucositis pain in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *SUPPORTIVE CARE IN CANCER*. 2011;19(9):1343–50.
38. Pawar D, Neve RS, Kalgane S, Riva A, Bombardelli E, Ronchi M, et al. SAMITAL® improves chemo/radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: Results of a randomized, placebo-controlled, single-blind Phase II study. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(3):827–34.
39. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1993;76(4):441–8.

40. Soares ADS, Wanzeler AMV, Cavalcante GHS, Barros EMDS, Carneiro RDCM, Tuji FM. Therapeutic effects of andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. *J Ethnopharmacol.* 2021;264.
41. Costa EMM de B, Fernandes MZ, Quinderé LB, Souza LB de, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesquisa Odontológica Brasileira.* 2003;17(2):147–50.
42. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tunè J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer.* 2011, 10;19(8):1069–77.
43. Bensadoun RJ. Low Level Laser Therapy. *The Cancer Journal.* 2002;8(3):236–8.
44. Eduardo F de P, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo C de P. Severity of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation and an Oral Laser Phototherapy Protocol: A Survey of 30 Patients. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(1):137–44.
45. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer.* 1995;76(12):2550–6.
46. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: Results of a double blind randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics.* 1997;38(4):697–703.
47. Oton-Leite AF, Silva GBL, Moraes MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med.* 2015;47(4):296–305.
48. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer.* 2014;22(3):751–61.

49. Stupáková V, Varinská L, Miroššay A, Šarišský M, Mojžiš J, Dankovčík R, et al. Photodynamic effect of hypericin in primary cultures of human umbilical endothelial cells and glioma cell lines. *Phytotherapy Research*. 2009;23(6):827–32.
50. dos Santos Nunes Pereira AC, Chahin BM, Tarzia A, Vilela RM. Nutritional status and prognosis in children with immunodeficiencies undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;52:1–11.
51. Epstein JB, Elad S, Eliav E, Jurevic R, Benoliel R. Orofacial Pain in Cancer: Part II—Clinical Perspectives and Management. *J Dent Res*. 2007;86(6):506–18.
52. Epstein JB, Wilkie DJ, Fischer DJ, Kim YO, Villines D. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol*. 2009;1(1):26.
53. Benoliel R, Epstein J, Eliav E, Jurevic R, Elad S. Orofacial Pain in Cancer: Part I—Mechanisms. *J Dent Res*. 2007;86(6):491–505.
54. Ling IS, Larsson B. Individualized pharmacological treatment of oral mucositis pain in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(9):1343–50.
55. Bertoglio JC, Folatre I, Bombardelli E, Riva A, Morazzoni P, Ronchi M, et al. Management of gastrointestinal mucositis due to cancer therapies in pediatric patients: results of a case series with SAMITAL[®]. *Future Oncology*. 2012;8(11):1481–6.
56. Giacosa A PDBJBEMPRMPGRA. SAMITAL[®]: a new challenge for the treatment of oral mucositis induced by chemo/ radiotherapy. .
57. Nes AG, Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev*. 2005;52(1):68–72.
58. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;50(3):221–6.
59. Breslin PAS. Ibuprofen as a Chemesthetic Stimulus: Evidence of a Novel Mechanism of Throat Irritation. *Chem Senses*. 2001;26(1):55–65.

60. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(1):84–91.
61. Benoliel R, Epstein J, Eliav E, Jurevic R, Elad S. Orofacial Pain in Cancer: Part I—Mechanisms. *J Dent Res.* 2007 Jun;86(6):491–505.
62. Laird B, Colvin L, Fallon M. Management of Cancer Pain: Basic Principles and Neuropathic Cancer Pain. *Eur J Cancer.* 2008;44(8):1078–82.

12.ANEXOS

Tabla 1: grados de mucositis según la escala OMS, INC, RTOG (4,10,11).

| Grado | Escala OMS | Escala INC | Escala RTOG |
|-------|--|---|---|
| 0 | Sin síntomas/signos | Sin signos | Sin signos |
| 1 | Dolor o eritema | Eritema de la mucosa | Eritema de la mucosa |
| 2 | Dolor, eritema, edema o ulceración | Irregulares ulceraciones pseudomembranas | o Reacción parcheada <1,5 cm, no contigua |
| 3 | Dolor, eritema, edema o ulceración, pero el paciente puede tomar sólo alimentos líquidos | Ulceraciones confluentes pseudomembranas; sangrado traumatismo menor | o Reacción confluyente con >1,5 cm, contigua |
| 4 | El paciente no puede comer | Necrosis tisular; sangrado espontáneo significativo; consecuencias que amenazan la vida | Necrosis o ulceración profunda +/- hemorragia |

Tabla 2: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

| Base de datos | Búsqueda | Número de artículos |
|-----------------------|--|---------------------|
| PubMed | (("oral mucositis" AND "radiotherapy"[MeSH Terms] AND ("chemotherapys"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("topical"[All Fields] OR "topically"[All Fields] OR "topicals"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND ("degree"[All Fields] OR "degrees"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) AND ((humans[Filter]) AND (2012:2022[pdat])) | 95 |
| Scopus | ALL (oral AND mucositis AND radiotherapy OR chemotherapy AND topical AND treatment OR systemic AND treatment AND degree) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012)) | 222 |
| Web of Science | (((TS=(oral mucositis AND radiotherapy OR chemotherapy)) AND TS=(oral mucositis AND topical treatment)) OR TS=(oral mucositis AND systemic treatment)) AND (TS=(oral mucositis AND degree)) | 13 |

Tabla 3: artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

| Autor. Año | Motivo de exclusión |
|----------------------------|---|
| 1)Sangthawan D. 2013 (20) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 2)Mogensen S. 2017 (21) | No aporta datos sobre el tratamiento de la mucositis oral |
| 3)Gao H. 2022 (22) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 4)Silva LA. 2021 (23) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 5)Isozaki AB. 2022 (24) | Pacientes sin tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia |
| 6)Bayer S. 2017 (25) | Sobre animales |
| 7)Sanz R. 2017 (26) | Sobre animales |
| 8)Elad S. 2020 (27) | No aporta datos sobre tratamientos para la mucositis oral |
| 9)Perchyonok VT. 2012 (28) | Estudio en vitro |
| 10)Sprinzl G. 2001 (29) | Fecha anterior al 2012 |
| 11)Simoës A. 2009(30) | Fecha anterior al 2012 |

Tabla 4: Revisión estudios clínicos sobre las intervenciones tópicas y sistémicas y sus conclusiones.

| Autor y Año de publicación | Tipo de estudio | N° pacientes y sexo | Intervención | Conclusiones |
|----------------------------------|--|--|---|---|
| 1)Díaz-Sanchez (31) Año: 2015 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 7 Grupo estudio:4 Grupo control:3 Hombres: 5 Mujeres: 2 | Tópico: Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% (previo enjuague con bencidamina) | El gel bioadhesivo de Clorhexidina 0,2%, no ha proporcionado mejores resultados clínicos sobre el dolor y las molestias en la MO. |
| 2)Oton (32) Año: 2013 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 60 Grupo estudio: 30 Grupo control: 30 Hombres: 49 Mujeres: 11 | Tópico: Laser diodo LLLT | Mejoría en el dolor y flujo salivar. Tiene un efecto citoprotector. |
| 3)Bertoglio (36) Año: 2013 | Ensayo clínico observacional no controlado | 25 Grupo estudio:25 Grupo control:/ Hombres: 19 Mujeres: 6 | Sistémico: Samital (sobres que se vierten en 20 ml de agua) 3/4 veces al día | Reducción del grado de mucositis oral. |
| 4)Lavaee (35) Año: 2020 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 15 Grupo estudio:8 Grupo control:7 Hombres: 9 Mujeres: 6 | Tópico: Terapia fotodinamica con azul de metilene (0,05 mg/ml) laser diodo (660nm) | Mejoría en el grado de mucositis oral. |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|---|--|--|
| 5)Ismail (33) Año: 2019 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 20 Grupo estudio: 10 Grupo control: 10 Hombres: 11 Mujeres: 9 | Tópico: Enjuagues con 5ml de miel diluido con agua. | Reducción del dolor y una mejora de la dimensión de la lesión. |
| 6)loroi (34) Año: 2020 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 10 Grupo estudio: 5 Grupo control: 5 Hombres: 6 Mujeres: 4 | Tópico: Enjuagues con Ibuprofeno (600 mg, 0,6%) | Reducción del dolor. |
| 7)Ling (37) Año: 2012 | Ensayo clínico aleatorizado, ambispectivo | 82 Grupo estudio: 59 Grupo control: 23 Hombres: 55 Mujeres: 27 | Sistémico: Acetaminofén, AINES, Opioides | Tratamiento del dolor ineficaz. |
| 8)Pawar (38) Año: 2013 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | Total: 30 Grupo estudio:20 Grupo control: 10 Hombres: 26 Mujeres: 4 | Sistémico: Samital (suministrado 4 veces/día por vía oral) | Reducción de la gravedad de MO, con mejoramientos en el dolor, irritación y en los parámetros de calidad de vida. |

Tabla 5: Revisión estudios clínicos sobre los tratamientos de control, las escalas utilizadas, los tiempos de seguimiento y los abandonos.

| Autor y Año de publicación | Tipo de tratamiento control | Tipo de tratamiento oncológico | Escalas utilizadas para la evaluación del grado de MO y el dolor | Tiempo de seguimiento (días/semanas) | Abandono /Retirados |
|-----------------------------|--|--------------------------------|--|--|--|
| 1)Diaz-Sanchez Año: 2014 | Gel placebo, previo enjuague con bencidamina | Q | Grado MO: OMS Dolor: EVA | 77 días 11 semanas | / |
| 2)Oton Año: 2012 | Laser simulado (falso) | R | Grado MO: NCI-CTC y OMS Dolor: VAS | 30° semana de radioterapia (no específica la semana) | 6 (4 del grupo control y 2 del grupo de estudio) |
| 3)Bertoglio Año: 2013 | / | R/Q R:3/25 pacientes | Grado MO: OMS Dolor: VAS | 22 días | / |
| 4)Lavaee Año: 2020 | Laser simulado (falso) | Q | Grado MO: OMS, NCI, WCCNR Dolor: OMS | 12 días | / |
| 5)Ismail Año: 2019 | -Oracure gel -Colutorio de bicarbonato de sodio -Kenacort -Vaselina -Daktarin gel oral -BBC aerosol | R | Grado MO: OMS Dolor: VAS | 14 días | / |
| 6)loroi Año: 2020 | Enjuagues de ibuprofeno (1000 mg, 1%) | Q | Grado MO: / Dolor: VAS | 12 días | 3 (grupo control) |

| | | | | | |
|----------------------|--|-----|---|-----------|--|
| 7)Ling Año: 2012 | Dividen en grupo de intervención precoz y tardivo | R | Grado OMS MO: Dolor: VAS | 5 semanas | / |
| 8)Pawar Año: 2012 | Placebo con colorantes FD&C Red No.40 (Allura Red, E129) y FD&C Blue No 1 (E133) | R/Q | Grado OMS y MO: OMS adaptada por el experimentador Dolor: VAS | 50 días | 3 personas se retiraron antes de empezar el estudio. Los 10 pacientes en tratamiento con el placebo se retiraron. |

R= Radioterapia; Q= Quimioterapia; MO= Mucositis oral.

Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

| | Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección) | Ocultación de la asignación (sesgo selección) | Cegamientos participantes y personal (sesgo realización) | Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección) | Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción) | Descripción selectiva (sesgo notificación) | Otros sesgos |
|--------------------------------|--|---|--|---|---|--|--------------|
| Diaz-Sanchez y cols. 2015 (31) | + | + | + | - | + | + | + |
| Oton-Leite y cols. 2013 (32) | + | - | ? | + | + | + | + |
| Lavaee y cols. 2020 (35) | + | + | - | ? | ? | ? | ? |
| Ismail y cols. 2019 (33) | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Iloroi y cols. 2020 (34) | + | + | - | - | + | + | - |

| | | | | | | | |
|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Ling y cols. 2012 (37) | + | + | - | + | + | - | + |
| Pawar y cols 2013 (38) | ? | + | - | - | - | - | - |

Tabla 7: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

| | Representatividad cohorte | Selección cohorte no expuesta | Comprobación exposición | Demostración no presencia variable | Comparabilidad (factor más importante) | Comparabilidad (otros factores) | Medición resultados | Suficiente seguimiento | Tasa de abandonos | Total |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-------|
| Bertoglio y cols. 2013 (36) | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | - | ★ | ★ | - | 7 |

Fig. 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

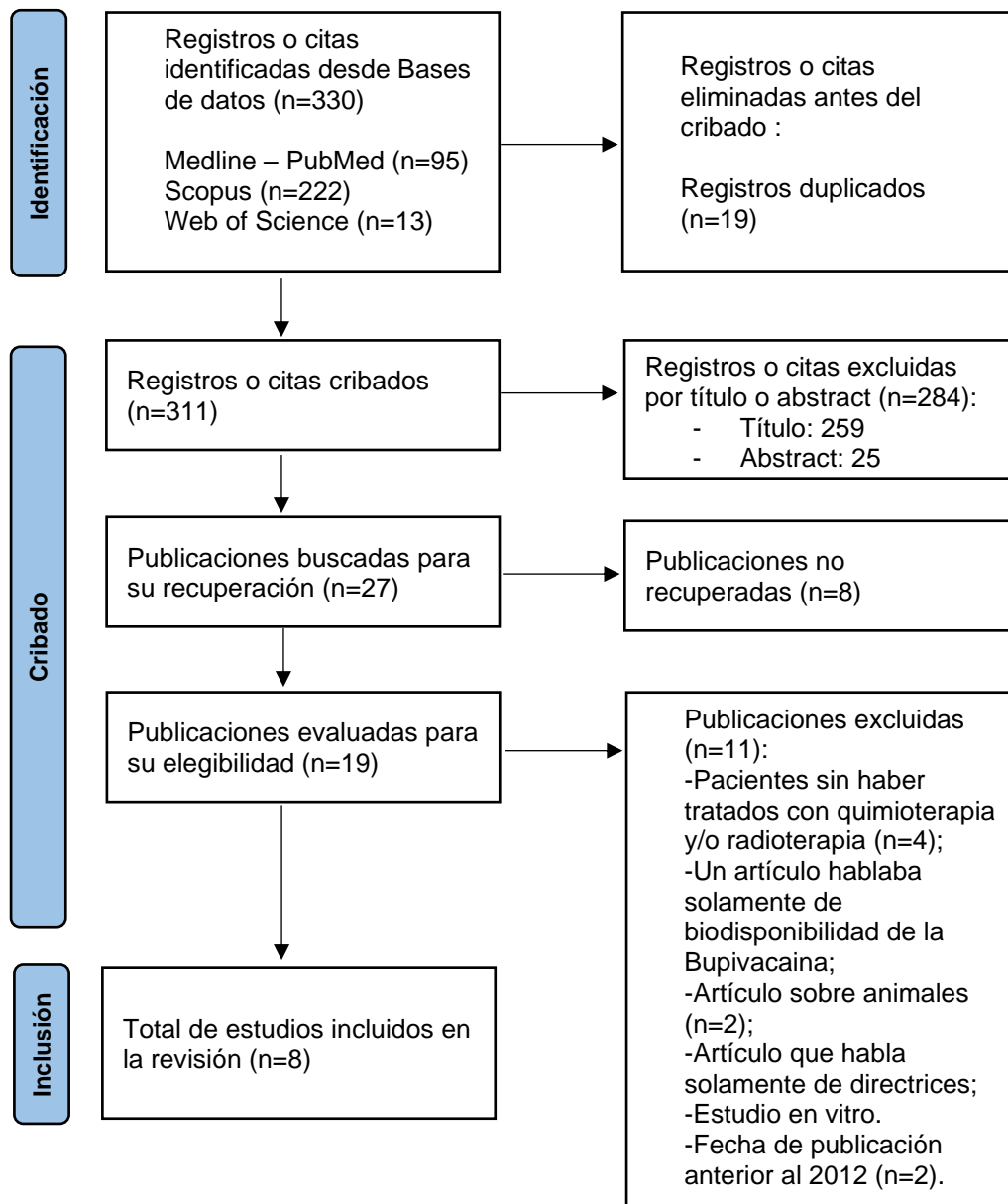


Fig.2: Representación del riesgo de sesgo

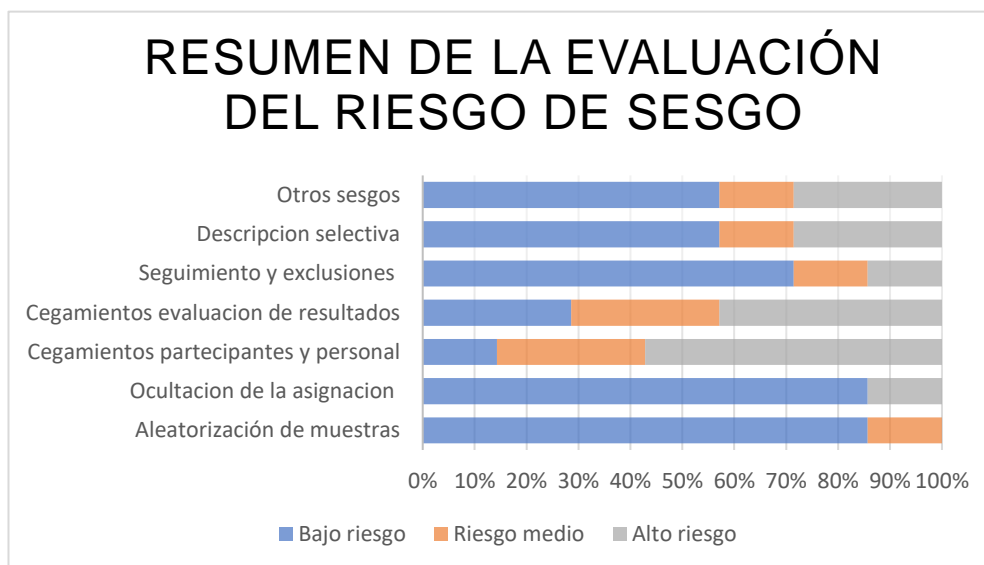


Tabla 8: Revisión estudios clínicos sobre el grado de mucositis oral.

| Intervención/ Artículo | Tipo de tratamiento | Escala utilizada | Grado inicial | Grado Final | Media (y mediana) inicial GE | Media (y mediana) final GE | Media (y mediana) inicial GC | Media (y mediana) final GC | Valor p Estudio/Control |
|---|---------------------|------------------|---------------|-------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1)Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% Diaz y cols. (31) | Tópico | OMS | 4 | 1 | 4 (100%) | 1 (25%) | 3 (100%) | 0 (0%) | 0,072 |
| 2)Laser diodo LLLT Oton y cols. (32) | Tópico | OMS | / | / | 1,46 (1,00) | 1,50 (1,00) | 1,50 (1,00) | 2,95 (3,00) | < 0,001 |
| 3)Enjuagues 5ml de miel Ismail y cols. (33) | Tópico | OMS | 4 | 1 | 2,9 (0,88) | 1,3 (0,48) | 3,3 (0,67) | 2,2 (0,63) | 0,001 |
| 4)Enjuagues con Ibuprofeno 0,6% Ioroi y cols. (34) | Tópico | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 5)Terapia fotodinámica con azul de metileno 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Tópico | OMS | 3 | 1 | 2,46 (0,63) | 0,60 (0,61) | 2,1 (0,74) | 0,60 (0,63) | 0,085 |
| 6)Acetaminofen,AINES,Opioides Ling y cols. (37) | Sistémico | OMS | / | / | 1,3 (1,6) | 2,2 (1,6) | 2,6 (0,9) | 2,9 (0,9) | < 0,001 |
| 7)Samital Pawar y cols. (38) | Sistémico | OMS | 3 | 1 | 2,94 (0,43) | 2,00 (0,35) | 3,00 | 3,00 | < 0,05 |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----------|-----|---|-----|------|------|---|---|---------|
| 8)Samital Bertoglio y cols. (36) | Sistémico | OMS | 3 | ≤ 1 | 2,72 | 0,48 | / | / | < 0.001 |
|----------------------------------|-----------|-----|---|-----|------|------|---|---|---------|

OMS= Organización mundial sanidad; GE= Grupo estudio; GC= Grupo control.

Tabla 9: Revisión estudios clínicos sobre el grado de dolor.

| Artículo | Tipo de tratamiento | Escala utilizada | Grado Dolor inicial | Grado Dolor final (GE-GC) | Media inicial GE | Media final GE | Media inicial GC | Media final GC | Valor p |
|--|---------------------|------------------|---|---|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 1)Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% Diaz y cols. (31) | Tópico | EVA | 7 | GE: 2,1 GC: 2,5 | / | / | / | / | 0,646 >0,05 |
| 2)Laser diodo LLLT Oton y cols. (32) | Tópico | VAS | / | GE:/ GC:/ | 1,90 (2,00) | 2,88 (3,00) | 3,33 (3,00) | 7,64 (8,00) | < 0,001 |
| 3)Enjuagues 5ml de miel Ismail y cols. (33) | Tópico | VAS | Min:8 Max:10 | GE: Min:2 Max:4 GC: Min:3 Max:7 | 8,9 (0,88) | 2,7 (0,82) | 9,1 (0,88) | 4.4 (1,58) | 0,004 |
| 4) Enjuagues con Ibuprofeno 0,6% Ioroi y cols. (34) | Tópico | VAS | Media: 3,6 Min: 0,1 Max: 7,1 | Media: 2,25 GE: Min: 0 Max: 4,5 GC: / | / | 1,28 (1,5) | / | / | / |
| 5) Terapia fotodinámica con azul de metileno 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Tópico | OMS | / | GE:/ GC:/ | / | / | / | / | / |
| 6) Samital Bertoglio y cols. (36) | Sistémico | VAS | 7,3 | GE: 0,5 GC: / | / | 3,9 | / | / | < 0,05 |
| 7)Acetaminofen,AINES,Opioides Ling y cols. (37) | Sistémico | VAS | / | GE:/ GC:/ | 2,3 (0,8) | 2,5 (0,7) | 2,3 (0,7) | 2,5 (0,8) | 0,734 |
| 8)Samital Pawar y cols. (38) | Sistémico | VAS | 7 | GE: 3,2 GC: 5 | 3,24 (1,03) | 2,88 (0,93) | / | / | < 0,05 |

EVA= Escala verbal analógica; VAS: escala visual analógica; GE= Grupo estudio; GC= Grupo control.

GUIA PRISMA 2023

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------|--------|--|---------------------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review. | Front page |
| ABSTRACT | | | |
| Abstract | 2 | See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist. | 1,3 |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge. | 7-9 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses. | 20 |
| METHODS | | | |
| Eligibility criteria | 5 | Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses. | 23 |
| Information sources | 6 | Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted. | 23-25 |
| Search strategy | 7 | Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used. | 23-25 |
| Selection process | 8 | Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | 26 |
| Data collection process | 9 | Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process. | 25-26 |
| Data items | 10a | List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect. | 26 |
| | 10b | List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information. | 26 |
| Study risk of bias | 11 | Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each | 26 |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------------|--------|--|---------------------------------|
| assessment | | study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | |
| Effect measures | 12 | Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results. | 26-27 |
| Synthesis methods | 13a | Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)). | 27 |
| | 13b | Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions. | 27 |
| | 13c | Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses. | 27 |
| | 13d | Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used. | 27 |
| | 13e | Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression). | |
| | 13f | Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results. | |
| Reporting bias assessment | 14 | Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases). | |
| Certainty assessment | 15 | Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome. | |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 16a | Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram. | 29-31 |
| | 16b | Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded. | 30-31 |
| Study characteristics | 17 | Cite each included study and present its characteristics. | 31-35 |
| Risk of bias in studies | 18 | Present assessments of risk of bias for each included study. | 35-37 |
| Results of individual studies | 19 | For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots. | 37-41 |
| Results of syntheses | 20a | For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies. | 37-41 |
| | 20b | Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect. | |
| | 20c | Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results. | |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|--|--------|--|---------------------------------|
| | 20d | Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results. | |
| Reporting biases | 21 | Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed. | |
| Certainty of evidence | 22 | Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed. | |
| DISCUSSION | | | |
| Discussion | 23a | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. | 43-47 |
| | 23b | Discuss any limitations of the evidence included in the review. | 47-49 |
| | 23c | Discuss any limitations of the review processes used. | 47-49 |
| | 23d | Discuss implications of the results for practice, policy, and future research. | |
| OTHER INFORMATION | | | |
| Registration and protocol | 24a | Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered. | |
| | 24b | Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared. | |
| | 24c | Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol. | |
| Support | 25 | Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review. | |
| Competing interests | 26 | Declare any competing interests of review authors. | |
| Availability of data, code and other materials | 27 | Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review. | |

COMPARACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS TOPICOS Y SISTEMICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES CON CÁNCER TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Titulo corto: Tratamientos tópicos vs sistémicos en el tratamiento de la mucositis oral en pacientes en tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello

Autores:

Marcello Lebosì: Estudiante de 5º curso de grado de Odontología en la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

Marta Cruz Pamplona: Licenciada en Odontología. Máster en Medicina Oral y Cirugía Bucal. Profesora de Odontología, Universidad Europea de Valencia. Valencia. España.

Correspondencia

Marta Cruz Pamplona

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

marta.cruz@universidadeuropea.es

Resumen:

Introducción: La mucositis oral se refiere a lesiones ulcerativas eritematosas y dolorosas de la mucosa oral que se observan en pacientes con cáncer tratados con radioterapia y/o quimioterapia. El objetivo fue investigar la comparación de la eficacia de las principales intervenciones tópicas para reducir la severidad de la mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello, en contraposición con el uso de tratamientos sistémicos; y de evaluar la reducción de la intensidad del dolor con la escala VAS.

Material y Método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre tratamientos tópicos y sistémicos de la mucositis oral en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello hasta diciembre de 2022.

Resultados: De 330 artículos potencialmente elegibles, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 5 estudios sobre tratamientos tópicos, 3 sobre tratamientos sistémicos. Los tratamientos que han obtenidos mejorías en el grado de mucositis oral son el láser diodo LLLT, la terapia fotodinámica con azul de metileno (0,05 mg/ml), el enjuague con 5ml de miel diluido con agua por el grupo de los tratamientos tópicos y por los tratamientos sistémicos las intervenciones con el SAMITAL han obtenido una mejoría. En cuanto la disminución del grado de dolor, en los tratamientos tópicos se ha visto una disminución del dolor por los enjuagues de miel (5ml) y por el láser diodo LLLT, por los tratamientos sistémicos en los dos estudios con el SAMITAL se ha obtenido una mejoría en el grado de dolor.

Conclusión: A pesar de las limitaciones presentes, se observó que la comparación entre tratamientos tópicos y sistémicos arrojó resultados similares en términos de reducción del dolor y grado de mucositis oral, sin mostrar diferencias significativas.

Palabras claves: *Oral mucositis, Stomatitis, Topical treatment, Systemic treatment, Radiotherapy, Chemotherapy, Degree.*

Introducción:

La mucositis oral se refiere a lesiones ulcerativas eritematosas y dolorosas de la mucosa oral que se observan en pacientes con cáncer tratados con radioterapia y/o quimioterapia. En 1940 la llegada de la quimioterapia provocó un aumento significativo de la mucositis (al tiempo llamada estomatitis). La falta de terapias preventivas y terapéuticas y de protocolos para prevenir y tratar la estomatitis disminuyó la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. Fue sesenta años más tarde cuando se descubrieron los complejos mecanismos subyacentes a la patogénesis de la mucositis, y en 2007 se adoptó el término mucositis para describir las lesiones asociadas a los efectos citotóxicos de la quimioterapia y/o la radioterapia (1,2). Existen varios tipos de clasificaciones para determinar la mucositis, las cuales presentan variaciones en la evaluación de la enfermedad. La más conocida es la realizada por la OMS (Organización Mundial de la Salud).

En la actualidad, el tratamiento de la mucositis oral consiste principalmente en el control del dolor, la descontaminación oral, la reducción de la inflamación, el tratamiento de la hemorragia oral y el apoyo nutricional. Se han propuesto guías de práctica clínica para el tratamiento de la mucositis oral que incluyen cuidados paliativos e hipotetizan futuras intervenciones terapéuticas específicas. Varios estudios han investigado intervenciones tópicas alternativas que pueden reducir los síntomas y la gravedad de la mucositis, pero no hay pruebas que respalden un tratamiento estándar para la mucositis oral inducida por radioterapia y/o quimioterapia.

Dado que los agentes tópicos son más fácilmente aplicables y relativamente menos costosos que las terapias sistémicas, esta revisión sistemática tiene como objetivo proporcionar una visión actualizada y completa de los diferentes tratamientos tópicos disponibles para la mucositis, en comparación con los tratamientos sistémicos, con el fin de identificar cual es el más eficaz y seguro para los pacientes. Se trata de una tarea importante, ya que la mayoría de las revisiones sistemáticas existentes, se centran en la prevención de la mucositis, dejando de lado la evolución de los tratamientos disponibles una vez que la mucositis se ha desarrollado (1).

Material y métodos

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (3).

Pregunta PICO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

-P (población): Pacientes afectados por mucositis oral como consecuencia de quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello.

-I (intervención): Estudios que evalúen el uso de intervenciones tópicas para tratar la mucositis oral.

-C (comparación): Comparación con los tratamientos sistémicos para la mucositis oral.

-O (resultados):

-O1: La reducción del grado de mucositis con las escalas OMS, INC y /o RTOG.

-O2: La reducción de la intensidad del dolor (según la escala VAS/EVA), y la capacidad de comer y beber.

Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, prospectivo, serie de casos, estudios de cohortes prospectivos, estudios sobre individuos humanos, número de participantes ≥ 5 pacientes, con un seguimiento de >14 días, tratamiento del cáncer, tratamiento de control; Publicaciones en inglés, español o italiano; Publicados desde enero del 2012 hasta diciembre de 2022.

- **Tipo de paciente:** Paciente de edad ≥ 18 años afectado por mucositis oral, como consecuencia de quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello.
- **Tipo de intervención:** Tratamiento tópico o sistémico por la mucositis oral.
- **Tipo de variables de resultados:** Estudios que proporcionan datos sobre la reducción del grado de mucositis y como variable secundaria incluyan datos de reducción del eritema, de la intensidad del dolor (según la escala de comfort general), la cicatrización de la lesión, la intensidad del dolor y la capacidad de comer y beber.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, intervenciones tópicas o sistémicas exclusivamente para la prevención de la mucositis oral, estudios experimentales in vitro y en animales, artículos de mucositis que no deriven o que no sea por consecuencia de tratamientos oncológicos, estudios en población pediátrica.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras claves: "oral mucositis", "radiotherapy", "chemotherapy", "topical treatment", "systemic treatment", "degree". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como los términos controlados ("MeSH" para PubMed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: ((("oral mucositis" AND "radiotherapy"[MeSH Terms] AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("topical"[All Fields] OR "topically"[All Fields] OR "topicals"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]))) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR

"spanish"[Language])))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language])))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND ("degree"[All Fields] OR "degrees"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language])))) AND ((humans[Filter]) AND (2012:2022[pdat])). Con el objetivo de identificar cualquier estudio relevante que pudiera haber sido omitido en la búsqueda inicial, se llevó a cabo una revisión de las referencias bibliográficas de cada uno de los estudios incluidos. Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas de patología oral: *Journal of oral pathology & medicine*, *Journal of experimental & clinical cancer research*, *Journal of clinical Oncology*. Por último, se llevó a cabo una búsqueda cruzada de artículos potencialmente relevantes para su inclusión en el análisis. En caso de que algún artículo no estuviera disponible en su totalidad, se estableció contacto con los autores correspondientes para su adquisición. Los estudios duplicados fueron eliminados durante la revisión.

Proceso de selección de los estudios:

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (ML, MC). Se realizó un proceso de selección en tres etapas (fig.1). En la primera etapa revisaba los títulos a fin de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, número de pacientes, edad de los pacientes (años), tipo de intervención y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado.

Extracción de datos:

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de intervención (tratamientos tópicos o sistémicos): autores con el año de publicación, tipo de estudio (randomizado controlado, prospectivo, serie de casos), número de pacientes, edad de los pacientes (años), tipo de tratamiento control, localización de la lesión, tipo de tratamiento oncológico, uso de agentes tópicos o sistémicos, reducción de la lesión (en milímetros y/o porcentaje), tiempo de seguimiento (en días y/o semanas), tiempo de cicatrización de la lesión (días).

Variable general:

- **Grado de la mucositis:** es una evaluación clínica utilizada para medir la inflamación y el daño tisular. La disminución del grado de la mucositis se evalúa utilizando unas escalas de puntuación como la escala OMS, INC y/o RTOG.

Variable secundaria:

- **Grado de la intensidad del dolor:** dependiendo del grado inicial de mucositis y del grado de calidad de vida del paciente (utilizando la escala VAS).

Valoración de la calidad:

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (ML, MC) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); cuando las publicaciones cumplían todos los criterios fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo”, cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados fueron consideradas de “alto riesgo de sesgo” y “sesgo incierto” (fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (4); En el caso de una puntuación de

estrellas >6 se consideró de “bajo riesgo de sesgo” y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6 .

Síntesis de datos:

Con el objetivo de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio y de control. Debido a la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, no fue posible realizar un metaanálisis.

Resultados:

Selección de estudios:

Se obtuvieron un total de 330 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – PubMed (n=95), Scopus (n=222) y la Web of Science (n=13). De estas publicaciones, 19 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 8 artículos (5-12) cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidas en la presente revisión sistemática.

Análisis de las características de los estudios revisados:

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, como se puede observar en la tabla 1, todos los estudios son realizados en humanos, 5 artículos utilizaban tratamientos tópicos (5-8,12) y 3 artículos tratamientos sistémicos (9,11). De los tratamientos tópicos, 2 artículos utilizaban la terapia laser (6,12) y 2 artículos utilizaban los enjuagues orales (7,8) y uno utilizaba un gel de aplicación tópica (5).

7 artículos fueron controlados aleatorizado (5-8,11,12,13), 6 fueron estudios prospectivos (5-8,11,12) y 1 ambispectivo (10), 1 estudio fue observacional no controlado (9). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar.

Se trataron un total de 249 pacientes: 112 tratados con un agente tópico y 137 con un agente sistémico.

Evaluación de la calidad metodológica:

Para los estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 7 estudios (Tabla 2). Para el estudio observacional no randomizado, sin grupo control fue considerado de bajo riesgo de sesgo. El sesgo de realización (cegamiento de participantes y personal) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Fig. 2).

Síntesis de resultados:

Grado de la mucositis oral

La mayoría de los estudios utilizaron la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para medir el grado de mucositis, excepto lo de loroí y cols. (8) que no utilizó ninguna escala. De los 8 artículos revisados, 5 utilizaron tratamientos tópicos (5-8,12) y 3 utilizaron tratamientos sistémicos (9-11).

Como se puede ver en la tabla 3 el tratamiento con láser diodo de baja intensidad (LLLT) (6), demostró ser significativamente efectivo, con resultados superiores en el grupo de estudio en comparación con el grupo control. El uso de enjuagues de miel (7) también proporcionó mejores resultados en el grupo de estudio en comparación con el grupo control. Sin embargo, el gel bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% (5) no mostró mejores resultados clínicos en el grado de mucositis oral.

En cuanto a la terapia fotodinámica con azul de metileno (12), aunque se observó una disminución en la gravedad de la enfermedad, el resultado no alcanzó significancia estadística, lo que sugiere que se necesitan más estudios para determinar la eficacia del tratamiento.

En el estudio clínico que utilizó acetaminofén, AINES y opioides (10) como tratamiento sistémico, no se observó mejoría en el grado de mucositis oral en ninguno de los grupos.

Por otro lado, los estudios que utilizaron Samital (9,11) como intervención obtuvieron resultados significativos en la mejoría del grado de mucositis oral, con valores de p significativos.

Grado de Dolor

La mayoría de los estudios utilizaron la escala visual analógica (VAS) para medir el grado de dolor, excepto diaz y cols. que utilizaron (5) la escala verbal analógica (EVA).

Como se puede ver en la tabla 4 el Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% (5), no mostró una disminución significativa del dolor según la escala EVA utilizada en un estudio.

Por otro lado, el láser diodo LLLT (6) y los enjuagues con miel (7), lograron resultados significativos en la reducción del dolor, con valores de $p < 0,001$ y $0,004$ respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Oton y cols., el dolor no disminuyó significativamente en el grupo de control.

El enjuague con ibuprofeno 0,6% (8) mostró una reducción en la escala VAS del dolor desde el inicio hasta el final del tratamiento, aunque no se proporcionó un valor p para la significancia estadística.

En los estudios que utilizaron tratamientos sistémicos, se observó una disminución del dolor inicial al final del tratamiento. El Samital mostró resultados significativos en la reducción del dolor, mientras que en el estudio de Ling y cols. (10) no se logró una mejora significativa.

Discusión:

La falta de estudios aleatorios que comparan ambas técnicas hizo imposible realizar un metaanálisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva.

Grado de mucositis oral:

El Gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2% no mostró mejoría clínica en el tratamiento de la mucositis oral, lo cual concuerda con (13). Sin embargo, se sugiere que la clorhexidina puede tener un papel en la reducción del daño oral durante la radioterapia y/o quimioterapia.

El láser diodo LLLT (6), demostró ser efectivo en la reducción del grado de mucositis oral, aunque se advierte que en casos de cáncer de cabeza y cuello cerca de las zonas de irradiación, puede favorecer el crecimiento del cáncer.

El tratamiento con enjuagues y aplicación tópica de miel (7) mostró resultados positivos en la reducción de la mucositis oral, estimulando la granulación y epitelización.

La terapia fotodinámica (12), también resultó en una reducción significativa del grado de mucositis oral, aunque se han observado efectos inhibidores en la curación en estudios anteriores.

En cuanto a los tratamientos sistémicos, el uso de analgésicos (10) no demostró resultados favorables en la reducción de la mucositis oral. Sin embargo, el uso de SAMITAL mostró resultados positivos en la reducción del grado de mucositis oral y se considera una opción prometedora en el manejo de esta condición.

Grado de dolor:

En cuanto a los tratamientos tópicos, el gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2% (5), no mostró mejoras significativas en el grado de dolor experimentado por los pacientes. Sin embargo, algunos estudios sugieren que este tratamiento puede tener efectos positivos en la reducción del dolor.

La terapia láser de bajo nivel (6) demostró efectos positivos en la reducción del dolor autoevaluado por los pacientes.

El uso de enjuagues de miel (7) mostró una disminución constante en la puntuación de la escala de dolor y una disminución significativa al final del tratamiento.

Los enjuagues con ibuprofeno (8) pueden ser una opción terapéutica eficaz y segura para el alivio del dolor en la mucositis oral, aunque pueden causar sensaciones desagradables en el sabor.

En cuanto a los tratamientos sistémicos, el estudio no encontró una disminución significativa en el grado de dolor en todos los grupos participantes.

El dolor neuropático debido a la mucositis oral es una condición frecuente y difícil de tratar con analgésicos convencionales. Se han propuesto opciones de tratamiento con paracetamol, AINES y opioides para controlar este tipo de dolor. El SAMITAL (9,11) se mostró efectivo en la disminución del grado de dolor inicial en pacientes con mucositis oral, y se considera bien tolerado y seguro.

En general, la revisión destaca la importancia de buscar alternativas terapéuticas efectivas y personalizadas para el alivio del dolor en la mucositis oral, ya que los tratamientos convencionales pueden no ser suficientes. El gel de clorhexidina, la terapia láser, la miel y el SAMITAL son opciones que han mostrado resultados prometedores en la reducción del dolor, pero se necesitan más investigaciones

para confirmar su eficacia. A pesar de las limitaciones presentes, se observó que la comparación entre tratamientos tópicos y sistémicos arrojó resultados similares en términos de reducción del dolor y grado de mucositis oral, sin mostrar diferencias significativas.

Bibliografía:

1. Pulito C, Cristaudo A, Porta C La, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. BioMed Central Ltd; 2020.
2. Spencer SH, Menard SM, Labeledz MZ, Krueger CD, Sarna K V. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. SAGE Publications Ltd; 2020.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.
4. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010.
5. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(3):e378–85.
6. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais MO, Pinezi JCD, Leles CR, Silva MAGS, et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Special Care in Dentistry*. 2013;33(6):294–300.
7. Ismail HS, Hashem AS, Elsayed TEE, Alam MK. Evaluation of topical application of SIDR honey in the management of radiotherapy induced oral mucositis. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2019;(4):1436–46.
8. Ioroi T, Kiyota N, Imamura Y, Tanda M, Aoki S, Okuno M, et al. Ibuprofen gargle for chemo- or Chemoradiotherapy-induced Oral Mucositis: A feasibility study. *J Pharm Health Care Sci*. 2020;6(1).

9. Bertoglio JC, Calderón S, Lesina B, Pilleux L, Morazzoni P, Riva A, et al. Effect of SAMITAL® in the treatment of chemotherapy-induced mucositis in adult oncohematological patients. *Future Oncology*. 2013;9(11):1727–32.
10. Ling IS, Larsson B. Individualized pharmacological treatment of oral mucositis pain in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(9):1343–50.
11. Pawar D, Neve RS, Kalgane S, Riva A, Bombardelli E, Ronchi M, et al. SAMITAL® improves chemo/radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: Results of a randomized, placebo-controlled, single-blind Phase II study. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(3):827–34.
12. Lavaee F, Amanati A, Ramzi M, Naseri S, Shakiba Sefat H. Evaluation of the effect of photodynamic therapy on chemotherapy induced oral mucositis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30.
13. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1993;76(4):441–8.

Anexos:

Tabla 1: Revisión estudios clínicos sobre las intervenciones tópicas y sistémicas y sus conclusiones.

| Autor y Año de publicación | Tipo de estudio | N° pacientes y sexo | Intervención | Conclusiones |
|-----------------------------------|--|--|---|---|
| 1)Díaz-Sanchez (31) Año: 2015 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 7 Grupo estudio:4 Grupo control:3 Hombres: 5 Mujeres: 2 | Tópico: Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% (previo enjuague con bencidamina) | El gel bioadhesivo de Clorhexidina 0,2%, no ha proporcionado mejores resultados clínicos sobre el dolor y las molestias en la MO. |
| 2)Oton (32) Año: 2013 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 60 Grupo estudio: 30 Grupo control: 30 Hombres: 49 Mujeres: 11 | Tópico: Laser diodo LLLT | Mejoría en el dolor y flujo salivar. Tiene un efecto citoprotector. |
| 3)Bertoglio (36) Año: 2013 | Ensayo clínico observacional no controlado | 25 Grupo estudio:25 Grupo control:/ Hombres: 19 Mujeres: 6 | Sistémico: Samital (sobres que se vierten en 20 ml de agua) 3/4 veces al día | Reducción del grado de mucositis oral. |
| 4)Lavaee (35) Año: 2020 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 15 Grupo estudio:8 Grupo control:7 Hombres: 9 | Tópico: Terapia fotodinamica con azul de metilene (0,05 mg/ml) laser diodo (660nm) | Mejoría en el grado de mucositis oral. |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|---|--|--|
| | | Mujeres: 6 | | |
| 5)Ismail (33) Año: 2019 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 20 Grupo estudio: 10 Grupo control: 10 Hombres: 11 Mujeres: 9 | Tópico: Enjuagues con 5ml de miel diluido con agua. | Reducción del dolor y una mejora de la dimensión de la lesión. |
| 6)loroi (34) Año: 2020 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | 10 Grupo estudio: 5 Grupo control: 5 Hombres: 6 Mujeres: 4 | Tópico: Enjuagues con Ibuprofeno (600 mg, 0,6%) | Reducción del dolor. |
| 7)Ling (37) Año: 2012 | Ensayo clínico aleatorizado, ambispectivo | 82 Grupo estudio: 59 Grupo control: 23 Hombres: 55 Mujeres: 27 | Sistémico: Acetaminofén, AINES, Opioides | Tratamiento del dolor ineficaz. |
| 8)Pawar (38) Año: 2013 | Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo | Total: 30 Grupo estudio:20 Grupo control: 10 Hombres: 26 Mujeres: 4 | Sistémico: Samital (suministrado 4 veces/día por vía oral) | Reducción de la gravedad de MO, con mejoramientos en el dolor, irritación y en los parámetros de calidad de vida. |

Tabla 2: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

| | Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección) | Ocultación de la asignación (sesgo selección) | Cegamiento de participantes y personal (sesgo realización) | Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo detección) | Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción) | Descripción selectiva (sesgo notificación) | Otros sesgos |
|--------------------------------|--|---|--|---|---|--|--------------|
| Diaz-Sanchez y cols. 2015 (31) | + | + | + | - | + | + | + |
| Oton-Leite y cols. 2013 (32) | + | - | ? | + | + | + | + |
| Lavaee y cols. 2020 (35) | + | + | - | ? | ? | ? | ? |
| Ismail y cols. 2019 (33) | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Iloroi y cols. 2020 (34) | + | + | - | - | + | + | - |
| Ling y cols. 2012 (37) | + | + | - | + | + | - | + |
| Pawar y cols 2013 (38) | ? | + | - | - | - | - | - |

Tabla 3: Revisión estudios clínicos sobre el grado de mucositis oral.

| Intervención/ Artículo | Tipo de tratamiento | Escala utilizada | Grado inicial | Grado Final | Media (y mediana) inicial GE | Media (y mediana) final GE | Media (y mediana) inicial GC | Media (y mediana) final GC | Valor p Estudio/Control |
|---|---------------------|------------------|---------------|-------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1)Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% Diaz y cols. (31) | Tópico | OMS | 4 | 1 | 4 (100%) | 1 (25%) | 3 (100%) | 0 (0%) | 0,072 |
| 2)Laser diodo LLLT Oton y cols. (32) | Tópico | OMS | / | / | 1,46 (1,00) | 1,50 (1,00) | 1,50 (1,00) | 2,95 (3,00) | < 0,001 |
| 3)Enjuagues 5ml de miel Ismail y cols. (33) | Tópico | OMS | 4 | 1 | 2,9 (0,88) | 1,3 (0,48) | 3,3 (0,67) | 2,2 (0,63) | 0,001 |
| 4)Enjuagues con Ibuprofeno 0,6% Iloroi y cols. (34) | Tópico | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 5)Terapia fotodinámica con azul de metileno 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Tópico | OMS | 3 | 1 | 2,46 (0,63) | 0,60 (0,61) | 2,1 (0,74) | 0,60 (0,63) | 0,085 |
| 6)Acetaminofen,AINES,Opioides Ling y cols. (37) | Sistémico | OMS | / | / | 1,3 (1,6) | 2,2 (1,6) | 2,6 (0,9) | 2,9 (0,9) | < 0,001 |
| 7)Samital Pawar y cols. (38) | Sistémico | OMS | 3 | 1 | 2,94 (0,43) | 2,00 (0,35) | 3,00 | 3,00 | < 0,05 |
| 8)Samital Bertoglio y cols. (36) | Sistémico | OMS | 3 | ≤ 1 | 2,72 | 0,48 | / | / | < 0,001 |

OMS= Organización mundial sanidad; GE= Grupo estudio; GC= Grupo control.

Tabla 4: Revisión estudios clínicos sobre el grado de dolor.

| Artículo | Tipo de tratamiento | Escala utilizada | Grado Dolor inicial | Grado Dolor final (GE-GC) | Media inicial GE | Media final GE | Media inicial GC | Media final GC | Valor p |
|--|---------------------|------------------|---|---|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 1)Gel Bioadhesivo de Clorhexidina 0,2% Diaz y cols. (31) | Tópico | EVA | 7 | GE: 2,1 GC: 2,5 | / | / | / | / | 0,646 >0,05 |
| 2)Laser diodo LLLT Oton y cols. (32) | Tópico | VAS | / | GE:/ GC:/ | 1,90 (2,00) | 2,88 (3,00) | 3,33 (3,00) | 7,64 (8,00) | < 0,001 |
| 3)Enjuagues 5ml de miel Ismail y cols. (33) | Tópico | VAS | Min:8 Max:10 | GE: Min:2 Max:4 GC: Min:3 Max:7 | 8,9 (0,88) | 2,7 (0,82) | 9,1 (0,88) | 4.4 (1,58) | 0,004 |
| 4) Enjuagues con Ibuprofeno 0,6% Ioroi y cols. (34) | Tópico | VAS | Media: 3,6 Min: 0,1 Max: 7,1 | Media: 2,25 GE: Min: 0 Max: 4,5 GC: / | / | 1,28 (1,5) | / | / | / |
| 5) Terapia fotodinámica con azul de metileno 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Tópico | OMS | / | GE:/ GC:/ | / | / | / | / | / |
| 6) Samital Bertoglio y cols. (36) | Sistémico | VAS | 7,3 | GE: 0,5 GC: / | / | 3,9 | / | / | < 0,05 |
| 7)Acetaminofen,AINES,Opioides Ling y cols. (37) | Sistémico | VAS | / | GE:/ GC:/ | 2,3 (0,8) | 2,5 (0,7) | 2,3 (0,7) | 2,5 (0,8) | 0,734 |
| 8)Samital Pawar y cols. (38) | Sistémico | VAS | 7 | GE: 3,2 GC: 5 | 3,24 (1,03) | 2,88 (0,93) | / | / | < 0,05 |

EVA= Escala verbal analógica; VAS: escala visual analógica; GE= Grupo estudio; GC= Grupo control.

Fig. 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

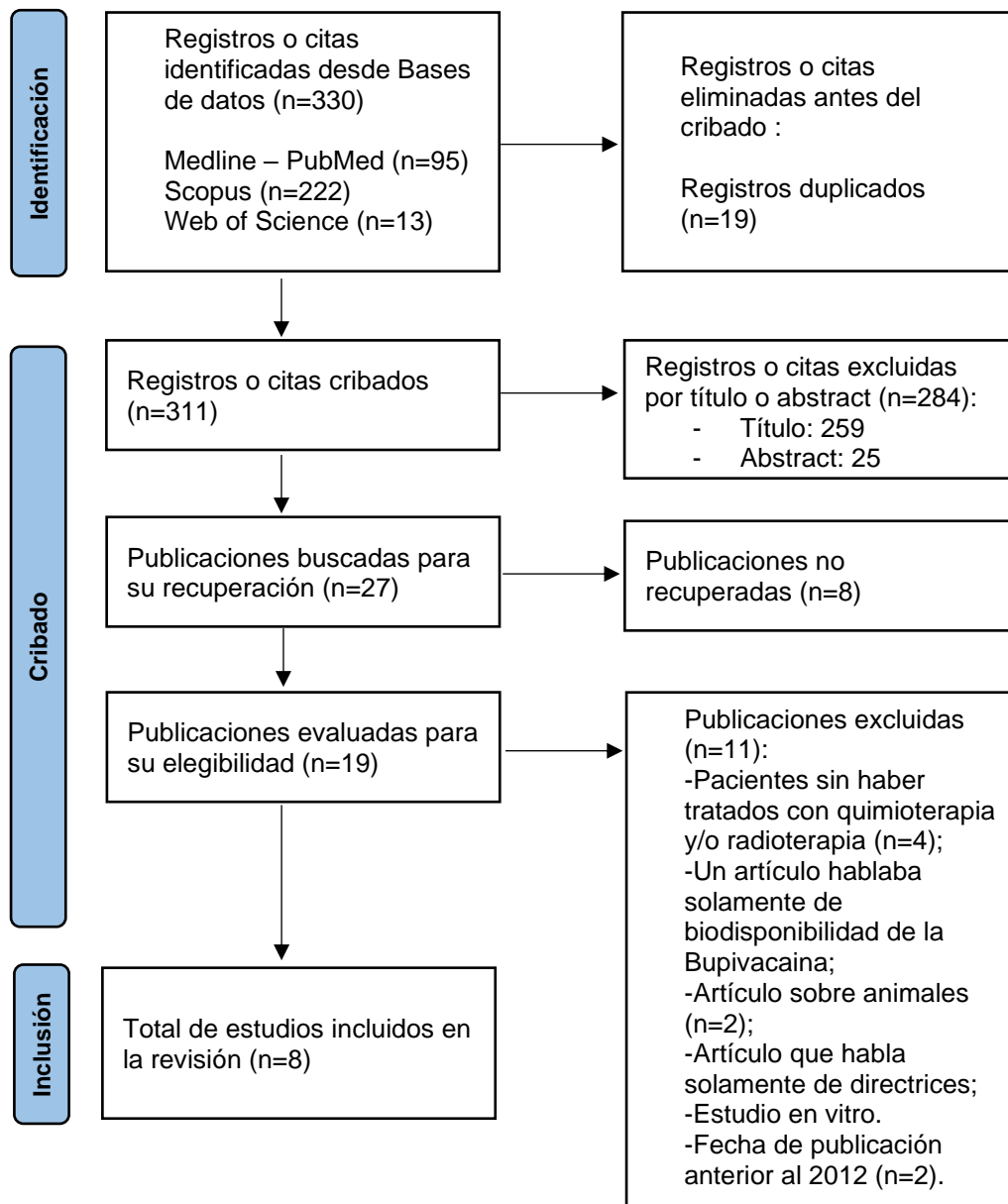
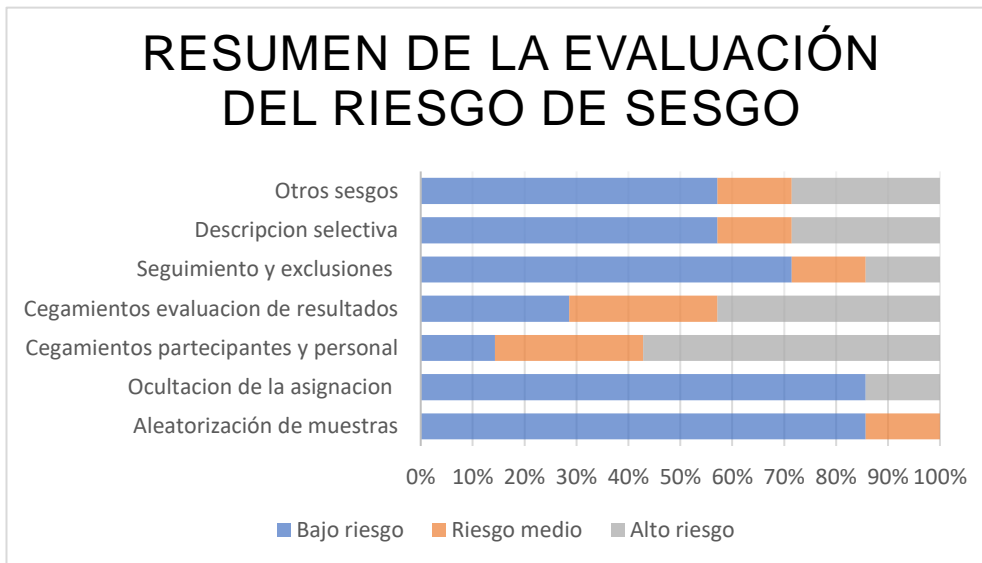


Fig.2: Representación del riesgo de sesgo



**COMPARISON OF TOPICAL AND SYSTEMIC TREATMENTS IN THE
MANAGEMENT OF ORAL MUCOSITIS IN CANCER PATIENTS TREATED
WITH CHEMOTHERAPY AND/OR RADIOTHERAPY OF THE HEAD AND
NECK: SYSTEMATIC REVIEW**

**Running title: Topical vs. systemic treatments in the treatment of oral
mucositis in patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy of
the head and neck.**

Authors:

Marcello Lebosì: 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

Marta Cruz Pamplona: Degree in Dentistry. Master in Oral Medicine and Oral Surgery. Professor of Dentistry, European University of Valencia. Valencia. Spain.

Corresponding and reprints author

Marta Cruz Pamplona

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

marta.cruz@universidadeuropea.es

Abstract:

Introduction: Oral mucositis refers to painful, erythematous ulcerative lesions of the oral mucosa seen in cancer patients treated with radiotherapy and/or chemotherapy. The aim was to investigate the comparison of the efficacy of the main topical interventions to reduce the severity of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy of the head and neck, as opposed to the use of systemic treatments; and to assess the reduction of pain intensity with the VAS scale.

Material and Methods: An electronic search was performed in the PubMed, Scopus and Web Of Science databases for topical and systemic treatments of oral mucositis in cancer patients treated with chemotherapy and/or head and neck radiotherapy was performed until December 2022.

Results: Of 330 potentially eligible articles, 8 met with the inclusion criteria: 5 studies on topical treatments, 3 on systemic treatments. The treatments that improved the degree of oral mucositis were LLLT diode laser, photodynamic therapy with methylene blue (0.05 mg/ml), rinsing with 5 ml of honey diluted with water for the topical treatment group and for the systemic treatments, interventions with SAMITAL improved the degree of oral mucositis. In terms of pain reduction, the topical treatments showed a reduction in pain with the honey rinses (5ml) and the LLLT diode laser, while the systemic treatments in the two studies with SAMITAL showed an improvement in the degree of pain.

Conclusions: Despite the present limitations, it was observed that the comparison between topical and systemic treatments yielded similar results in terms of pain reduction and degree of oral mucositis, showing no significant differences.

Keywords: *Oral mucositis, Stomatitis, Topical treatment, Systemic treatment, Radiotherapy, Chemotherapy, Grade.*

Introductions:

Oral mucositis refers to painful, erythematous ulcerative lesions of the oral mucosa seen in cancer patients treated with radiotherapy and/or chemotherapy. In 1940 the advent of chemotherapy led to a significant increase in mucositis (at the time called stomatitis). The lack of preventive and therapeutic therapies and protocols to prevent and treat stomatitis decreased the quality of life and prognosis of patients. It was sixty years later that the complex mechanisms underlying the pathogenesis of mucositis were discovered, and in 2007 the term mucositis was adopted to describe lesions associated with the cytotoxic effects of chemotherapy and/or radiotherapy (1,2). There are several classifications of mucositis, which vary in their assessment of the disease. The best known is that made by the WHO (World Health Organisation).

Currently, treatment of oral mucositis consists mainly of pain control, oral decontamination, reduction of inflammation, treatment of oral bleeding and nutritional support. Clinical practice guidelines for the management of oral mucositis have been proposed that include palliative care and hypothesise future specific therapeutic interventions. Several studies have investigated alternative topical interventions that may reduce the symptoms and severity of mucositis, but there is no evidence to support a standard treatment for oral mucositis induced by radiotherapy and/or chemotherapy.

Since topical agents are more easily applicable and relatively less expensive than systemic therapies, this systematic review aims to provide an up-to-date and comprehensive overview of the different topical treatments available for mucositis, compared to systemic treatments, in order to identify which is the most effective and safe for patients. This is an important task, as most existing systematic reviews focus on the prevention of mucositis, leaving aside the evolution of available treatments once mucositis has developed (1).

Material and methods

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guideline statement (3).

PICO question:

The question format was set according to the structured PICO question:

- P (population): Patients affected by oral mucositis as a consequence of chemotherapy and/or radiotherapy of the head and neck.
- I (intervention): Studies evaluating the use of topical interventions to treat oral mucositis.
- C (comparison): Comparison with systemic treatments for oral mucositis.
- O (outcomes):
 - O1: Reduction of mucositis grade with WHO, INC and/or RTOG scales.
 - O2: The reduction of pain intensity (according to the VAS/EVA scale), and the ability to eat and drink.

Eligibility criteria:

Inclusion criteria were:

- Study type: randomised controlled clinical trials, prospective, case series, prospective cohort studies, studies on human individuals, number of participants ≥ 5 patients, with a follow-up of >14 days, cancer treatment, control treatment; Publications in English, Spanish or Italian; Published from January 2012 to December 2022.
- Patient type: Patient aged ≥ 18 years affected by oral mucositis, as a consequence of chemotherapy and/or radiotherapy of the head and neck.
- Type of intervention: Topical or systemic treatment for oral mucositis.
- Type of outcome variables: Studies that provide data on reduction of the degree of mucositis and as a secondary variable include data on reduction of erythema, pain intensity (according to the general comfort scale), healing of the lesion, pain intensity and ability to eat and drink.

Exclusion criteria were: reviews, topical or systemic interventions exclusively for the prevention of oral mucositis, experimental in vitro and animal studies, mucositis articles not derived from or not as a consequence of oncological treatments, studies in paediatric population.

Information sources and search strategy:

An automated search was carried out in the three aforementioned databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: 'oral mucositis', 'radiotherapy', 'chemotherapy', 'topical treatment', 'systemic treatment', 'degree'. The keywords were combined with the Boolean operators AND and OR, as well as controlled terms ("MeSH" for PubMed) in an attempt to obtain the best and broadest search results. The search in Pubmed was as follows: (("oral mucositis" AND "radiotherapy" [MeSH Terms] AND ("chemotherapy s" [All Fields] OR "drug therapy" [MeSH Terms] OR ("drug" [All Fields] AND "therapy" [All Fields]) OR "drug therapy" [All Fields] OR "chemotherapies" [All Fields] OR "drug therapy" [MeSH Subheading] OR "chemotherapy" [All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("topical"[All Fields] OR "topically"[All Fields] OR "topicals"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]))) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND (("systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "spanish"[Language]))) OR ("mucositis"[MeSH Terms] AND ("degree"[All Fields] OR "degrees"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "italian"[Language] OR "español"[Language] OR "spanish"[Language])))))) AND ((humans[Filter] AND (2012:2022[pdat])). In order to identify any relevant studies that may have been omitted in the initial search, a review of the bibliographic references of each of the included studies was carried out. In addition, a manual search was carried out for scientific articles from the following oral pathology journals: Journal of oral pathology & medicine, Journal of experimental & clinical cancer research, Journal of clinical Oncology. Finally, a cross search of potentially relevant articles for inclusion in the analysis

was carried out. If any article was not available in its entirety, the corresponding authors were contacted for acquisition. Duplicate studies were removed during the review.

Study selection process:

Study selection was carried out by two reviewers (ML, MC). A three-stage selection process was performed. In the first stage, titles were screened to eliminate irrelevant publications. In the second stage, abstracts were screened and selected according to study type, number of patients, age of patients (years), type of intervention and outcome variables. The third stage filtered by reading the full text and proceeded to data extraction using a pre-developed data collection form to confirm study eligibility. Disagreements between reviewers at each stage were resolved by discussion and, where necessary, a third reviewer was consulted.

Data extraction:

The following information was extracted from the studies and arranged in tables according to type of intervention (topical or systemic treatments): Authors with year of publication, type of study (randomised controlled, prospective, prospective, case series), number of patients, age of patients (years), type of control treatment, lesion location, type of oncological treatment, use of topical or systemic agents, lesion reduction (in millimetres and/or percentage), follow-up time (in days and/or weeks), lesion healing time (days).

General variable:

- Grade of mucositis: a clinical assessment used to measure inflammation and tissue damage. The decrease in the degree of mucositis is assessed using scoring scales such as the WHO, INC and/or RTOG scale.

Secondary variable:

- Degree of pain intensity: depending on the initial degree of mucositis and the degree of quality of life of the patient (using the VAS scale).

Quality assessment:

Risk of bias assessment was assessed by two reviewers (ML, MC) in order to analyse the methodological quality of the included articles. For the quality assessment of randomised controlled clinical studies, the Cochrane 5.1.0 guide (<http://handbook.cochrane.org>) was used; when publications met all criteria they were considered "low risk of bias", when one or more criteria were not met and therefore the study was considered to have a possible bias that undermines the reliability of the results they were considered "high risk of bias" and "uncertain bias" (either due to lack of information or uncertainty about the potential for bias). The Newcastle-Ottawa scale (4) was used to measure the quality of non-randomised observational studies; for a star score >6 it was considered "low risk of bias" and "high risk of bias" for a score ≤ 6.

Data synthesis:

In order to summarise and compare outcome variables between the different studies, the means of the values of the main variables were pooled according to study and control group. Due to the lack of randomised studies comparing both treatment groups, a meta-analysis was not possible.

Results:

Study selection:

A total of 330 articles were obtained from the initial search process : Medline - PubMed (n=95), Scopus (n=222) and the Web of Science (n=13). Of these publications, 19 were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 8 articles (4-11) met the inclusion criteria and were included in the present systematic review.

Analysis of the characteristics of the reviewed studies:

Of the 8 articles included in the present review, as can be seen in table 3, all studies are conducted in humans, 5 articles used topical treatments (4-8) and 3 articles systemic treatments (9,10). Of the topical treatments, 2 articles used laser therapy (5,8) and 2 articles used oral rinses (6,7). 7 articles were randomised controlled, 6 were prospective studies (4-8,10) and 1 was ambispective (11), 1

study was uncontrolled observational (9). In the randomised studies the patient was the unit of randomisation. A total of 249 patients were treated: 112 treated with a topical agent and 137 with a systemic agent.

Assessment of methodological quality:

For the randomised studies, a high risk of bias was considered in all 7 studies (Table 6). For the non-randomised observational study, no control group was considered to be at high risk of bias (Table 7). Conduct bias (blinding of participants and staff) was the item of highest risk of bias (Fig. 2).

Summary of results:

Grade of oral mucositis

Most of the studies used the World Health Organisation (WHO) scale to measure the degree of mucositis, except for one study (7) which did not use any scale. Of the 8 articles reviewed, 5 used topical treatments and 3 used systemic treatments. Low level laser diode therapy (LLLT) (5) was shown to be significantly effective, with superior results in the study group compared to the control group. The use of honey rinses (6) also provided better results in the study group compared to the control group. However, the 0.2% Chlorhexidine bioadhesive gel (4) did not show better clinical results in the degree of oral mucositis. As for photodynamic therapy with methylene blue (8), although a decrease in disease severity was observed, the result did not reach statistical significance, suggesting that further studies are needed to determine the efficacy of the treatment. In the clinical study using acetaminophen, NSAIDs and opioids as systemic treatment, no improvement in the degree of oral mucositis was observed in any of the groups. On the other hand, the studies using Samital (9,10) as an intervention obtained significant results in the improvement of the degree of oral mucositis, with significant p-values.

Degree of pain

Most studies used the visual analogue scale (VAS) to measure the degree of pain, except for one study that used the verbal analogue scale (EVA). Chlorhexidine Bioadhesive Gel 0.2% (4) did not show a significant decrease in

pain according to the VAS scale used in one study. On the other hand, LLLT diode laser and honey rinses achieved significant results in pain reduction, with p-values of < 0.001 and 0.004 respectively. However, in the study by Oton et al. (5) pain was not significantly reduced in the control group. Rinsing with ibuprofen 0.6% showed a reduction in the VAS pain scale from baseline to the end of treatment, although no p-value for statistical significance was provided. In studies using systemic treatments, a decrease in baseline pain was observed at the end of treatment. Samital showed significant results in pain reduction, while in the study by Ling et al. no significant improvement was achieved.

Discussion:

The lack of randomised studies comparing both techniques made it impossible to perform a meta-analysis, so the results were shown descriptively.

Degree of oral mucositis:

Chlorhexidine 0.2% bioadhesive gel showed no clinical improvement in the treatment of oral mucositis, which is in agreement with (12). However, it is suggested that chlorhexidine may have a role in reducing oral damage during radiochemotherapy.

LLLT diode laser (5) has been shown to be effective in reducing the degree of oral mucositis, although it is cautioned that in cases of head and neck cancer near irradiation sites, it may promote cancer growth.

Treatment with rinses and topical application of honey showed positive results in reducing oral mucositis, stimulating granulation and epithelialisation.

Photodynamic therapy (8) also resulted in a significant reduction in the degree of oral mucositis, although inhibitory effects on healing have been observed in previous studies.

As for systemic treatments, the use of analgesics did not show favourable results in reducing oral mucositis. However, the use of SAMITAL showed positive results in reducing the degree of oral mucositis and is considered a promising option in the management of this condition.

Degree of pain:

In terms of topical treatments, 0.2% chlorhexidine bioadhesive (4) gel did not show significant improvements in the degree of pain experienced by patients.

However, some studies suggest that this treatment may have positive effects on pain reduction. Low-level laser therapy (5) showed positive effects in reducing patients' self-rated pain. The use of honey rinses (6) showed a steady decrease in pain scale score and a significant decrease at the end of treatment. Ibuprofen rinses may be an effective and safe therapeutic option for pain relief in oral mucositis, although they may cause unpleasant taste sensations. As for systemic treatments, the study did not find a significant decrease in the degree of pain in all participating groups.

Neuropathic pain due to oral mucositis is a common condition and difficult to treat with conventional analgesics. Treatment options with antidepressants or anticonvulsants have been proposed to control this type of pain. SAMITAL was shown to be effective in reducing the initial degree of pain in patients with oral mucositis and is considered well tolerated and safe. Overall, the review highlights the importance of seeking effective and personalised therapeutic alternatives for pain relief in oral mucositis, as conventional treatments may not be sufficient. Chlorhexidine gel, laser therapy, honey and SAMITAL are options that have shown promising results in reducing pain, but further research is needed to confirm their efficacy. Despite the present limitations, it was noted that comparison between topical and systemic treatments yielded similar results in terms of pain reduction and degree of oral mucositis, showing no significant differences.

Bibliography:

1. Pulito C, Cristaudo A, Porta C La, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. BioMed Central Ltd; 2020.
2. Spencer SH, Menard SM, Labeledz MZ, Krueger CD, Sarna K V. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. SAGE Publications Ltd; 2020.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.

4. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Vol. 25, *European Journal of Epidemiology*. 2010. p. 603–5.
5. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May 1;20(3):e378–85.
6. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais MO, Pinezi JCD, Leles CR, Silva MAGS, et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Special Care in Dentistry*. 2013;33(6):294–300.
7. Ismail HS, Hashem AS, Elsayed TEE, Alam MK. Evaluation of topical application of SIDR honey in the management of radiotherapy induced oral mucositis. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2019;(4):1436–46.
8. Iroji T, Kiyota N, Imamura Y, Tanda M, Aoki S, Okuno M, et al. Ibuprofen gargle for chemo- or Chemoradiotherapy-induced Oral Mucositis: A feasibility study. *J Pharm Health Care Sci*. 2020;6(1).
9. Bertoglio JC, Calderón S, Lesina B, Pilleux L, Morazzoni P, Riva A, et al. Effect of SAMITAL® in the treatment of chemotherapy-induced mucositis in adult oncohematological patients. *Future Oncology*. 2013;9(11):1727–32.
10. Ling IS, Larsson B. Individualized pharmacological treatment of oral mucositis pain in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(9):1343–50.
11. Pawar D, Neve RS, Kalgane S, Riva A, Bombardelli E, Ronchi M, et al. SAMITAL® improves chemo/radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: Results of a randomized, placebo-controlled, single-blind Phase II study. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(3):827–34.
12. Lavaee F, Amanati A, Ramzi M, Naseri S, Shakiba Sefat H. Evaluation of the effect of photodynamic therapy on chemotherapy induced oral mucositis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30.
13. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1993;76(4):441–8.

Anexos:

Table 1: Review of clinical studies on topical and systemic interventions and their conclusions.

| Author and Year of publication | Type of study | N° patients and gender | Intervention | Conclusions |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| 1)Diaz-Sanchez (31) Year:2015 | Prospective, randomised clinical trial | 7 Study group:4 Control group:3 Men: 5 Women: 2 | Topical: Chlorhexidine Bioadhesive Gel 0.2% (after rinsing with benzydamine) | Chlorhexidine 0.2% bioadhesive gel has not provided better clinical results on pain and discomfort in OM. |
| 2)Oton (32) Year:2013 | Prospective, randomised clinical trial | 60 Study group: 30 Control group: 30 Men: 49 Women: 11 | Topic: LLLTT diode laser | Improvement in pain and salivary flow. Has a cytoprotective effect. |
| 3)Bertoglio (36) Year:2013 | Uncontrolled observational clinical trial | 25 Study group:25 Control group:/ Men: 19 Women: 6 | Systemic: Samital (sachets to be poured into 20 ml of water) 3/4 times a day. | Reduction of the degree of oral mucositis. |
| 4)Lavaee (35) Year:2020 | Prospective, randomised clinical trial | 15 Study group:8 Control group:7 Men: 9 | Topical: Photodynamic therapy with methylene blue | Improvement in the degree of oral mucositis. |

| | | | | |
|----------------------------|--|--|--|---|
| | | Women: 6 | (0,05 mg/ml) diode laser (660nm) | |
| 5)Ismail (33) Year:2019 | Prospective, randomised clinical trial | 20 Study group: 10 Control group: 10 Men: 11 Women: 9 | Topical: Rinses with 5ml of honey diluted with water. | Reduction of pain and an improvement in the size of the lesion. |
| 6)loroi (34) Year:2020 | Prospective, randomised clinical trial | 10 Study group: 5 Control group: 5 Men: 6 Women: 4 | Topical: Ibuprofen rinses (600 mg, 0.6%) | Pain reduction. |
| 7)Ling (37) Year:2012 | Randomised, ambispective, clinical trial | 82 Study group: 59 Control group: 23 Male: 55 Women: 27 | Systemic: Acetaminophen, NSAIDs, Opioids | Ineffective pain management. |
| 8)Pawar (38) Year:2013 | Prospective, randomised clinical trial | Total: 30 Study group: 20 Control group: 10 Men: 26 Women: 4 | Systemic: Samital (given 4 times/day orally). | Reduction of MO severity, with improvements in pain, irritation and quality of life parameters. |

Table 2: Measurement of risk of bias of randomised studies according to the Cochrane guidelines.

| | Generate randomised sequence (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Participant and staff blinding (performance bias) | Blinding outcome assessment (detection bias) | Follow-up and exclusions (attrition bias) | Selective description (notification bias) | Other biases |
|--------------------------------|---|---|---|--|---|---|--------------|
| Diaz-Sanchez y cols. 2015 (31) | + | + | + | - | + | + | + |
| Oton-Leite y cols. 2013 (32) | + | - | ? | + | + | + | + |
| Lavaee y cols. 2020 (35) | + | + | - | ? | ? | ? | ? |
| Ismail y cols. 2019 (33) | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Iloroi y cols. 2020 (34) | + | + | - | - | + | + | - |
| Ling y cols. 2012 (37) | + | + | - | + | + | - | + |
| Pawar y cols 2013 (38) | ? | + | - | - | - | - | - |

Table 3: Review of clinical studies on the degree of oral mucositis.

| Intervention/ Article | Type of treatment | Scale used | Initial grade | Final grade | Initial mean (and median) GE | Final mean (and median) GE | Initial mean (and median) GC | Final mean (and median) GC | p-value Study/Control |
|--|-------------------|------------|---------------|-------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1)Chlorhexidine Bioadhesive Gel 0,2% Diaz y cols. (31) | Topical | OMS | 4 | 1 | 4 (100%) | 1 (25%) | 3 (100%) | 0 (0%) | 0,072 |
| 2) LLLT diode laser Oton y cols. (32) | Topical | OMS | / | / | 1,46 (1,00) | 1,50 (1,00) | 1,50 (1,00) | 2,95 (3,00) | < 0,001 |
| 3) Rinses 5ml of honey Ismail y cols. (33) | Topical | OMS | 4 | 1 | 2,9 (0,88) | 1,3 (0,48) | 3,3 (0,67) | 2,2 (0,63) | 0,001 |
| 4) Rinses with Ibuprofen 0.6%.loroi y cols. (34) | Topical | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 5) Photodynamic therapy with methylene blue 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Topical | OMS | 3 | 1 | 2,46 (0,63) | 0,60 (0,61) | 2,1 (0,74) | 0,60 (0,63) | 0,085 |
| 6)Acetaminofen,NSAIDs,Opioids Ling y cols. (37) | Systemic | OMS | / | / | 1,3 (1,6) | 2,2 (1,6) | 2,6 (0,9) | 2,9 (0,9) | < 0,001 |
| 7)Samital Pawar y cols. (38) | Systemic | OMS | 3 | 1 | 2,94 (0,43) | 2,00 (0,35) | 3,00 | 3,00 | < 0,05 |
| 8)Samital Bertoglio y cols. (36) | Systemic | OMS | 3 | ≤ 1 | 2,72 | 0,48 | / | / | < 0.001 |

WHO = World Health Organisation; SG = study group; CG = control group.

Tabla 4: Review of clinical studies on the degree of pain.

| Article | Type of treatment | Scale used | Grade Initial pain | Grade Final pain (GE-GC) | Initial average GE | Final average GE | Initial average GC | Final average GC | p-value |
|--|-------------------|------------|--|---|--------------------|------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 1) Chlorhexidine Bioadhesive Gel 0,2% Diaz y cols. (31) | Topical | EVA | 7 | GE: 2,1 GC: 2,5 | / | / | / | / | 0,646 >0,05 |
| 2) LLLT diode laser Oton y cols. (32) | Topical | VAS | / | GE:/ GC:/ | 1,90 (2,00) | 2,88 (3,00) | 3,33 (3,00) | 7,64 (8,00) | < 0,001 |
| 3) Rinses 5ml of honey Ismail y cols. (33) | Topical | VAS | Min:8 Max:10 | GE: Min:2 Max:4 GC: Min:3 Max:7 | 8,9 (0,88) | 2,7 (0,82) | 9,1 (0,88) | 4.4 (1,58) | 0,004 |
| 4) Rinses with Ibuprofen 0.6%. loroi y cols. (34) | Topical | VAS | Media: 3,6 Min: 0,1 Max: 7,1 | Media: 2,25 GE: Min: 0 Max: 4,5 GC: / | / | 1,28 (1,5) | / | / | / |
| 5) Photodynamic therapy with methylene blue 0,05mg/ml Lavaee y cols. (35) | Topical | OMS | / | GE:/ GC:/ | / | / | / | / | / |
| 6) Samital Bertoglio y cols. (36) | Systemic | VAS | 7,3 | GE: 0,5 GC: / | / | 3,9 | / | / | < 0,05 |
| 7)Acetaminofen,AINES,Opioides Ling y cols. (37) | Systemic | VAS | / | GE:/ GC:/ | 2,3 (0,8) | 2,5 (0,7) | 2,3 (0,7) | 2,5 (0,8) | 0,734 |
| 8)Samital Pawar y cols. (38) | Systemic | VAS | 7 | GE: 3,2 GC: 5 | 3,24 (1,03) | 2,88 (0,93) | / | / | < 0,05 |

VAS = verbal analogue scale; VAS: visual analogue scale; SG = study group;
CG = control group.

Fig. 1. Search flow diagram and title selection process during the systematic review.

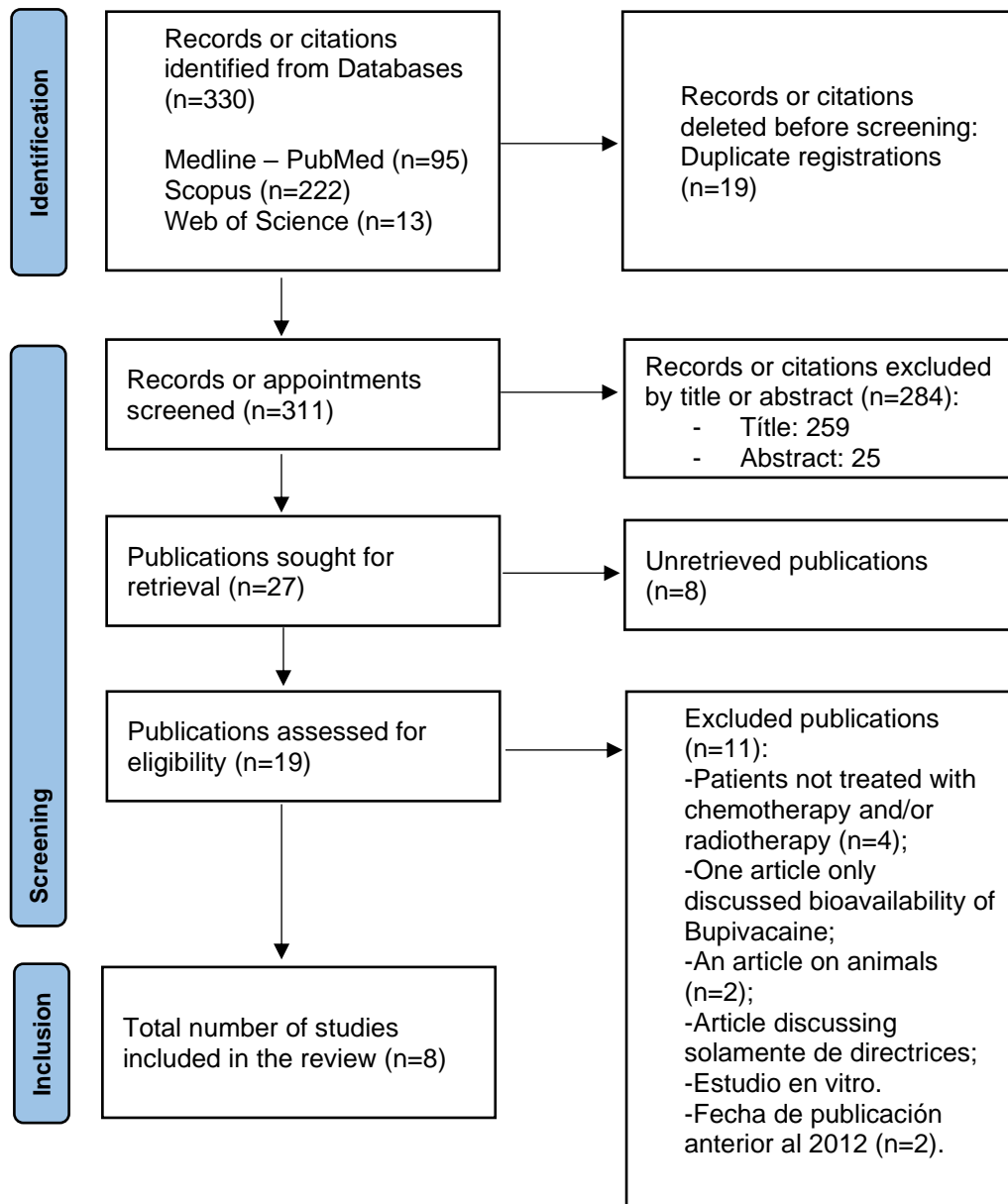


Fig.2. Representation of the risk of bias

