

Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico

P. ALONSO CASTELL¹, M. A. BASTÉ DENCÀS², M. CREUS VILES³, B. DEL PINO GAYA⁴,
C. GÓMEZ BLASCO⁵, A. GÓMEZ GENER⁶, M. Q. GORGAS TORNER⁷, N. MURO PEREA⁸,
M. A. PELLICER JACOMET⁹, J. M. SOTUCA MOMBLONA¹⁰, M. TRULLÀS ALTISEN¹¹,
R. VALLÉS FERNÁNDEZ¹²

Especialistas en Farmacia Hospitalaria. ¹Adjunta, Centro Médico Teknon. Barcelona. (Coordinadora). ²Adjunta, Hospital de Terrassa. Barcelona. ³Residente III, Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ⁴Jefe de Servicio, Sant Joan de Déu-S.S.M., Sant Boi de Llobregat. (Barcelona). ⁵Residente III, Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ⁶Adjunta, Hospital Sant Joan de Reus. Barcelona. ⁷Jefe de Servicio, Hospital Sant Bernabé, Berga. (Barcelona). ⁸Adjunta, Hospital Municipal de Badalona. Barcelona. ⁹Unitat de Farmàcia. Divisió Atenció Primària, ICS. Barcelona. ¹⁰Adjunto, Hospital Clínic. Barcelona. ¹¹Adjunta, Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona. ¹²Direcció d'Atenció Primària d'Osora, ICS. Barcelona

Resumen

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, y es uno de los principales efectos adversos de la quimio y/o radioterapia.

Con el fin de prevenir y tratar la mucositis se utilizan una gran variedad de tratamientos: fórmulas magistrales, fármacos comercializados y terapias no farmacológicas.

En este trabajo se ha realizado una revisión de los tratamientos más habituales y otros de uso potencial utilizados para prevenir y tratar dicha patología. Se ha observado que no existen resultados concluyentes sobre la eficacia de los mismos.

En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo ha demostrado su superioridad respecto a los demás, sin embargo una correcta higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad.

Palabras clave: Mucositis. Profilaxis. Tratamiento. Higiene bucal. Quimioterapia. Radioterapia.

Summary

Mucositis is an inflammatory response involving the gastrointestinal tract from mouth to anus, and represents a major adverse effect of both chemo- and radiotherapy.

A great number of different treatments are used to prevent and manage mucositis: magistral formulae, proprietary medicines and non-drug therapies.

Recibido: 20-11-2000

Aceptado: 15-04-2001

Correspondencia: Pilar Alonso Castell. Servicio de Farmacia Centro Médico Teknon. C/ Vilana n° 12 – 08022 Barcelona.

This work has reviewed treatments most commonly used to prevent and manage this condition, as well as others showing potential in this role. No conclusive results on their efficacy have been seen to exist.

No active principle has demonstrated superior results in the treatment of mucositis; its incidence and severity decrease, however, when proper oral hygiene is prophylactically in place.

Key words: Mucositis. Prophylaxis. Management. Oral hygiene. Chemotherapy. Radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer. Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragia. Además en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar ocasionando xerostomía, enfermedades dentales y osteoradionecrosis (1-3).

Los agentes quimioterápicos y/o las radiaciones ionizantes, que actúan sobre las células en la fase multiplicativa, afectan de manera importante a la mucosa del tracto digestivo, tejido de rápida proliferación celular, produciendo lesiones como la estomatitis o mucositis (3).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los tratamientos más habituales y otros de uso potencial utilizados para prevenir y aliviar la mucositis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Un grupo de farmacéuticos de diferentes hospitales, pertenecientes al Grupo de Farmacia Onco-Hematológica de Cataluña y Baleares, nos planteamos una revisión de los diferentes tratamientos utilizados para prevenir y aliviar la mucositis.

Para realizar esta revisión, en un principio, se hizo una búsqueda general en *Medline* (años 1993-1998) con las palabras clave mucositis y estomatitis, sin restricción en el idioma de publicación. Se realizó un listado con las diferentes terapias encontradas para la prevención y tratamiento de la mucositis, distribuyéndose de manera aleatoria entre los miembros del grupo. Debido a la escasez de artículos encontrados de algunos tratamientos se amplió la búsqueda en *Medline* a años anteriores (límite 1981). Para completar la búsqueda se consultaron diferentes páginas web de oncología y los libros referenciados en la bibliografía.

El trabajo está estructurado en dos apartados: consideraciones del cuidado de la boca y las terapias para prevención y tratamiento de la mucositis.

MUCOSITIS

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano (3).

Existen fundamentalmente dos tipos de mucositis: eritematosa y ulcerativa. La eritematosa aparece a los cinco o seis días después de la quimioterapia, aunque en algunos casos puede aparecer antes (tres días). La ulcerosa es más grave y aparece a los siete días del inicio del tratamiento antineoplásico (3).

La clasificación de los diferentes grados de mucositis puede observarse en la tabla I.

Los pacientes con mucositis suelen presentar sequedad de boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor, diarrea, etc. Otra complicación más grave, que ocurre frecuentemente, es el desarrollo de

Tabla I. Clasificación de la mucositis según la OMS

Grado	Síntomas
0	Ninguno
1	Eritema
2	Eritema, úlceras, puede comer sólidos
3	Eritema, edema o úlceras. Sólo admite líquidos
4	Requiere soporte enteral o parenteral

infecciones (principalmente por el virus del herpes simple o por *Candida albicans*), de mayor riesgo en enfermos con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente (4).

Los principales agentes quimioterápicos que pueden producir mucositis se presentan en la tabla II.

Tabla II. Principales agentes quimioterápicos con capacidad para producir lesiones en la mucosa oral

<i>Agentes alquilantes</i>	<i>Antimetabolitos</i>	<i>Taxanos</i>
Busulfán	Citosina arabinósido	Docetaxel
Ciclofosfamida	5-fluorouracilo*	Paclitaxel
Mecloretamina	Hidroxiurea	
Procarbazina	Metotrexato*	<i>Alcaloides de la vinca</i>
Tiotepa	6-mercaptopurina	Vinblastina*
	6-tioguanina	Vincristina
		Vinorelbina
<i>Antraciclinas</i>	<i>Antibióticos antitumorales</i>	<i>Otros</i>
Daunorrubicina	Actinomicina D	Etopósido*
Doxorrubicina*	Amsacrina	Tenipósido
Epirubicina	Bleomicina	Mostazas nitrogenadas
	Mitramicina C	
	Mitomicina	

* Citostáticos que producen con mayor frecuencia mucositis

La quimioterapia a dosis elevadas o los fármacos anti-neoplásicos administrados en infusión continua o en ciclos frecuentes como las terapias con metotrexato, 5-fluorouracilo, doxorrubicina, actinomicina D, etc., son más probables que causen mucositis que afectan a la cavidad oral que cantidades equivalentes de los mismos fármacos administrados en bolus (3).

El fluorouracilo y el metotrexato además pueden producir enteritis y gastritis.

La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones de la cavidad oral antes de iniciar la terapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y usando medidas preventivas durante todo el tratamiento oncohematológico. Los factores de mayor riesgo son: una cavidad oral mal cuidada, patología dental y prótesis defectuosas que deberán ser solucionados antes del inicio de la terapia (1,5,6).

En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo ha demostrado su superioridad respecto a los demás, sin embargo, una correcta higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad.

CONSIDERACIONES DEL CUIDADO DE LA BOCA

La higiene oral rutinaria y sistemática es extremadamente importante para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento oncológico (7,8).

El paciente debe mantener una correcta higiene bucal con cepillado diario de los dientes, lengua y encías, después de las comidas y al acostarse utilizando un dentífrico no irritante, un cepillo suave y seda dental para la limpieza interdental. Posteriormente deberá realizar enjuagues orales con colutorios. Ante signos de sangrado o en pacientes con plaquetopenia, se utilizará una torunda de gasa o bastoncillos de algodón para el cuidado de la boca (3,9,10).

Los enjuagues eliminan las partículas de alimentos que se pueden acumular ocasionando crecimiento bacteriano. Se utilizarán preferentemente solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar aquellos que contienen alcohol, ya que resecan la mucosa (3,5,9). Algunos estudios concluyen que se debe evitar el uso de bicarbonato porque aumenta la alcalinidad de la mucosa oral y disminuye las propiedades bactericidas de la saliva (6,11).

Para la remoción mecánica de la costra, en bocas con gran cantidad de detritus, se usará agua oxigenada diluida con agua o con solución salina durante un tiempo limitado (1 o 2 días máximo), ya que su uso crónico podría dificultar la curación de la mucositis (3,5,11). Las prótesis dentales deben ser limpiadas y cepilladas igual que la boca, y sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico al 1% (si no hay metal) o en solución de povidona yodada (12,13).

Los labios deben conservarse perfectamente hidratados con cremas labiales (de cacao), soluciones de metilcelulosa, crema hidratante o aceite de oliva. Evitar la utilización de vaselina o glicerina, por los efectos deshidratantes que producen sobre el tejido labial (7,13,14).

Además de todos estos cuidados generales, existen unas recomendaciones específicas según el tipo de patología que presenta el enfermo.

En el paciente con mucositis ya instaurada las medidas a seguir son:

1. Enjuagues con solución salina, bicarbonato o ambos cada 2-4 horas (3,5).
2. En mucosa ulcerada evitar el uso de agua oxigenada que impediría la granulación del tejido y su curación (5).
3. No utilizar productos que contengan alcohol, glicerina o limón, ni dentífricos de acción abrasiva (3,12).
4. Evitar alimentos que desencadenen dolor: ácidos, picantes y comidas calientes (1,2,5,9).
5. Procurar la ingestión de una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos fríos y nutritivos (1,5).
6. Abstenerse de irritantes como alcohol y tabaco (5,9,12).

En el paciente con candidiasis las consideraciones a tener en cuenta son:

1. Limpieza de la cavidad bucal antes de tomar la medicación antimicótica. No usar bicarbonato (13), ni clorhexidina (12) si se están administrando antifúngicos tópicos por sus interacciones con éstos.

2. Quitar las prótesis dentales cuando se aplique la medicación a tejidos bucales (3).

3. Desinfectar y tratar tanto la dentadura como la boca. En el caso de prótesis dentales, sumergir la dentadura cada noche en solución de hipoclorito sódico, si no hay metal, o en solución de nistatina (3,12-14).

En el paciente con xerostomía los cuidados principales son:

1. Higiene bucal sistemática como mínimo 4 veces al día (después de las comidas y antes de acostarse) (1-3).
2. Cepillado con pasta dental fluorada (1-3,7).
3. Enjuagar con solución salina y/o bicarbonato sódico de 4 a 6 veces al día para limpiar y lubricar los tejidos de la boca y neutralizar el medio bucal (1,3,11).
4. Evitar alimentos y líquidos con alto contenido de azúcar (2,3).
5. Beber frecuentemente agua (1,3) o zumos de fruta ácida con hielo para aliviar la sequedad de boca (13,15).
6. Masticar trozos de piña y/o chicle sin azúcar, chupar caramelos ácidos sin azúcar (evitar los de menta o canela porque pueden irritar la mucosa) (1,2) y/o cubitos de hielo (2), beber tónica helada o tomar pastillas efervescentes de vitamina C (12,13).
7. Puede requerir tratamiento con saliva artificial o pilocarpina oral (1-6,12).

TERAPIAS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Se han usado tanto fórmulas magistrales como medicamentos ya comercializados o también terapias no farmacológicas. A continuación se presenta una revisión de los más significativos.

El orden de exposición de los diferentes tratamientos se ha basado en los resultados obtenidos tras realizar una encuesta de las terapias utilizadas en los hospitales a los que pertenecemos los miembros de este grupo de trabajo.

Los tratamientos más utilizados en nuestros hospitales son:

1. Anestésicos: lidocaína.
2. Antisépticos bucales: clorhexidina, benzidamina.
3. Coadyuvantes: nistatina.
4. Especies vegetales: cocimiento de llantén, manzanilla.
5. Crioterapia.
6. Protectores de la mucosa: sucralfato.
7. Otras terapias (por orden alfabético): alopurinol, antibióticos no absorbibles, capsaicina, corticosteroides, factores de crecimiento, glutamina, inmunoglobulinas, láser, mesalazina, pentoxifilina, propantelina, prostaglandinas, vitamina E.

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren su eficacia en esta patología (1,3-5). Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos (16). También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo que obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas) (17). Esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias (1,5).

Clorhexidina

La clorhexidina es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático (actividad sobre *Candida*). Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral.

Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día.

Hay bastantes ensayos clínicos publicados con conclusiones dispares sobre el uso de enjuagues de clorhexidina para reducir la incidencia y severidad de la mucositis y la colonización oral en pacientes que reciben radioterapia, quimioterapia y pacientes trasplantados de médula ósea.

Diversos ensayos clínicos, todos ellos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, concluyen que los enjuagues de clorhexidina, usados profilácticamente en pacientes que reciben quimioterapia intensiva y/o radioterapia, reducen significativamente la incidencia y severidad de la mucositis y la carga microbiana oral (18-21).

Epstein y cols. realizaron un ensayo clínico donde demostraron la no eficacia del tratamiento profiláctico con clorhexidina en la reducción de la mucositis, indicando sin embargo, el uso potencial de ésta para reducir la colonización oral (22).

Los resultados de otros ensayos clínicos no apoyan el uso de la clorhexidina en pacientes que presentan una buena higiene oral al no encontrar diferencias entre los dos grupos (clorhexidina *versus* placebo) en el desarrollo y severidad de la mucositis. Además observan que en el grupo tratado con clorhexidina parece que se produce una alteración de la microflora oral y aparecen más efectos adversos tales como: sensación de ardor bucal, tinción en los dientes y alteración del gusto (23-26).

Bencidamina

La bencidamina es una sustancia antiinflamatoria no esteroídica que posee también propiedades analgésicas y anestésicas locales. Para su uso tópico como colutorio se utiliza a una concentración del 0,15%, 15 ml cada 2-3 horas.

Diversos ensayos clínicos, a doble ciego controlados con placebo, demuestran la eficacia de los enjuagues con bencidamina, para aliviar el dolor producido por la mucositis y reducir el área y la severidad de ésta. (27-30).

Nistatina

La nistatina es un antifúngico (fungistático) de amplio espectro. La dosis usual es de 250.000-500.000 U.I. cada 6 horas.

La nistatina en suspensión ha sido estudiada para la profilaxis de *Candida* en pacientes tratados con fármacos antineoplásicos y/o inmunosupresores. La adherencia a la cavidad bucal depende de muchos factores, como: movimientos bucales, salivación, ingesta de alimentos y bebidas, etc. Se suele aplicar después de las principales comidas.

Diversos estudios clínicos concluyen que no se recomienda el uso profiláctico de nistatina suspensión. Sin embargo, en candidiasis ya instaurada el uso de nistatina ha demostrado ser eficaz. (21,31,32).

Especies vegetales

Cocimiento de llantén

El *Llantén mayor*, *Plantago major* o *Llantén común* es una planta de la familia de las plantagináceas cuyas hojas poseen propiedades antisépticas, astringentes y emolientes (33). En muchos hospitales se utiliza una formulación para enjuagues bucales a base de hojas de *Llantén* para la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia, pero no se han encontrado estudios que evalúen su eficacia.

Manzanilla

La manzanilla, especie vegetal con acción antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulante de la cicatrización de heridas, se utiliza en la inflamación bucal, irritación de garganta y cicatrización de heridas, mediante enjuagues, que se preparan con 20 ml de una infusión con 100 ml de agua y media docena de cabezuelas de manzanilla romana. En un ensayo clínico randomizado y doble ciego en pacientes tratados con 5-FU y a los que se les administró crioterapia en la boca durante 30 minutos, se concluyó que no existían

diferencias significativas entre el grupo que recibió la manzanilla y el grupo placebo (34).

Crioterapia

La crioterapia, que consiste en masticar suavemente trocitos de hielo, ha sido usada para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. Es simple, económica y generalmente bien tolerada (4).

Diversos estudios realizados en pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) demuestran que la administración de crioterapia iniciada 5 minutos antes del bolus de 5-FU y durante un total de 30 minutos reduce significativamente la mucositis (35,36). Un estudio realizado por Roche y cols. que incluye 178 pacientes, compara la administración de crioterapia durante 30 y 60 minutos en enfermos tratados con 5-FU en bolus. Se obtuvieron resultados semejantes en los dos grupos concluyendo que la administración de crioterapia durante 30 minutos era suficiente (37).

También existen estudios piloto con pacientes tratados con melfalán y edatrexato donde dicha técnica parece ser efectiva en la prevención de la mucositis (38, 39).

En conclusión, la crioterapia parece ser efectiva en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia y en concreto por los fármacos 5-FU, melfalán y edatrexato.

Sucralfato

El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva. Actúa principalmente uniéndose a dicha mucosa formando una barrera protectora contra sustancias o situaciones que puedan dañarla. Aparte de esta función directa de barrera, parece ser que el sucralfato ejerce una acción protectora de la mucosa de forma indirecta al incrementar la producción local de prostaglandina E₂, conduciendo a un aumento en la producción de mucus y bicarbonato y a un incremento del flujo sanguíneo y de la actividad mitótica de la mucosa (1,4,40).

Todos estos efectos justificarían la utilidad de este fármaco en la prevención y tratamiento de la mucositis asociada a quimioterapia y radioterapia. Se han realizado diversos estudios con el fin de demostrar la utilidad de sucralfato en estas situaciones, pero los resultados obtenidos no son coincidentes. La dosificación utilizada en la mayoría de estudios es de 1 g de sucralfato en suspensión administrado 4 veces al día (1 hora antes de las comidas y antes de acostarse, y siempre separado 30 minutos antes y después de los antiácidos).

Tres importantes estudios randomizados y a doble ciego han evaluado la utilización de sucralfato en la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimio-

terapia. En el primero de ellos el sucralfato es utilizado profilácticamente observándose una importante reducción en la incidencia de la mucositis (41); sin embargo, los otros dos estudios muestran resultados no satisfactorios cuando es utilizado como tratamiento de la mucositis ya instaurada (42,43).

En dos estudios piloto se han observado resultados positivos tras el uso de sucralfato en mucositis inducida por quimioterapia (44,45). Igualmente resultados preliminares de un ensayo en fase III sugieren superioridad de una solución de sucralfato frente a una solución de difenhidramina + antiácidos + lidocaína (1).

El sucralfato ha sido también estudiado en mucositis inducida por radioterapia. Utilizado profilácticamente, comparado con placebo en cuatro importantes estudios randomizados, se han obtenido resultados contrapuestos (40,46-48). Otro estudio compara una solución que contiene difenhidramina, un antiácido y lidocaína viscosa con la misma solución a la que se le añade sucralfato, observándose un grado de mucositis ligeramente inferior en el grupo de pacientes que recibieron sucralfato (49). Allison y cols. muestran los beneficios de la combinación de sucralfato y fluconazol administrados profilácticamente antes de la aparición de los síntomas (50). Sin embargo, otro estudio no presenta diferencias entre los dos grupos en cuanto a grado de mucositis, pérdidas de peso y dolor cuando se compara una solución de sucralfato con una solución de difenhidramina y caolín-pectina (51).

De manera resumida y ante todos estos resultados se puede concluir que el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que en su tratamiento una vez ya instaurada. En el caso de su uso en la terapia de la mucositis originada por radioterapia los resultados son contrapuestos.

Alopurinol

El alopurinol es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa y de la orotidilato decarboxilasa, enzimas implicados en el metabolismo tóxico del 5-FU. El alopurinol ha sido utilizado a dosis bajas (100 mg), en forma de enjuagues, en la profilaxis de la estomatitis producida por 5-FU, demostrándose su ineficacia (52,53). Sin embargo, en otros estudios en los que se utiliza a dosis superiores (300-600 mg/día en enjuagues o 900 mg/día en cápsulas) parece ser eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la estomatitis producida por 5-FU (54-57).

Antibióticos no absorbibles

Un factor implicado en la patogénesis de la mucositis es la colonización microbiana de la orofaringe. Para erradicar selectivamente las bacterias gram negativas aerobias y los hongos de esta colonización, algunos

autores han utilizado comprimidos de antibióticos poco absorbibles. Estos comprimidos contienen tobramicina, anfotericina B y polimixina E y se administran cada 6 horas desde el inicio de la radioterapia, finalizando a las dos semanas de ésta. Dos estudios randomizados y a doble ciego han evidenciado una disminución de la mucositis oral, permitiendo así aumentar la tolerancia a la radioterapia radical de cabeza y cuello (58,59).

Capsaicina

La capsaicina es el ingrediente activo (picante) de los chiles pimientos. Estimula los nociceptores polimodales produciendo una depleción de los neurotransmisores que actúan sobre los receptores predominantes del dolor de la piel y membranas mucosas. Desensibiliza algunas neuronas y alivia el dolor moderado cuando se aplica por vía tópica.

Berger y cols. (60) han formulado unos caramelos de capsaicina, los cuales no suprimen totalmente el dolor pero lo alivian.

Parece ser que altas concentraciones de capsaicina podrían suprimir el dolor, pero están asociadas a una quemazón inicial muy elevada. Los pacientes pueden ser desensibilizados de forma progresiva empezando con soluciones de capsaicina a bajas concentraciones, o combinándolo con anestésicos tópicos (60,61).

Corticosteroides

Los corticosteroides son hormonas segregadas por el córtex adrenal o análogos sintéticos de éstas. Tienen diferentes actividades farmacológicas debido a su mecanismo de acción. En el caso de la mucositis, disminuyen la reacción inflamatoria que se produce en esta patología, probablemente por una inhibición de la producción de leucotrienos y prostaglandinas. No existen estudios controlados con placebo de la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia, pero está descrito su uso para esta indicación (1), aunque no hay estudios concluyentes de su eficacia.

Los regímenes terapéuticos tópicos más comunes con glucocorticoides incluyen hidrocortisona, triamcinolona, flucicnolona, betametasona y flumetasona (1,62,63). En el caso de lesiones refractarias a diferentes tratamientos o de más larga duración son más eficaces los glucocorticoides de potencia muy alta, como la pomada de clobetasol al 0,05%. Algunos casos más severos pueden requerir el uso de corticosteroides por vía sistémica como la prednisona con el siguiente régimen terapéutico: 60 mg dos dosis, disminuyendo cada dos dosis a 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg/6 h (62).

El tiempo de utilización de los corticosteroides se

recomienda que sea inferior a tres semanas para evitar la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (17).

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento comercializados en España son el filgrastim y lenograstrim, rHU G-CSF (estimulan el crecimiento de colonias de granulocitos) y molgramostim, rHU GM-CSF (estimula el crecimiento de colonias de granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos T). Los tres son proteínas, filgrastim y molgramostim no glicosiladas y lenograstrim glicosilada; son solubles en agua y se obtienen por recombinación genética. Están indicados en la actualidad para reducir la duración de la neutropenia que aparece en pacientes con neoplasia maligna no mielóide sometidos a tratamiento quimioterápico (QT) que se asocia con incidencia elevada de neutropenia grave y en la aceleración de la recuperación mielóide en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). También están indicados en la movilización de células progenitoras de sangre periférica.

Actualmente están siendo evaluados por su poder en la prevención de mucositis inducida por quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en base a una serie de observaciones clínicas. En primer lugar se ha observado una resolución de la mucositis que coincide con una recuperación de la neutropenia (64). Un segundo aspecto es que en pacientes con neutropenia congénita las ulceraciones son frecuentes (65) y la resolución de las mismas se produce cuando se les administra G-CSF (66). Por último, en numerosos estudios retrospectivos se ha observado que la duración y severidad de la mucositis pueden disminuir significativamente administrando G-CSF o GM-CSF (67-69). Existen, por el contrario, estudios prospectivos en los que el empleo G-CSF no ha reducido la severidad de la mucositis en pacientes tratados con altas dosis de doxorubicina para el tratamiento del carcinoma de ovario (70).

Existen evidencias preclínicas que estas citoquinas hematopoyéticas actuarían, también, de una manera directa en la proliferación de la mucosa, identificándose receptores para GM-CSF en líneas celulares no mieloides (71).

Glutamina

La glutamina es un aminoácido no esencial que ayuda a mantener la integridad de la mucosa intestinal. Actúa como precursor de la síntesis de ácidos nucleicos y es la principal fuente de energía de las células de las mucosas del tracto digestivo (72-75).

Se han realizado diversos estudios randomizados y a doble ciego, en los que se ha administrado L-glutamina por vía oral, en forma de suspensión a diferentes dosis y pautas (8-16 g/día). En uno de ellos no se observaron diferencias significativas respecto a placebo (72). Por el

contrario, otros autores confirmaron una disminución en la severidad y duración de la mucositis producida por quimioterapia (76), exceptuando aquellos casos en que el tratamiento quimioterápico incluía metotrexato ya que la eliminación de éste es disminuida por la glutamina, incrementándose así su toxicidad (77).

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Ig) son moléculas del sistema inmunitario producidas por los linfocitos B tras su estimulación por un antígeno. Varios autores han descrito en la literatura científica la aplicación terapéutica de las Ig en la mucositis oral y orofaríngea. No se conoce muy bien el mecanismo por el cual las Ig ejercen su acción en esta patología. El efecto observado después de su aplicación, tanto profiláctica como terapéuticamente, muestra una reducción de la inflamación local de la mucosa y un incremento de las defensas inmunológicas locales (78).

Se han utilizado diferentes pautas de administración, una de 800 mg/semana por vía intramuscular profilácticamente, antes del tratamiento citostático, o bien cuando la mucositis empieza a aparecer y otra pauta con 0,2 g/kg de peso en perfusión de 24 horas tras la administración del citostático (78,79).

No existen estudios a doble ciego ni controlados con placebo para esta indicación, pero parece ser que el tratamiento profiláctico con Ig aumenta las defensas inmunológicas de la mucosa y puede reducir el grado de mucositis. Además, se especula que, la aplicación de las Ig en fases iniciales (cuando la mucositis está en grado 1 o 2) o profilácticamente, utilizando dosis más altas y siguiendo una pauta fraccionada, podría dar mejores resultados, aunque también se ha visto que, en los pacientes tratados sólo con radioterapia, el efecto de las Ig es menor, siendo necesarios nuevos estudios para comprobarlo (78). Por otro lado, debe tenerse en cuenta la relación coste-beneficio de un tratamiento que, económicamente, supone un gasto elevado.

Láser

Las radiaciones láser aceleran la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral (5). Existen varios estudios, uno de ellos randomizado y doble ciego, donde muestran que la aplicación de radiaciones láser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea (80-81).

Mesalazina

La mesalazina es un fármaco de conocida eficacia en la enfermedad inflamatoria intestinal (82). Su mecanismo

de acción no está bien definido, probablemente actúa reduciendo la producción de leucotrienos y la liberación de interleukina-1.

En un estudio abierto no randomizado con pocos pacientes, se utiliza la mesalazina para el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia, la mayoría de pacientes encontró mejoría, comparándolo con el tratamiento recibido previamente (83). Los resultados parecen indicar que puede ser efectiva pero sería necesario realizar estudios controlados para evaluar objetivamente la eficacia.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un vasodilatador periférico y cerebral. Se ha utilizado en la prevención de la mucositis a dosis de 400 mg, por vía oral, durante 15 días. En un ensayo clínico, randomizado y a doble ciego, en pacientes tratados con cisplatino y 5-FU, se llegó a la conclusión de la inefectividad de la pentoxifilina como citoprotector en la prevención de la mucositis (84).

Propantelina

La propantelina (Pro-Banthine®), fármaco no comercializado en España, es un anticolinérgico que produce xerostomía por disminución de la salivación y en consecuencia evita la toxicidad de fármacos que, como el etopósido, producen mucositis al ser secretados por la saliva. La dosis utilizada de propantelina es de 15 a 30 mg cada 6 horas vía oral, iniciándose la administración junto con la infusión de etopósido y continuando hasta 24 horas después del tratamiento quimioterápico. En dos ensayos clínicos randomizados se llegó a la conclusión de que la propantelina reduce la mucositis asociada a dosis elevadas de etopósido, no obstante su efecto protector queda restringido a la cavidad oral. Por otra parte, debe destacarse que la retención urinaria, importante efecto adverso de la propantelina, puede conllevar un aumento del riesgo de padecer cistitis hemorrágica si el tratamiento incluye ifosfamida (85,86).

Prostaglandina E₂

La prostaglandina E₂ (PGE₂) es un eicosanoide, que por sus efectos citoprotectores, se ha utilizado en algunos estudios como protector de la mucosa digestiva en pacientes que reciben quimioterapia (87-89). Se ha utilizado en forma de comprimidos para disolver en la boca y en forma de gel, como fórmulas magistrales. Los resultados han sido contrapuestos. Se necesitan más estudios controlados y en un mayor número de pacientes para determinar la eficacia de la PGE₂ tópica en el tratamiento y prevención de la mucositis en pacientes oncológicos.

Vitamina E

La vitamina E es un antioxidante potente que protege de la oxidación a ciertos componentes necesarios para el metabolismo celular. Se utiliza alfa-tocoferol sobre la cavidad bucal a dosis de 200-400 mg de 1 a 2 veces al día, después de las comidas, en pacientes con mucositis grado III y IV secundaria a tratamiento quimioterápico. En dos ensayos randomizados y a doble ciego se concluye que su uso disminuye la duración de la mucositis sin observarse toxicidad al aplicarla tópicamente (90,91). Dado que el número de pacientes estudiados en estos ensayos clínicos es muy limitado, deberían realizarse nuevos estudios con un mayor número de enfermos.

Fórmulas magistrales

Para la prevención y tratamiento de las complicaciones orales inducidas por quimio y/o radioterapia, son bastante frecuentes las prescripciones de fórmulas magistrales para uso tópico. En el Anexo I se presentan algunas de ellas.

Anexo I:

<i>Lidocaína viscosa</i>	1%	2%
1. Carboximetilcelulosa sódica	2 g	2 g
2. Lidocaína clorhidrato	1 g	2 g
3. Nipagin sódico	0,1 g	0,1 g
4. Agua destilada c.s.p	100 ml	100 ml

Modus operandi

Añadir el nipagin al agua y después añadir paulatinamente la carboximetilcelulosa hasta su completa disolución (se aconseja hacerlo mediante agitador magnético y calor moderado). Incorporar la lidocaína al gel formado.

Envasado

Recipientes opacos.

Caducidad

3 meses a temperatura ambiente. 6 meses en nevera (no existen datos consensuados sobre la caducidad).

Conservación

Proteger de la luz. A temperatura ambiente o en nevera.

Observaciones

Opcionalmente puede esterilizarse con o sin conservante.

También puede utilizarse el gel celulósico hidroalcohólico al 1% al que se le incorporará la lidocaína al 1 o 2%, según sea el caso.

Posibilidad de añadir otros principios activos: difenhidramina, hidróxido de aluminio, dexclorfeniramina.

<i>Lidocaína en orobase</i>	1%	2%
1. Lidocaína base	1 g	2 g
2. Orabase c.s.p.	100 g	100 g

Modus operandi

Pulverizar la lidocaína y añadir unas gotas de vaselina líquida. Incorporar poco a poco el orabase.

Envasado

Recipientes opacos.

Caducidad

3 meses a temperatura ambiente. 6 meses en nevera (no existen datos consensuados sobre la caducidad).

Conservación

Proteger de la luz. A temperatura ambiente o en nevera.

Observaciones

Esta fórmula a veces asocia otros principios activos como antifúngicos (nistatina) y corticoides.

Cocimiento del Llantén

1. Cocimiento de Llantén 5%	120 g
2. Clorato potásico	8 g
3. Biborato sódico (bórax)	6 g
4. Rodomiel	60 g
5. Resorcina	6 g

Modus operandi

Preparación del cocimiento al 5% : añadir 6 g de hojas de Llantén a 120 ml de agua destilada en un vaso de precipitados, calentar a ebullición en el agitador magnético durante 5 min. Filtrar y completar con agua destilada hasta 120 ml. También se puede utilizar extracto fluido de Llantén (disolución al 5% en agua destilada). Añadir a 1 en el siguiente orden: 2, 3, 4 y 5. Agitar con varilla hasta mezcla homogénea y filtrar.

Envasado

Recipiente opaco.

Caducidad

15 días a temperatura ambiente. 6 meses en nevera (no existen datos consensuados sobre la caducidad).

Conservación

Protegido de la luz. A temperatura ambiente o en nevera.

Observaciones

La proporción de los diferentes excipientes puede variar según la bibliografía consultada. Otros principios activos que pueden añadirse: anestésicos locales.

Saliva artificial

1. Carboximetilcelulosa	0,5 g
2. Sorbitol	3 g
3. Cloruro potásico	0,12 g
4. Cloruro sódico	0,084 g
5. Cloruro cálcico	0,015 g
6. Cloruro magnésico	0,005 g
7. Fosfato dipotásico	0,034 g
8. Agua destilada	100 ml

Modus operandi

Dispersar la carboximetilcelulosa en 50 ml de agua. Guardar en frigorífico durante 24 h.

Añadir el resto de componentes a los 50 ml de agua restantes y mezclar con la suspensión anterior.

Envasado

Recipiente opaco.

Caducidad

7 días en nevera.

Conservación

Proteger de la luz y en nevera.

Observaciones

Existen otras variantes de la misma fórmula que incorporan diferentes proporciones de electrolitos.

Otras fórmulas magistrales para el tratamiento de la mucositis

1. Hexetidina	100 ml
2. Nistatina suspensión	30 ml
3. Mepivacaína 2%	2,4 ml
4. Bicarbonato sódico 1/6M c.s.p.	500 ml

Modus operandi

Mezclar todos los componentes de manera homogénea.

Envasado

Recipiente opaco.

Caducidad

5 días a temperatura ambiente.

Conservación

Protección de la luz.

1. Hexetidina 0,1% solución oral	200 ml
2. Metilprednisolona inyectable	40 mg
3. Agua para inyección	2 ml
4. Tetracaína 1% inyectable sin adrenalina	2 ml

Modus operandi

Reconstituir el vial de metilprednisolona con el agua para inyección y añadirlo a la solución oral de hexetidina. Finalmente incorporar la tetracaína.

Envasado

Recipiente opaco.

Caducidad

1 mes a temperatura ambiente.

Conservación

Protección de la luz.

1. Sucralfato	15 ml
2. Nistatina	6 ml
3. Difenhidramina	6 ml

Estas tres últimas fórmulas son ejemplos de las múltiples combinaciones de diferentes principios activos que existen para el tratamiento tópico de la mucositis.

COMENTARIOS FINALES

Durante los últimos años no ha habido grandes avances en el tratamiento de la mucositis, no existiendo ningún principio activo o asociación que suponga una mejora importante en el mismo. A pesar de ello, la mayoría de autores coinciden en la realización de una correcta higiene bucal para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento oncológico. Ello implica el cepillado diario de los dientes, lengua y encías, y el posterior enjuague con colutorio.

Aunque numerosos fármacos se han utilizado tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la mucositis, no existen resultados concluyentes sobre la eficacia de los mismos.

Diversos autores muestran alguno de ellos como eficaces para la profilaxis. Así, en algunos estudios, el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia, que en su tratamiento una vez ya instaurada. Técnicas como la crioterapia ha sido ampliamente utilizada para la prevención de la mucositis inducida por 5-FU y melfalan, al ser simple, económica y generalmente bien tolerada.

Ensayos clínicos randomizados señalan la propantelina como eficaz por su efecto protector de la cavidad oral en tratamientos con altas dosis de etopósido; si bien es importante tener en cuenta que puede aumentar el riesgo de padecer cistitis hemorrágica.

Hasta el momento, en el tratamiento de la mucositis ya instaurada, no existe ninguna terapia efectiva que resuelva o mejore sustancialmente la sintomatología de la misma.

Una estrategia utilizada con resultados positivos en caso de mucositis asociada a altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea, ha sido la aplicación de radiaciones láser.

Del mismo modo, fármacos como la nistatina, han demostrado ser eficaces en la candidiasis ya instaurada, como la bencidamida lo ha sido para aliviar el dolor.

El principal problema lo plantea la falta de estudios mejor diseñados o con mayor número de pacientes, como ocurre en el caso de la vitamina E y alopurinol, que permitan demostrar realmente su eficacia. En general, en muchos de ellos, los resultados son contrapuestos y por ello serían necesarias nuevas investigaciones.

Como práctica habitual en nuestros hospitales vienen siendo utilizadas diversidad de fórmulas magistrales en el tratamiento de la mucositis. Algunas de las preparaciones con las que se ha conseguido paliar sus síntomas han sido el cocimiento de Llantén y la lidocaína en diferentes formulaciones.

Actualmente, se están evaluando los factores de crecimiento en el tratamiento de la mucositis por la capacidad de poder actuar de manera directa en la proliferación de la mucosa; no obstante, se debería valorar la relación coste-beneficio de los mismos en esta indicación.

AGRADECIMIENTOS

A Daniel Cardona, Rosa Farré y Marisa Sala del Servicio de Farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona por la revisión del trabajo.

Bibliografía

- Berger AM, Kilroy TJ. Oral Complications of Cancer Therapy. In: Berger AM, eds. Principles and practice of supportive oncology, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 223-36.
- Sonis ST. Oral Complications of Cancer Therapy. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993: 2385-94.
- Complicaciones orales del cáncer y de su terapia. <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/302904.html>.
- Gutiérrez Ramos R, Ruano Encinar M, Herrero Ambrosio A, Jiménez Caballero E. Prevención y tratamiento de las lesiones de la mucosa oral secundarias a quimioterapia. *Farm Clin* 1997; 14(9): 588-98.
- Wilkes J D. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Seminars in Oncology* 1998; 25(5): 538-51.
- Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *British Journal of Cancer* 1998; 77(10): 1689-95.
- Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clinical Oncology* 1996; 8: 106-8.
- Larson PJ, Miaskowski C, MasPhail L, et al. The Pro-self Mouth Aware program: An effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Nursing* 1998; 21 (4): 263-8.
- Fischer DS, Tish M, Durivage HJ. Assessment and management of organ system toxicity. In: Fischer DS et al. eds. The cancer chemotherapy handbook, 5th ed. St. Louis: Mosby; 1997: 502-12.
- Borowski B, Benhamou E, Pico JL, et al. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: A randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994; 30B(2): 93-7.
- Mcilroy P. Radiation mucositis: a new approach to prevention and treatment. *European Journal of Cancer Care* 1996; 5: 153-8.
- Ventafriada V, Ripamonti C, Sbanotto A, De Conno F. Mouth care. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996: 434-47.
- Valentín V, Carretero Y, Ibañez MJ. Síntomas digestivos en el paciente en fase terminal: cuidados de enfermería. En: López E, ed. *Enfermería en cuidados paliativos*. Madrid: Panamericana; 1998: 117-9.
- Gómez-Batiste X, Planas J, Roca J, Viladiu P. Cuidados paliativos en oncología. Barcelona: JIMS; 1996.
- Benítez de Rosario, Llamazares A, García G, et al. Diagnóstico y tratamiento de los síntomas digestivos. *Cuidados Paliativos. Recomendaciones SemFYC*. Barcelona.1998: 35-8.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. London, 31 ed. pág 1334.
- Rivero R, Aliaga L. Mucositis posttransplante de médula ósea. Actualización del tratamiento del dolor. *Protocolos de la Unidad de Terapia del Dolor del Hospital Universitario de la Sta. Creu i Sant Pau*. Barcelona. 1995; 57-8.
- Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis: A randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 331-8.
- Ferretti GA, Hansen IA, Whittenburg K, et al. Therapeutic use of chlorhexidine in bone marrow transplant patients: Case studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 683-7.
- Mc Gaw T and Belch A. Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 275-80.
- Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 441-8.
- Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 682-9.
- Wahlin YB. Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 279-87.
- Spijkervet FKL, Van Saene HKF, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 154-61.
- Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12: 2630-3.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23 (6): 921-7.
- Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzylamine hydrochloride in prevention and management of pain in mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1986; 62: 145.
- Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, et al. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: A controlled study with benzylamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1571-5.
- Lever SA, Dupuis LL, Chan SL. Comparative evaluation of benzylamine oral rinse in children with antineoplastic-induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 359.
- Solomon C, Arendorf T, Shaikh A, et al. Benzylamine hydrochloride improves oral mucosal health in the immunocompromised patient. *South African Medical Journal* 1996; 86 (9): 1136-7.
- Barrett AP. Evaluation of nystatin in the prevention and elimination of oropharyngeal candida in immunosuppressed patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 148-51.
- Hann IM, Prentice HG, Corringham R, et al. Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. *Lancet* 1982; 1: 826-9.
- Damas M, Novales J, Agudo M, et al. Farmacoterapia en estomatitis inducida por citostáticos. *Farm Clin* 1988; 5(6): 413-7.
- Fidler P, Loprinzi CL, Ofallon JR, et al. Prospective evaluation of a chamomille mouthwash for prevention of 5-FU- induced oral mucositis. *Cancer* 1996; 77(3): 522-5.
- Mahood D, Dose A, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 449-52.
- Cascinu S, Fedeli A, Luzi S, et al. Oral cooling (Cryotherapy), an effective treatment for prevention of 5-fluorouracil induced mucositis. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994; 30B(4): 234-6.
- Rocke L, Loprinzi CL, Lee J, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil related stomatitis. *Cancer* 1993; 72(7): 2234-8.
- Meloni G, Capria S, Proia A, et al. Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *The Lancet* 1996; 347: 1691-2.
- Edelman MJ, Gandara DR, Perez EA, et al. Phase I trial of edatrexate plus carboplatin in advanced solid tumors: amelioration of sode-limiting mucositis by ice chip cryotherapy. *Invest New Drugs* 1998; 16(1): 69-75.
- Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(3): 693-8.
- Pfeiffer JL, Madsen EL, Hansen O, et al. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncol* 1990; 29: 171-3.
- Shenep JL, Kalwinsky D, Hudson PR, et al. Oral sucralfate in chemotherapy induced mucositis. *J Pediatr* 1988; 113(4): 758-63.
- Loprinzi CL, Ghosh CH, Camoriano J, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1235-38.
- Solomon MA. Oral sucralfate suspension for mucositis. *N England J Med* 1986; 315: 459-60.
- Ferraro JM, Mattern J. Sucralfate suspension for stomatitis (letter). *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 153.
- Franzen L, Heriksson R, Littbrand B, et al. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. *Acta Oncol* 1995; 34 (2): 219-23.
- Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, et al. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28(1): 40-3.
- Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with

- radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998; 47(2): 149-53.
49. Meredith R, Salter M, Kim R, et al. Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(2): 275-9.
 50. Allison RR, Vontgama V, Vaughan J, et al. Symptomatic acute mucositis can be minimized or prophylaxed by the combination of sucralfate and fluconazole. *Cancer Invest* 1995; 13(1): 16-22.
 51. Barker G, Loftus L, Cuddy P, et al. The effects of sucralfate suspension and difenhydramine syrup plus caolin-pectin on radiotherapy induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 71: 288-93.
 52. Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, et al. A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as profilaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer* 1990; 65: 1879-82.
 53. Van der Vliet W, Erlichman C, Elhakim T. Allopurinol mouthwash for prevention of fluorouracil-induced stomatitis. *Clinical Pharmacy* 1989; 8: 655-8.
 54. Porta C, Moroni M, Natasi G. Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 17(3): 246-7.
 55. Howell SB, Wung WE, Taetle R, et al. Modulation of 5-fluorouracil toxicity by allopurinol in man. *Cancer* 1981; 48: 1281-9.
 56. Greenberg B, Ahmann F, Garewal H, et al. Neoadjuvant therapy for advanced head and neck cancer with allopurinol-modulated high dose 5-fluorouracil and cisplatin. *Cancer* 1987; 59: 1860-5.
 57. Elzawawy A. Treatment of 5-fluorouracil induced stomatitis by allopurinol mouthwashes. *Oncology* 1991; 48: 282-4.
 58. Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, et al. A randomized trial of a non absorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. *Cancer* 1997; 79: 2193-9.
 59. Symonds RP, McIlroy P, Khrami J, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Cancer* 1996; 74: 312-7.
 60. Berger A, Henderson M, Nadoolman W, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995; 10(3): 243-8.
 61. Wachtel RE. Capsaicin. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(4): 361-3.
 62. Ship JA, Arbor A. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 81 (2): 141-7.
 63. Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *JADA* 1997; 128: 1128-33.
 64. Lieschke JL, Ramenghi U, O Connor MP, et al. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br J Haematol* 1992; 82: 589-95.
 65. Weltre K, Zeidler C, Reiter A, et al. Differential effects of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990; 75: 1056-63.
 66. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggerio M, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1574-80.
 67. Gabilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988; 318: 1414-22.
 68. Taylor KM, Japannath S, Spitzer G, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hasten granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1791-9.
 69. Hermann F, Schulz G, Weiser M, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. *Am J Med* 1990; 88: 619-24.
 70. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 121-5.
 71. Baldwin GC, Dipersio J, Kaufmann SE, et al. Characterization of human GM-CSF receptors on non-hematopoietic cells. *Blood* 1987; 70: 166-72.
 72. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Cancer* 1994; 70: 732-5.
 73. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990; 66: 62-8.
 74. Powell-Tuck J. Glutamine, parenteral feeding and intestinal nutrition. *The Lancet* 1993; 342(21): 451-2.
 75. Van Zaanen HCT. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994; 74: 2879-84.
 76. Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1996; 127: 223-8.
 77. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO, et al. Effect of low dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 22: 339-44.
 78. Mose S, Adamietz IA, Saran F, Thilman C, Heyd R, Knecht R, Böttcher HD. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? *Am J Clin Oncol (CCT)* 1997; 20(4): 407-11.
 79. Plevová P, Blazer B. Intravenous Immunoglobulin as prophylaxis of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of the national cancer institute* 1997; 89(4): 326-7.
 80. Cowen D, Tardieu M, Schubert M, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients under going bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38(4): 697-703.
 81. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-Neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76(12): 2550-6.
 82. Campieri M. Treatment of ulcerative colitis with high dose 5-ASA enemas. *Lancet* 1981; 2: 270-1.
 83. Rymes N, Glick L, Holmes JA. Topical mesalazine in the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplantation* 1996; 18(2): 484.
 84. Verdi CJ, Garewal HS, Koenig LM, et al. A double-blind, randomized, placebo controlled, crossover trial of pentoxifylline for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 36-42.
 85. Ahmed T, Engelking C, Szalgya J, et al. Propantheline prevention of mucositis from etoposide. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 131-2.
 86. Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 961-3.
 87. Kuhrer I, Kuzmits R, Linkesch W, Ludwig H. Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy associated mucosal lesions. *The Lancet* 1986; 1: 623.
 88. Matejka M, Nell A, Kment G, et al. Local benefit of PGE2 in radiotherapy-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28: 89-91.
 89. Alonso C, Echevarría M, Sánchez H, Marcos F. Elaboración de un gel de PGE2 para el tratamiento de mucositis inducida por quimio-radioterapia. *Farm Clin* 1994; 11(10): 844-8.
 90. López I, Goudou C, Ribrag V, et al. Treatment of mucositis with vitamin E during administration of neutropenic antineoplastic agents. *Ann Med Interne* 1994; 145(6): 405-8.
 91. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, et al. Vitamin E in treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992; 92(5): 481-4.