

ARTÍCULO ORIGINAL

Efectividad de tratamientos para la mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer

Effectiveness of Treatments for Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients

Laura Sofia Bravo Davila¹ , Angela Sofia Muñoz Muñoz¹ , Yaritza Lizbeth Montenegro Otero¹ , Johana Alejandra Moreno Drada¹ 

RESUMEN

Introducción: Los tratamientos empleados contra el cáncer, como la radioterapia y la quimioterapia, traen consigo complicaciones, entre las que se encuentra la mucositis oral.

Objetivo: Determinar la efectividad de distintas alternativas de tratamiento con el fin de disminuir el grado de severidad y dolor de la mucositis oral en los pacientes pediátricos oncológicos.

Métodos: Se efectuó una revisión sistemática, en la que se realizaron búsquedas de literatura en las bases de datos electrónicas Medline (PubMed), Cochrane Library y Scopus. Dentro de los criterios de inclusión se consideraron los ensayos clínicos aleatorizados. Se realizó la extracción de los datos con el respectivo análisis narrativo y la evaluación del riesgo de sesgo de cada artículo incluido.

Resultados: Se identificó un total de 391 registros. Se seleccionaron 12 artículos según los criterios de elegibilidad. El total de participantes fue de 582. El resultado primario en la evaluación de la efectividad fue el dolor y la severidad. Se observó que la palifermina ($p = 0,00$), la clorhexidina ($p < 0,05$) y la miel ($p = 0,02$) mostraron diferencias significativas en la reducción de la severidad cuando se compararon con un placebo, la bencidamina y un grupo control, como la benzocaína, respectivamente. De igual forma, la clorhexidina ($p = 0,05$), el enjuague Mucosyte ($p = 0,002$) y la miel de Manuka ($p = 0,002$) ayudaron en el alivio del dolor cuando se compararon con la bencidamina, un placebo o un grupo control, como el bicarbonato de sodio, respectivamente.

Conclusiones: Las diferentes terapias farmacológicas y no farmacológicas ofrecen opciones para prevenir y tratar la mucositis oral que, incluso, pueden ser naturales y de bajo costo para los pacientes. Sin embargo, los resultados deben revisarse con cautela, ya que se necesita realizar investigaciones adicionales con mayor tamaño de muestra para determinar la mejor opción en pacientes pediátricos con cáncer.

Palabras clave: mucositis; tratamiento; pacientes pediátricos; cáncer.

ABSTRACT

Introduction: Treatments used against cancer, such as radiotherapy and chemotherapy, bring with them complications, among which oral mucositis is one of them.

Objective: To determine the effectiveness of different treatment alternatives in order to reduce the degree of severity and pain of oral mucositis in pediatric cancer patients.

Methods: A systematic review was carried out, in which literature was searched in the electronic databases Medline (PubMed), Cochrane Library and Scopus. Randomized clinical trials were considered within the inclusion criteria. Data extraction was performed with the respective narrative analysis and risk of bias assessment of each included article.

Results: A total of 391 records were identified. Twelve articles were selected according to the eligibility criteria. The total number of participants was 582. The primary outcome in the assessment of effectiveness was pain and severity. It was observed that palifermin ($p = 0.00$), chlorhexidine ($p < 0.05$) and honey ($p = 0.02$) showed significant differences in severity reduction when compared to a placebo, benzydamine and a control group, such as benzocaine, respectively. Similarly, chlorhexidine ($p = 0.05$), Mucosyte rinse ($p = 0.002$), and Manuka honey ($p = 0.002$) aided in pain relief when compared with benzydamine, a placebo, or a control group, such as sodium bicarbonate, respectively.

Conclusions: Different pharmacologic and nonpharmacologic therapies offer options to prevent and treat oral mucositis that may even be natural and inexpensive for patients. However, the results should be reviewed with caution, as further research with larger sample size is needed to determine the best option in pediatric cancer patients.

Keywords: mucositis; treatment; pediatric patients; cancer.

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos contra el cáncer, como la radioterapia y quimioterapia, han mostrado ser efectivos; sin embargo, traen consigo complicaciones como la mucositis oral (MO).⁽¹⁾ La MO es una afección inflamatoria que afecta la mucosa de la cavidad bucal y la orofaringe, la cual se manifiesta mediante úlceras o zonas eritematosas; ocasiona dolor y limitaciones en la alimentación.⁽²⁾ Conduce a molestias que dificultan a los pacientes en el comer, tragar, hablar o realizar medidas de higiene oral, y, con ello, se da paso al riesgo de infecciones orales.⁽³⁾

Esta afección puede ser particularmente desafiante en niños que están enfrentando tratamientos intensivos contra el cáncer, ya que es una población muy propensa a desarrollar MO. Aunque el riesgo de desarrollar esta enfermedad es alto, cabe señalar que los niños tienden a sanar más rápido que la población adulta, gracias a la rapidez con que las células regenerativas crecen, y se multiplican en el área afectada.⁽⁴⁾

Existen dos tipos de MO, la eritematosa y la ulcerativa. La mucositis eritematosa se manifiesta a los cinco o seis días, posteriores a la quimioterapia, aunque puede aparecer antes; la ulcerosa se manifiesta a los siete días del inicio del tratamiento antineoplásico, y es la de mayor gravedad.⁽⁵⁾

La mucositis inducida por quimioterapia representa una incidencia del 40 % de la probabilidad de adquirir dicha alteración; la inducida por radioterapia se relaciona con el tipo de radiación, el volumen del tejido irradiado, la dosis diaria, su ubicación y duración. Debe destacarse que el ADN interactúa directamente con la radiación y genera daño mitótico de las células y los cromosomas.⁽⁶⁾

La MO agudiza las condiciones clínicas y puede llevar a un retraso en los tiempos de administración de los esquemas de quimioterapia, lo cual, puede repercutir en el pronóstico del niño con cáncer.⁽⁷⁾ De igual forma, altera negativamente la calidad de vida de los niños, debido a las deshidrataciones, la pérdida de peso, la dificultad para hablar y las sobreinfecciones por microorganismos que pueden conducir a una bacteriemia. Por lo tanto, es importante eliminar las fuentes potenciales de infección o irritación, y deben emplearse medidas preventivas o reparativas durante el tratamiento del cáncer.⁽⁸⁾

Existen diferentes tipos de tratamientos para la MO. Entre ellos se encuentran los tratamientos farmacológicos y los alternativos no farmacológicos que tienen una amplia variedad: los enjuagues bucales, la aplicación del frío, las terapias naturales, entre otras. Estas últimas no son invasivas y no causan efectos secundarios indeseados.⁽¹⁾ La miel, por ejemplo, reduce la severidad, duración de la MO y el dolor, además es un producto agradable para los niños. Por tanto, se ha considerado como una terapia eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento.⁽³⁾ En relación con los enjuagues bucales, la bencidamida⁽⁹⁾ parece ser eficaz ante la disminución del dolor y la reducción de la severidad; asimismo, la clorhexidina parece lograr la reducción de la incidencia y la severidad de la MO.

La severidad de la MO se mide mediante la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que la clasifica en grados, de acuerdo con la condición clínica, el dolor y la dificultad para la alimentación.⁽³⁾ La escala de la OMS define que en el grado cero no hay ningún síntoma; en el grado 1 el individuo presenta dolor y eritema; en el 2 hay eritema, úlceras con capacidad para comer una dieta sólida; en el grado 3 el individuo presenta úlceras, eritema extenso y precisa de una dieta líquida; finalmente, en el grado 4 se observan úlceras que imposibilitan la alimentación y precisa de alimentación IV por sonda.⁽¹⁾

Además, el dolor o molestia de la MO también puede ser medido mediante la escala visual análoga (EVA), donde el paciente expresa el nivel del dolor que está sintiendo, al definir un punto en una línea recta, en la que un extremo tiene como significado la ausencia de dolor, mientras que el otro extremo de la misma línea representa el dolor máximo.⁽¹⁰⁾

A pesar de que existe diversidad de terapias que pretenden disminuir o controlar la severidad y el dolor de la MO en niños, así como de artículos que comparan una terapia con otra, especialmente enfocadas en enjuagues o terapia con láser, la síntesis actualizada de las diferentes terapias existentes y su efectividad resulta controversial.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio estuvo dirigido a determinar la efectividad de distintas alternativas de tratamiento, con el fin de disminuir el grado de severidad y dolor de la MO en los pacientes pediátricos oncológicos.

MÉTODOS

La revisión sistemática se realizó de acuerdo con las recomendaciones Cochrane, así como la declaración de elementos de informe, preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis, PRISMA.

La pregunta de investigación se definió según la estrategia PICO. La población se definió como los pacientes oncológicos infantiles con MO. La intervención se constituyó por un tipo de tratamiento farmacológico o natural y su comparador fue otro tipo de tratamiento. El resultado primario fue la efectividad de los tratamientos definida según el dolor y la severidad de la MO.



Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión consideraron los ensayos clínicos que evaluaron el tratamiento y prevención de la MO en pacientes oncológicos infantiles, sometidos a quimioterapia y radioterapia; los estudios que presentaron la efectividad de cualquier tratamiento o terapia farmacológica o natural para la disminución del dolor o severidad; sin discriminación de idioma ni fecha de publicación.

Dentro de los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta los estudios que usaron láser o terapia fotodinámica como intervención o tratamiento; los que no evaluaron la efectividad de los tratamientos ni presentaron los resultados primarios; o donde no se identificó la información suficiente para realizar el análisis. Asimismo, se excluyeron los estudios que evaluaron la efectividad de los tratamientos en pacientes adultos o donde la MO no estaba relacionada con el tratamiento oncológico. Los resúmenes de congresos, las revisiones de la literatura, y las sistemáticas, los estudios observacionales, las opiniones de expertos y las editoriales también se excluyeron.

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda de estudios clínicos en las bases de datos, MEDLINE (PubMed), Cochrane library y Scopus, mediante el empleo del vocabulario controlado y no controlado, con palabras clave como mucositis, neoplasms y child. La estrategia de búsqueda base empleada el 30 de agosto de 2023 se ilustra a continuación (cuadro).

Cuadro - Estrategia de búsqueda

Consulta
<pre> (((((((children[Title/Abstract] OR (child[MeSH Terms]) OR (Child, Preschool[MeSH Terms]) OR (Infant[MeSH Terms]) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR (Teen[Title/Abstract]) OR (Teenager[Title/Abstract]) OR (childhood[Title/Abstract]) OR (Youth[Title/Abstract]))) OR (Pediatrics[MeSH Terms])) AND (((((Stomatitis[MeSH Terms]) OR (Mucositis[MeSH Terms]) OR (Oral Mucositis[Title/Abstract]) OR (Mucositis, Oral[Title/Abstract]) OR (Mucositides[Title/Abstract]))) AND (((((((((Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Radiotherapy[MeSH Terms]) OR (Tumor[Title/Abstract]) OR (Cancer[Title/Abstract]) OR (Malignant Neoplasm[Title/Abstract]) OR (Malignancy[Title/Abstract]) OR (Chemotherapy[Title/Abstract]) OR (Radiation Treatment[Title/Abstract]) OR (Targeted Radiotherapy[Title/Abstract])) AND (((((((((Cryotherapy[MeSH Terms]) OR (Mouthwashes[MeSH Terms]) OR (Cold Therapy[Title/Abstract]) OR (Cold Therapies[Title/Abstract]) OR (Mouth Rinses[Title/Abstract]) OR (rinses[Title/Abstract]) OR (Mouth Baths[Title/Abstract]))) OR (((((((((Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Laser Therapy[MeSH Terms]) OR (Low-Level Light Therapy[MeSH Terms]) OR (Therapy[Title/Abstract]) OR (Honey[MeSH Terms]) OR (Treatment[Title/Abstract]) OR (LLLT[Title/Abstract]) OR (Phototherapy, Laser[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((pain[MeSH Terms]) OR (Cicatrix[MeSH Terms]) OR (Ache[Title/Abstract]) OR (Cicatrización[Title/Abstract]) OR (Scar[Title/Abstract]) OR (Scarring[Title/Abstract]) OR (Treatment Outcome[MeSH Terms]) OR (Effectiveness, Treatment[Title/Abstract]) OR (Treatment Effectiveness[Title/Abstract]) OR (Clinical Effectiveness[Title/Abstract]) OR (Patient Relevant Outcome[Title/Abstract]) OR (Rehabilitation Outcome[Title/Abstract]) OR (Treatment Efficacy[Title/Abstract]) OR (Clinical Efficacy[Title/Abstract]))) AND ((clinical trial) OR (randomized controlled trial) </pre>
106

Para complementar la búsqueda se realizó la técnica de bola de nieve, al revisar las referencias de los artículos incluidos para identificar las que podrían haberse perdido durante las búsquedas en las bases de datos electrónicas.

Selección de los estudios

En la selección de los estudios se exportaron las referencias recuperadas en el software Mendeley y se eliminaron los duplicados. Dos investigadores de forma ciega e independiente evaluaron los títulos/resúmenes de las referencias recuperadas, y luego evaluaron el texto completo. Los resultados de la búsqueda se plasmaron en un diagrama de flujo PRISMA. Las discrepancias entre los revisores durante la selección de los estudios se resolvieron con la opinión de un tercer investigador.

Extracción de los datos

Para la extracción de los datos se tomó en cuenta la siguiente información: apellido de los primeros autores, país donde se realizó el estudio, características de los participantes (sexo y edad), tipo de terapia utilizada



para la mucositis, y resultados evaluados (dolor y severidad). Los datos extraídos se verificaron dos veces para garantizar mayor precisión.

Los datos de la investigación están disponibles en siguiente repositorio para su recuperación y reutilización: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11710062>

Síntesis de los datos

Se llevó a cabo una síntesis narrativa que describió las características de los resultados, por medio de tablas y figuras. La heterogeneidad entre las intervenciones y los resultados evaluados impidió la realización de una síntesis estadística o metaanálisis. Para realizar la evaluación de riesgo de sesgo se utilizó la herramienta de Joanna Briggs Institute (JBI)⁽¹¹⁾ para ensayos clínicos aleatorizados, con la cual se asignó un valor que determinó el alto, bajo o riesgo de sesgo incierto, dependiendo de la respuesta de cada ítem evaluado, que podía recibir un "sí" (bajo riesgo de sesgo), un "no" (alto riesgo de sesgo) o un "poco claro" (riesgo de sesgo incierto).

RESULTADOS

Dentro de los 374 registros encontrados en las bases de datos, se descubrieron en sus referencias 17 adicionales, identificados a través del método de bola de nieve. Derivado del análisis lo anterior se obtuvo un total de 391 artículos. Después de eliminar los duplicados, se contabilizaron 313 artículos, a los cuales se les revisó el título y resumen. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron 266 artículos, debido al tipo de población, el diseño de estudio, el resultado primario, entre otros aspectos.

Se obtuvo 47 ensayos clínicos para evaluarlos en texto completo y determinar su elegibilidad. Al realizar la lectura completa, se encontraron artículos que presentaban criterios de exclusión, es decir, se incluía a la población adulta; no evaluaban la efectividad de los tratamientos; no presentaban los resultados primarios planteados (dolor o severidad); no mostraban suficiente información para realizar el análisis; y presentaban diferentes diseños de estudio como revisiones de la literatura, estudios observacionales y revisiones sistemáticas. Por consiguiente, se excluyeron 35 artículos, y quedó un total de 12 artículos para la síntesis cualitativa^(12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23) (fig. 1).

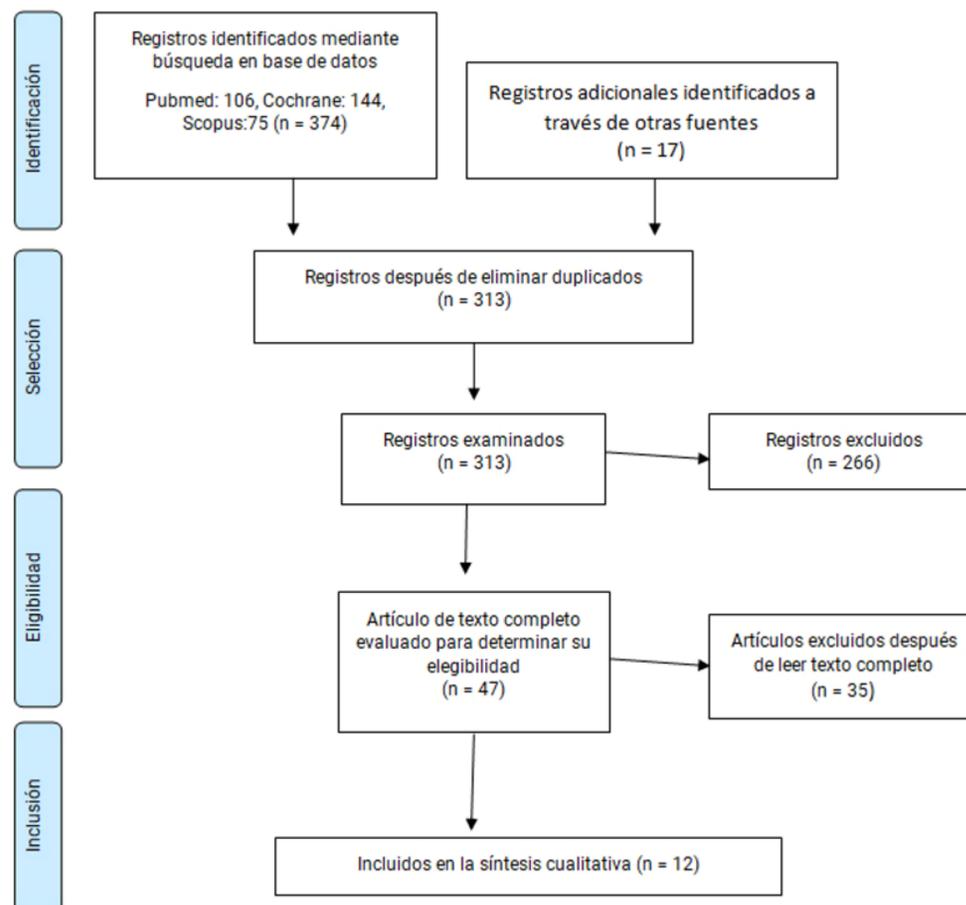


Fig. 1 - Diagrama de flujo PRISMA.

En los 12 artículos seleccionados se incluyeron 582 pacientes, de los cuales, 263 era mujeres y 319 hombres. Estos pacientes eran pediátricos y habían sido sometidos a quimioterapia; y en tres de los estudios, adicional a la quimioterapia, también se había suministrado radioterapia como tratamiento para el cáncer.^(14,20,23) De los 12 estudios, tres^(14,17,20) usaron como tratamiento la palifermina; un estudio empleó el enjuague bucal de ketamina;⁽¹⁵⁾ uno realizó la intervención con aceite de oliva;⁽¹⁶⁾ uno el enjuague Mucosyte, el cual presenta

como ingredientes agua desmineralizada, maltodextrina, polivinilpirrolidona, propilenglicol, hidroxietilcelulosa, aroma, verbascósido, sal disódica EDTA, sorbato potásico, benzoato sódico, ácido cítrico, sacarina sódica y hialuronato sódico;⁽¹⁸⁾ otro estudio intervino con enjuague de clorhexidina;⁽¹³⁾ un estudio usó sucralfate,⁽¹²⁾ y tres intervinieron con miel.^(21,22,23) Finalmente, el estudio de Sung y otros⁽¹⁹⁾ realizó su intervención con vitamina E.

Seis estudios compararon con un placebo;^(12,14,15,18,19,20) un estudio comparó con bicarbonato de sodio;⁽¹⁶⁾ en otro el comparador fue la clorhexidina;⁽¹⁷⁾ y en otro la bencidamina.⁽¹³⁾

Como resultado primario los doce artículos incluidos evaluaron la severidad de la lesión mediante la escala de la OMS, mientras que el dolor se evaluó en seis estudios.^(12,13,15,18,19,22) ([tabla 1](#)).

De los 12 artículos, 15 resultados presentaron un riesgo bajo de sesgo para el proceso de aleatorización.^(14,16,18,19,20) Cinco de ellos mostraron algunas preocupaciones, lo que dio como respuesta un riesgo de sesgo incierto,^(12,13,17,22) debido a que no presentaban información clara y completa respecto a la forma de aleatorización.

Respecto al ocultamiento de la asignación, 11 resultados presentaron riesgo incierto, porque no definieron la forma de ocultamiento.^(12,13,16,17,20,21,23) Cuatro resultados en dos artículos no presentaron claramente las características de los grupos de tratamiento, por lo que mostraron un riesgo incierto.^(19,21) En cuatro investigaciones no resultaba claro si los pacientes estaban cegados durante la asignación del tratamiento, por lo que se definieron como riesgo incierto de sesgo. En otros cuatro no se realizó el cegamiento y se definieron como alto riesgo de sesgo.^(13,17,21,22,23)

En siete resultados no se definió, si se realizó el cegamiento de los que administraban el tratamiento, por lo que presentaron un riesgo incierto; mientras que en cinco no se realizó dicho cegamiento, por lo que se observó un riesgo de sesgo alto.^(12,13,14,18,21,22,23)

En cuatro resultados no se definía con claridad si los evaluadores de resultados estaban cegados; por tanto, presentaron un riesgo incierto, y en cuatro no se realizó dicho cegamiento, por lo que presentaron alto riesgo de sesgo.^(12,13,17,21,23)

Todos los resultados presentaron bajo riesgo de sesgo, al tratar los grupos de intervención de manera idéntica; medir los resultados de la misma manera y de forma confiable, con análisis estadístico apropiado; y con un diseño de estudio apropiado. En cuatro resultados no resultó claro el seguimiento, por lo que se definen de riesgo de sesgo incierto^(19,21) ([tabla 2](#)).

Severidad

Aceite de oliva vs. bicarbonato de sodio

En el estudio de Alkhouli y otros⁽¹⁶⁾ los resultados mostraron que, en el grupo de aceite de oliva, la MO de grado 0 tuvo el mayor porcentaje durante el tiempo de evaluación, además, no hubo presencia de MO grado 4. En consecuencia, los grados de MO fueron menos severos en el grupo de aceite de oliva, que, en el grupo de bicarbonato de sodio, con una diferencia estadísticamente significativa, desde la segunda semana de la fase de estudio hasta la octava ($p < 0,007$). En la primera semana no se reportaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,748$).

Palifermina vs. clorhexidina

En el estudio de Gholizadeh y otros⁽¹⁷⁾ se muestran resultados semanales, que fueron estadísticamente significativos desde la primera semana ($p = 0,00$). En el grupo de la palifermina durante la primera semana se presentó una MO de grados 0 y 1 en el 97,8 % de los sujetos, y en el 13,3 % de los participantes en el grupo control. Se observó una MO grado 2 o superior en el 2,2 % de los participantes del grupo de la palifermina, y en el 86,7 % de los pacientes del grupo de control. Dos semanas después se observó mucositis oral de grado 0 y 1 en el 88,9 % de los sujetos con palifermina, y en el 8,8 % de los participantes de control. La MO de grado 2 o superior se observó en el 11,1% de los participantes en el grupo de la palifermina y en el 91,1% del grupo control.

Palifermina vs. placebo

En el estudio de Lucchese y otros⁽¹⁴⁾ se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grado 2 de MO, y se presentó en un 51 % en el grupo de la palifermina, y en el 86 % en el grupo control ($p = 0,038$). De igual forma, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la MO grado 4 con un total del 11 % en el grupo de la palifermina y 59 % en el grupo control ($p = 0,006$). La incidencia de menos episodios medida en días de la MO ulcerosa y la MO grave también fue estadísticamente significativa en el grupo de la palifermina con una duración media de 3,0 días, y de 8,0 días en el grupo control ($p < 0,001$).

Asimismo, en el estudio de Lucchese y otros⁽²⁰⁾ se mostraron diferencias estadísticamente significativas en los grados 2 y 4 ($p < 0,03$), al comparar la palifermina con un placebo.

Miel vs. HOPE vs. gel de benzocaína

Los resultados del estudio de Abdulrhman y otros⁽²¹⁾ muestran que la miel produce una curación más rápida



en pacientes con mucositis inducida por quimioterapia ante la mezcla mezcla de miel, aceite de oliva, extracto de propóleo y cera de abejas (HOPE) ($p = 0,0056$) y el gel de benzocaína ($p = 0,0005$).

Miel vs. control

En el estudio de Jaouni y otros⁽²³⁾ se mostró una reducción en la severidad de la mucositis, gracias al tratamiento tópico con miel, en comparación con un grupo control ($p = 0,02$).

Sucralfate vs. placebo

En el estudio de Shenep y otros,⁽¹²⁾ los resultados muestran que no hay presencia de un efecto beneficioso del sucralfato en la disminución de la severidad ($p=0,06$).

Enjuague clorhexidina vs. enjuague bencidamina

En el estudio de Cheng y Chang⁽¹³⁾ se observa la superioridad de la clorhexidina para reducir la severidad de la mucositis ulcerosa ($p < 0,05$).

Vitamina E vs. placebo

Sung y otros⁽¹⁹⁾ sostienen en su estudio que la vitamina E tópica no redujo la mucositis en niños que recibieron quimioterapia con doxorubicina.

Enjuague Mucosyte vs. placebo

En los resultados del estudio de Bardellini y otros⁽¹⁸⁾ no se observaron diferencias estadísticamente significativas ante el placebo para disminuir la severidad de la MO ($p = 0,65$).

Enjuague bucal de ketamina vs. placebo

En el estudio de Prakash y otros⁽¹⁵⁾ la severidad no presentó diferencias ante el enjuague de ketamina, comparado con el placebo.

Miel de Manuka vs. aceite de oliva extravirgen

Los resultados del estudio de Bard y otros⁽²²⁾ no revelan diferencias entre la miel de Manuka y el aceite de oliva para disminuir la severidad de la MO ($p = 0,52$).

DOLOR

Enjuague bucal de ketamina vs. placebo

En el estudio de Prakash y otros⁽¹⁵⁾ la diferencia máxima en la reducción media de la puntuación del dolor entre los dos grupos se observó a los 45 minutos, sin ser estadísticamente significativa ($p = 0,425$).

Sucralfate vs. placebo

Los resultados del estudio de Shenep y otros⁽¹²⁾ muestran que no existe presencia de un efecto beneficioso del sucralfato. La suspensión de sucralfato puede haber reducido el dolor subjetivo de la mucositis oral; sin embargo, no hubo evidencia objetiva significativa de mejora ($p = 0,06$).

Enjuague clorhexidina vs. enjuague bencidamina

En el estudio de Cheng y Chang⁽¹³⁾ se observa que la superioridad de la clorhexidina para mejorar el dolor bucal fue estadística- y clínicamente significativa ($p = 0,05$).

Vitamina E vs. placebo

Sung y otros⁽¹⁹⁾ sostienen en su estudio que la vitamina E tópica no redujo el dolor de la mucositis.

Enjuague Mucosyte vs. placebo

Los resultados de la investigación de Bardellini y otros⁽¹⁸⁾ sugieren beneficios clínicos en el uso de la solución probada para disminuir el dolor de la MO ($p = 0,002$).

Miel de Manuka vs. aceite de oliva extravirgen vs. bicarbonato de sodio

En el estudio Bard y otros⁽²²⁾ se demuestra que tanto la miel de Manuka como el aceite de oliva fueron superiores al tratamiento estándar (5 cc de bicarbonato de sodio al 3 % y 5 cc de Rinsidina) para disminuir el dolor ($p = 0,002$).

DISCUSIÓN

Diversas intervenciones resultaron ser beneficiosas para el tratamiento de la mucositis oral (MO) en niños



con cáncer. La palifermina, el sucralfate, la clorhexidina y la miel, mostraron diferencias significativas en la reducción de la severidad. De igual forma, el sucralfate, la clorhexidina, el enjuague Mucosyte y la miel de Manuka ayudaron en el alivio del dolor, y proporcionaron una opción terapéutica que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos.

Varios de los tratamientos presentados en esta revisión se han implementado en los adultos. Por ejemplo, de forma semejante a los presentes hallazgos en pacientes pediátricos, en el estudio de Cengiz y otros⁽²⁴⁾ los pacientes adultos tratados con sucralfato experimentaron un grado significativamente menor de mucositis, que los pacientes tratados con placebo; por lo que se consideró beneficioso para disminuir la intensidad de la mucositis y el malestar bucal inducidos por la radiación. El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa, que se une a esta para formar una barrera protectora contra lo que pueda dañarla.

Por el contrario, la miel de Manuka presenta controversia. A diferencia de lo encontrado en el estudio de Badr y otros,⁽²²⁾ en el cual se destacan resultados satisfactorios, el estudio de Hawley y otros⁽²⁵⁾ menciona que no se hallaron resultados muy positivos, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de miel y el placebo en ninguno de los indicadores de resultado. Sin embargo, dichos estudios se han llevado a cabo, debido a que se han encontrado resultados donde la miel de Manuka tiene propiedades antibacterianas y antioxidantes, lo que permite una liberación de citoquinas y con ellos la curación de heridas y úlceras.

El ensayo clínico de Abdulrhman y otros⁽²¹⁾ y el estudio de Al Jaouni y otros,⁽²³⁾ consultados en esta revisión, muestran la efectividad de la miel como tratamiento para la MO, ya que tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antimicrobianos. De igual forma, en el estudio Zhang y otros,⁽²⁶⁾ se agrega que la miel reduce el tiempo de recuperación y el estadio de la MO, por lo que este tratamiento constituye una intervención eficaz en la capacidad de curar tejidos lesionados, provocados por la radioterapia y quimioterapia.

Con relación a la clorhexidina, Cheng and Chang⁽¹³⁾ muestran la superioridad de este enjuague para reducir la mucositis ulcerosa y mejorar el dolor bucal. El estudio Pereira Pinto y otros⁽²⁷⁾ exponen que el uso de la clorhexidina al 0,12 % interfiere en la disminución de ulceraciones en el tejido alterado, además, especifica que la higiene bucal con enjuagues bucales es eficaz en la prevención de la MO en niños; y reducen su gravedad y duración. Sin embargo, se sostiene que la clorhexidina debe usarse en concentraciones que hayan demostrado ser terapéuticas, debido a su efecto dañino sobre el epitelio de la mucosa oral.

La palifermina, por su parte, es eficaz al prevenir y reducir la MO grave en pacientes pediátricos, ya que su efecto mitogénico conduce a la capacidad de protección de los tejidos; lo que, a su vez, aumenta el espesor del epitelio de la mucosa. Por consiguiente, la palifermina presenta una suficiencia protectora. Asimismo, en el estudio de Spielberger y otros,⁽²⁸⁾ se muestra que la palifermina puede reducir, de manera clínicamente significativamente, la duración y la incidencia de la MO después de la quimioterapia y radioterapia intensivas, así como el autotrasplante de células madre hematopoyéticas.

Las limitaciones de este estudio son importantes para interpretar los resultados de manera adecuada. Se encontró una heterogeneidad clínica elevada, debido a la variedad de intervenciones que se han evaluado. A pesar de que los estudios incluidos en esta investigación proporcionan una visión integral e identifican la variedad de terapias utilizadas para la prevención y el tratamiento de la MO, son escasos los estudios dedicados a cada una de las intervenciones con tamaños de muestra limitados, para evaluar de manera precisa la efectividad de cada enfoque.

Adicionalmente, la mitad de los artículos incluidos presentaron una calidad metodológica cuestionable, con riesgos de sesgo altos o inciertos, por lo que existió la posibilidad de que el riesgo de sesgo pudiera haberse sobreestimado o subestimado. Sin embargo, la herramienta JBI para estudios experimentales es un instrumento que permite realizar una evaluación consistente del riesgo de sesgo.⁽²⁹⁾ Teniendo en cuenta las limitaciones presentadas, se recomienda la realización de futuras investigaciones de alta calidad con tamaños de muestra más grandes en las diferentes intervenciones, que permitan a los investigadores evaluar su efectividad.

Se concluye que aunque los resultados deben interpretarse con cautela, debido a las limitaciones, la identificación de posibles terapias efectivas para la prevención y el tratamiento de la MO brinda una gama de posibilidades para los pacientes pediátricos oncológicos, que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida, incluso con bajos costos como en el caso de las terapias naturales. Además, constituye una ayuda para los profesionales de la salud en la toma de decisiones ante estos casos.

La diversidad de terapias farmacológicas y no farmacológicas ofrece opciones para prevenir y tratar la mucositis oral con destacadas alternativas como la miel, la bencidamina, la palifermina, la clorhexidina, el aceite de oliva y el enjuague Mucosyte. Algunas de estas se destacan por reducir el grado de severidad o dolor. Sin embargo, se considera la necesidad de investigaciones adicionales para determinar su efectividad en pacientes pediátricos con cáncer, para contribuir a mejorar la condición y la calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solera-Higón N, Romero-Nieva-Mahiques A, Bonías López J. Mucositis oral: Revisión sistemática sobre su prevención en pacientes oncológicos. *Enferm Dermatol*. 2021;15(44):e01-e10. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5805282>.
2. Alfonzo-Márquez JA, Argüelles-Marquez V, Sosa-Pacheco KO, Franco-Trejo CS, Luengo-Ferreira JA. Tratamientos de Mucositis Oral en pacientes pediátricos con quimioterapia. Revisión de literatura. *Rev Med UAS*. 2023;13:74-87. DOI: http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.ne_odonto.012
3. Navarro-Wike PI, Leiva-Contreras CA, Donoso-Hofer F, Navarro-Wike PI, Leiva-Contreras CA, Donoso-Hofer F. Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. *International Journal of Odontostomatology*. 2021 Mar;15(1):263-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2021000100263>
4. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol*. 2013;49(2):102-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.08.008>
5. Bartolomé-Alonso A, Pardal-Refoyo JL. Revisión sobre prevención y tratamiento de la mucositis oral en cáncer de cabeza y cuello. *Rev ORL*. 2019;10(4):269-77. DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.20688>
6. Palomo-Colli MÁ, Soltero-Becerril DC, Juárez-Villegas LE, Cicero-Oneto C, Gaytán-Morales JF, Castorena-Villa I, et al. Mucositis oral en niños con cáncer y su relación con limitación de actividades. *Gac Mex Oncol*. 2018;17:36-41. DOI: <https://doi.org/10.24875/j.gamo. M18000137>
7. Lalla RV, 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;2019(53) DOI: <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lqz011>
8. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2):25. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55020025>.
9. Escribano-Patón C, Ruiz-Martínez L, Montañá-Puig F, Ruiz-España N. Actividad antibacteriana de la bencidamina HCl. *RCOE*. 2003;8(3):287-92. DOI: <https://doi.org/10.4321/S1138-123X2003000300003>
10. Asuar López MA. Valoración del dolor en pacientes intervenidos quirúrgicamente de hernioplastia con cirugía ambulatoria en el Hospital Universitario Santa María del Rosell. *Enferm Glob*. 2017;16(45):438-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.16.1.228981>
11. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, et al. Z. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evid Synth*. 2023 Mar;21(3):494-506. DOI: <https://doi.org/10.11124/jbies-22-00430>
12. Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR, George SL, Dodge RK, Blankenship KR, et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr*. 1988;113(4):758-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80397-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80397-4)
13. Cheng KKF, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2003;26(6):476-84. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002820-200312000-00007>
14. Lucchese A, Matarese G, Ghislanzoni LH, Gastaldi G, Manuelli M, Gherlone E. Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;57(4):820-7. DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1081192>
15. Prakash S, Meena JP, Gupta AK, Bakhshi S, Velpandian T, Pandey RM, et al. Ketamine mouthwash versus placebo in the treatment of severe oral mucositis pain in children with cancer: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28573. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28573>
16. Alkhouli M, Laflouf M, Alhaddad M. Evaluation of the effectiveness of olive oil to prevent chemotherapy induced oral mucositis: A randomized controlled clinical trial. *Pediatric Dental Journal*. 2019;29(3):123-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdj.2019.08.001>
17. Gholizadeh N, Mehdipoor M, Sajadi H, Moosavi MS. Palifermin and Chlorhexidine Mouthwashes in Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: a Randomized Controlled Trial. *J Dent*. 2016 [acceso 07/07/2023];17(4):343-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136413/>
18. Bardellini E, Amadori F, Schumacher RF, D'Ippolito C, Porta F, Majorana A. Efficacy of a Solution Composed by Verbascoside, Polyvinylpyrrolidone (PVP) and Sodium Hyaluronate in the Treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(7):559-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000669>
19. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2007;43(8):1269-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.02.001>
20. Lucchese A, Matarese G, Manuelli M, Ciuffreda C, Bassani L, Isola G, et al. Reliability and efficacy of palifermin in prevention and management of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia: a randomized, double-blind controlled clinical trial. *Minerva Stomatol*. 2016 [acceso 07/07/2023];65(1):43-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862696/>
21. Abdulrhman M, Samir El Barbary N, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(3):285-92. DOI: <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.669026>
22. Badr LK, El Asmar R, Hakim S, Saad R, Merhi R, Zahreddine A, et al. The efficacy of honey or olive oil on the severity of oral mucositis and pain compared to placebo (standard care) in children with leukemia receiving intensive chemotherapy: A randomized controlled trial (RCT). *J Pediatr Nurs*. 2023;70:e48-e53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2022.12.003>
23. Al Jaouni SK, Al Muhayawi MS, Hussein A, Elfiki I, Al-Raddadi R, Al Muhayawi SM, et al. Effects of Honey on Oral Mucositis among Pediatric Cancer Patients Undergoing Chemo/Radiotherapy Treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;5861024. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5861024>
24. Cengiz M, Özyar E, Öztürk D, Akyol F, Atahan IL, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28(1):40-3. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004836-199901000-00009>
25. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):751-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2031-0>
26. Zhang L, Yin Y, Simons A, Francisco NM, Wen F, Patil S. Use of Honey in the Management of Chemotherapy-Associated Oral Mucositis in Paediatric Patients. *Cancer Manag Res*. 2022;14:2773-83. DOI: <https://doi.org/10.2147/cmar.s367472>
27. Pereira Pinto L, de Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, de Brito Costa EMM, de Aquino ARL, et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(11):1847-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.04.016>
28. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. 2004;351(25):2590-8. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa040125>
29. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. En: Aromataris E, Munn Z, editores; Chacón Armijo S, trans. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020. DOI: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-04>



CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Laura Sofia Bravo Davila, Angela Sofia Muñoz Muñoz, Yaritza Lizbeth Montenegro Otero, Johana Alejandra Moreno Drada

Curación de datos: Laura Sofia Bravo Davila, Angela Sofia Muñoz Muñoz, Yaritza Lizbeth Montenegro Otero

Investigación: Laura Sofia Bravo Davila, Angela Sofia Muñoz Muñoz, Yaritza Lizbeth Montenegro Otero

Metodología: Johana Alejandra Moreno Drada

Administración del proyecto: Johana Alejandra Moreno Drada

Supervisión: Johana Alejandra Moreno Drada

Visualización: Laura Sofia Bravo Davila, Angela Sofia Muñoz Muñoz, Yaritza Lizbeth Montenegro Otero

Redacción - borrador original: Laura Sofia Bravo Davila, Angela Sofia Muñoz Muñoz, Yaritza Lizbeth Montenegro Otero

Redacción - revisión y edición: Laura Sofia Bravo Davila, Angela Sofia Muñoz Muñoz, Yaritza Lizbeth Montenegro Otero, Johana Alejandra Moreno Drada.

