

LA MUCOSITIS, UN EFECTO DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO: FISIOPATOLOGÍA Y MANEJO

MUCOSITIS, A SIDE EFFECT OF A CHEMOTHERAPEUTICAL TREATMENT: PHYSIOPATHOLOGY AND MANAGEMENT

CAROLINA GALLEGO G.*

RESUMEN. Alrededor del 40% de los pacientes tratados con quimioterapia presentan lesiones orales debido a los efectos de los agentes quimioterapéuticos que producen una destrucción de las células en proliferación y crecimiento. Entre estas lesiones se encuentran la estomatitis, la xerostomía, la gingivitis, el trismus, la caries dental, la celulitis y principalmente la mucositis. Esta última aparece entre los 5 y 7 días de iniciada la quimioterapia, con un pico máximo entre los 7 y 10 días. La mucositis oral es un proceso biológico dividido en cuatro fases que están clasificadas acorde a los signos y síntomas del paciente. Entre los elementos para su manejo existen variedad de elementos como la solución salina, la clorhexidina, el hidróxido de aluminio, el sucralfato, entre otros, que a su vez se pueden mezclar unos con otros y formar los llamados “enjuagues mágicos”, para dar alivio al paciente al disminuir la sintomatología. En el presente artículo se presenta un reporte completo del tema pasando por las generalidades, las clasificaciones y los diversos tratamientos paliativos.

Palabras clave: mucositis, quimioterapia, antisépticos bucales.

ABSTRACT. Around 40% of the patients treated with chemotherapy show oral lesions or side effects of chemotherapy agents which produce a cellular destruction of the proliferating or growing cells. These are stomatitis, xerostomy, gingivitis, trismus, dental caries, cellulitis and mainly mucositis. This last one appears between 5 or 7 days after the beginning of chemotherapy, with a maximum peak between 7 and 10 days. Oral mucositis is a biologic process divided in 4 stages that are classified according to the patient's signs and symptoms. For its management there are several elements such as saline solution, chlorhexidine, aluminium hydroxyl, sucralfate etc.; which can also be mixed with other creating the so called “magic mouthwash”, giving relief to the patient by reducing the symptoms. The present article shows a complete theme report on the subject from generalities and classifications to the different palliative treatments.

Key words: mucositis, drug therapy, mouthwashes.

INTRODUCCIÓN

La cavidad oral es uno de los lugares que con mayor frecuencia presenta lesiones secundarias a los tratamientos quimioterapéuticos aplicados en los pacientes con hemopatías, principalmente en las leucemias linfoblásticas agudas (LLA).¹⁻⁶

La mucositis es una condición compleja resultante de la interacción entre agentes antineoplásicos

y células epiteliales, la acción de la citoquinas proinflamatorias, la microbiota oral, el trauma local, la higiene oral insatisfactoria y el estado inmune deficiente del paciente.^{4,7} Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento de quimioterapia y radioterapia por hemopatías que en pacientes con tumores sólidos.⁸ Es frecuente en pacientes menores de 20 años y mayores de 65⁷⁻¹¹ y también, en quienes tienen patologías

* Estudiante del décimo semestre de Odontología, Universidad de Antioquia.

Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2007; 18 (2): 84-92.

Gallego C. Mucositis, a side effect of a chemotherapeutic treatment: physiopathology and management. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2007; 18 (2): 84-92.

concomitantes como diabetes, sida, enfermedades cardiopulmonares y renales.¹²

Los pacientes con neutropenias son los más propensos a desarrollar lesiones orales, como la candidiasis, porque la respuesta inmune en ellos está disminuida ante la actividad de la flora invasora.^{2, 13, 14} En los pacientes niños la flora tiene predominancia grampositiva y en los adultos gram negativa.¹⁵

Alrededor del 40% de los pacientes que están bajo tratamiento de quimioterapia, desarrollan algún tipo de complicación oral, como resultado de los efectos directos e indirectos de los agentes quimioterapéuticos, debido a que tratan de destruir las células en proliferación y crecimiento rápido.^{6, 7, 9, 12, 16-19} Los agentes citotóxicos destruyen las células tumorales de forma fraccionada lo cual coincide con cada exposición a los medicamentos.²⁰ El tipo de complicaciones varía con el medicamento, la dosificación y la duración de la terapia realizada.¹²

COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA

Algunos tipos de lesiones que se pueden encontrar como consecuencia del tratamiento de quimioterapia son: la estomatitis, la xerostomía,²¹⁻²² la gingivitis, el trismus, la caries dental,²³ la celulitis,²⁴ la colonización bacteriana, especialmente por *Candida*^{7, 15, 21, 22} y principalmente la mucositis oral.^{1, 4, 5, 7, 10, 21, 24-27} Entre los efectos tóxicos están las náuseas, el vómito, la diarrea y la mielosupresión.²⁷

En ocasiones, antes de la quimioterapia, se hace tratamiento de radioterapia a los pacientes con cáncer, la cual puede ocasionar xerostomía y contribuir al desarrollo de mucositis. La xerostomía también puede producirse por el uso de opioides, fenotiazinas, antihistamínicos, diuréticos y sedantes, ya que ocasionan disminución o pérdida de la lubricación de la mucosa y, por ende, la disminución del pH, predisponiendo al tejido a un crecimiento bacteriano y micótico.^{9, 12}

En este sentido, la predisposición a candidiasis se ve aumentada por la existencia de una lesión

epitelial previa al consumo de carbohidratos y a la disminución de la flora bacteriana saprófita.²⁸ De esta manera, todos los productos (antibióticos, enjuagues bucales, antisépticos) que modifican la flora bacteriana favorecen la aparición de la candidiasis.^{15, 20, 28}

La mucositis oral a menudo está acompañada de eritema,¹² edema, descamación, sangrado, úlceras, exudados y dolor.^{2, 4, 7, 17, 29-32} Éste último se caracteriza por ser debilitante, al convertirse en un dolor severo que puede ser continuo y que se incrementa con la deglución. Así las funciones oral y faríngea se ven comprometidas,¹² al interferir con la alimentación y ocasionar deficiencias nutricionales³⁰⁻³¹ y del sueño,⁷ lo cual aumenta el uso de opioides o la interrupción del tratamiento.¹⁶

Con frecuencia, la mucositis aparece entre los 5 y los 7 días de haber iniciado la quimioterapia, y a el pico máximo de los efectos estomatotóxicos está entre los 7 y los 10 días de iniciada la terapia.^{2, 12, 33}

Las células epiteliales de la boca se renuevan en un periodo de 7 a 14 días, en un proceso dependiente de la replicación del ADN. Tanto la quimioterapia como la radioterapia interfieren con la mitosis, al reducir la habilidad de la mucosa para regenerarse, disminuyendo la capacidad de renovación del epitelio basal, con la consecuente atrofia de la mucosa, daño al colágeno y eventual ulceración. Los sitios afectados con mayor frecuencia, suelen ser zonas no queratinizadas como la mucosa labial, bucal, paladar blando, piso de boca y la superficie de la lengua.^{2, 12} También se ha reportado la obstrucción de la vía aérea por la formación de pseudomembranas a nivel de las cuerdas vocales.⁶

FASES DE LA MUCOSITIS

La mucositis oral se presenta como un proceso biológico dividido en 4 fases: inflamatoria, epitelial, ulcerativa y de remisión (tabla 1).^{4, 9, 12, 31} Esta permite comprender con claridad la destrucción y la recuperación del epitelio frente a la acción sinérgica de los fármacos de la quimioterapia o de la poliquimioterapia.

Los tratamientos a base de poliquimioterapia, es decir, el manejo combinado de medicamentos como el metrotexato,^{2,4,7} 5-fluoruracilo, bleomicina, etc. produjeron en pacientes lesiones de mucositis oral. Ésta busca afectar poblaciones celulares en las diferentes fases del ciclo celular utilizando la acción sinérgica de los fármacos, disminuyendo el desarrollo de resistencia a los mismos y promoviendo mayor respuesta por dosis administrada.^{1, 12, 15, 19, 21, 34} Por esta estomatotoxicidad se presenta una

reducción en las células basales del tejido creando una atrofia en la mucosa.¹⁹

Existen varias clasificaciones para la mucositis oral, las cuales son aplicadas en el momento de dar una gradación de mucositis a un paciente determinado (tabla 2, figura 1); Permiten al interesado, ya sea médico, enfermera u odontólogo intervenir al paciente según los signos y síntomas que presente dando mejoría a la severidad de su afección.

Tabla 1
Fases de la mucositis oral

Fase	Causa
Inflamatoria vascular	Fase aguda en donde se liberan interleuquina 1 (IL 1) y factor de necrosis tumoral (FNT)
Epitelial	En la que se producen lesiones ulcerativas más profundas por la liberación de agentes citotóxicos. Se desencadena 4-5 días después de iniciado el tratamiento
Ulcerativa microbiológica	Es debida a la pérdida de las barreras de defensa. Tiene un gran impacto en el estado físico del paciente y en el riesgo de infección, llegando a ser la más sintomática. Aparece hacia el día 12-14 después de iniciado el tratamiento
Remisión	Se debe a una nueva proliferación celular, a una recuperación inmunológica del paciente y a un control de la flora bacteriana. Es la que determina la duración de la mucositis

Tabla 2
Clasificaciones de mucositis oral

Grado	Signos/Síntomas		
	Ferretti ¹⁷⁻³⁵	El proyecto ISS-ACFO (Asociación Colombiana de Facultades de Odontología) ³⁶	OMS ¹⁻²¹
0	ninguno	(Sano) Mucosa sana, no hay úlceras, color rosado, húmeda, no hay edema ni infección presente, capacidad total para comer, beber y hablar	Ninguno
1	(Leve) Enrojecimiento de la mucosa con una o dos pequeñas ulceraciones (menor de 1 cm) y poco malestar	(Leve) Mucosa con eritema y edema leve, húmeda, 1 a 2 ulceraciones menores de 1 cm. Evita alimentos duros, malestar leve	Úlceras no dolorosas, eritema o leve odinofagia
2	(Moderado) Ulceraciones en la mucosa con una o dos ulceraciones mayores de 1 cm y ligero malestar; el paciente puede comer.	(Moderado) Incremento moderado del edema y del eritema, salivación más espesa, más de 2 ulceraciones menores de 1 cm, separadas, sólo consume alimentos blandos, dolor moderado, no continuo	Eritema doloroso, edema o úlceras, el paciente puede comer
3	(Severo) Múltiples ulceraciones en la mucosa con severo malestar; el paciente no puede comer	(Severo) La mucosa presenta edema y eritema marcado, salivación mínima y espesa, más de 2 ulceraciones mayores de 1 cm, que tienden a coalescer, dolor moderado y continuo, incapacidad para consumir alimentos picantes, irritantes, calientes, sólo toma líquidos, evidencia sugestiva de infección, con pseudoplasmas blanco amarillentos, sangrado al manipularlas, la voz se torna disfónica	Eritema doloroso, edema o úlceras, el paciente no puede comer
4		(Altamente severo) La mucosa se observa roja en forma generalizada, más de 4 úlceras mayores de 1 cm, que confluyen, con sitios de necrosis o necrobiosis, sangrado espontáneo, xerostomía marcada, edema severo, infecciones sobreagregadas, incapacidad para deglutir líquidos o saliva, dolor constante, severo, que imposibilita para hablar, con náuseas y vómitos severos	Paciente que requiera soporte nutricional enteral o parenteral

Figura 1
Paciente grado 4 de mucositis, con nutrición parenteral. Presenta esfacelación de la mucosa durante el tratamiento de quimioterapia con 5-fluoruracilo



MANEJO DEL PACIENTE

El protocolo de manejo odontológico del paciente antes de iniciar el tratamiento quimioterapéutico, debe ser:

- Acudir a consulta odontológica inicial y realizar una historia clínica detallada con exploración oral, toma de radiografías, instrucción de higiene oral, aplicación de flúor tópico, sellantes, profilaxis, eliminación de prótesis traumáticas, exodoncias y control de la enfermedad periodontal.^{19, 21}
- Evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad oral durante el tiempo en que el paciente recibe la terapia quimioterapéutica; si hay aparición de mucositis y/o presencia de xerostomía se debe realizar el tratamiento pertinente.²¹
- Si hay manifestaciones clínicas de mucositis oral, explicar la limpieza de la cavidad bucal con gasas, esponjas, aplicadores y cepillos dentales.^{4, 27, 33} Es importante que los pacientes lleven dieta saludable, blanda y no irritante, como gelatinas, frutas, cereales, huevos, vegetales, líquidos, etc.^{1, 12, 21, 24, 29}

Para mejorar las condiciones debilitantes creadas por la mucositis, las soluciones más utilizadas como enjuagues son:

- Solución salina, al 0,9 %.^{4, 8, 19, 21} Utilizada para remover detritus durante la limpieza, humidi-

ficar la mucosa oral y estimular las glándulas salivales para el aumento del flujo salivar.

- Agua bicarbonatada.^{1, 2, 16, 21} Alcaliniza el pH de la saliva dificultando el crecimiento de cándidas y la descalcificación del esmalte grabado por los ácidos 1.
- Enjuagues con agua.^{12, 21} Ayuda a humidificar la mucosa y permite realizar la higiene al remover detritus con ayuda de implementos como gasas, cepillos dentales etc.
- Peróxido de hidrógeno diluido^{1, 12, 19, 21} o agua oxigenada al 3-4% disuelta con agua en partes iguales. Ésta arrastra restos alimenticios y detritus que están sobre dientes y mucosa,¹ sólo se recomienda su uso de manera ocasional, porque disminuye la capacidad de regeneración tisular.¹²
- Caolín.^{21, 30} Es silicato de aluminio hidratado formado por la descomposición de feldespato y otros silicatos de aluminio. Sirve como recubrimiento oral por tener gran poder de adhesión y de revestimiento en mucosas y en piel. Es capaz de remover las toxinas bacterianas y elementos irritantes; no tiene adherencia y su acción es mecánica.
- Lidocaína en gel^{12, 16, 19, 21} Es un anestésico local que al 2% se usa de forma tópica en la prevención y el alivio del dolor oral al bloquear, de manera reversible, la conducción de los impulsos nerviosos y otras membranas excitativas que

utilizan los canales de calcio como principales medios de generación de potenciales de acción. Está compuesta por lidocaína clorhidrato en base anhidra.³⁷⁻⁴¹ Alivia el malestar, pero puede anestesiar demasiado y producir pérdida del gusto. Además, la anestesia bucofaríngea puede impedir la fase faríngea de la deglución y, aunque el riesgo de aspiración es pequeño, se recomienda cautela al comer.¹²

- Clorhexidina.^{1, 12, 15, 16, 19, 21, 24, 26, 29, 42} Su presentación es al 0,2%⁴ y al 0,12%.¹⁻² Es un antibacteriano de amplio espectro que es activo frente a la *Cándida*,¹ disminuye el riesgo de caries y puede ser irritante por el timol, el glicol, los metilsalicilatos y el alcohol.¹² La clorhexidina al 0,12% presenta excelentes resultados en la promoción de la salud oral, reduciendo la severidad y duración de la mucositis en pacientes sometidos a quimioterapia en un estado de neutropenia severa.^{2, 16-17}
- Hidróxido de aluminio.^{16, 21} La combinación de éste más hidróxido de magnesio (200 mg de cada uno), con el metilpolisiloxano (simeticona) no activado (20 mg), se conoce comercialmente como MylantaMR.^{39, 43} Este compuesto produce alivio de los síntomas asociados con hiperacidez gástrica, actuando además como antiflatulento por su componente, el metilpolisiloxano. Entre sus indicaciones se encuentran pirosis, hernia hiatal, esofagitis péptica, gastritis y úlcera péptica.⁴³ El mecanismo de acción de este compuesto involucra la neutralización del ácido mediante la inactivación de la pepsina.³⁹

Estos antiácidos no se deben administrar concurrentemente con medicamentos con base en tetraciclinas, ya que se forman complejos que impiden su absorción. Tampoco se deben emplear en pacientes con insuficiencia renal, pues la acumulación de las sales de magnesio puede causar depresión del sistema nervioso central.⁴⁴

El hidróxido de magnesio es un catártico salino que se utiliza como laxante;⁴⁴ se ha encontrado que utilizado en enjuague protege la mucosa.⁴³

Estos antiácidos se han utilizado como tratamiento para la mucositis oral pues se cree que, debido a su acción antiácida, impiden el crecimiento bacteriano y favorecen la cicatrización de la mucosa oral.⁴⁵

- Camomila^{12, 29} o manzanilla en enjuagues. Es antiinflamatorio, antibacteriano y antimicótico; se usa 3 veces diarias por 14 días.²⁹
- Sucralfato.^{9, 12, 16, 19, 21, 24, 26, 29, 30} Es un protector de mucosa; está compuesto por un complejo de sucrosa aluminio sulfato.^{39, 41, 43} Por ser una sal de aluminio, puede reducir la biodisponibilidad de medicamentos tales como tetraciclinas, norfloxacin, fenitoína, teofilina, entre otras.⁴⁴

El sucralfato está indicado en el tratamiento de la úlcera péptica, úlcera duodenal y gastritis crónica; es un citoprotector en la mucosa gástrica y se ha sugerido su uso en el manejo de la mucositis oral^{16, 37, 39, 41} Es una pasta adhesiva que se une iónicamente a las proteínas de la mucosa dañada, formando una barrera protectora que promueve su curación. Además, podría prevenir la colonización de microorganismos, porque interfiere con su adherencia a las membranas mucosas.³⁰ Necesita un medio ácido para actuar; por eso no debe ser administrado simultáneamente con antiácidos o con antagonistas de los receptores H₂.^{39, 41} Se utiliza, después de haber realizado la limpieza rutinaria de la boca, en forma de aplicaciones orales, después de cada comida y por la noche antes de acostarse.³⁷

Aunque no hay contraindicaciones conocidas en el uso del sucralfato pues no se absorbe en forma sistémica y se han informado pocos efectos adversos, no se recomienda su uso por largos periodos en pacientes sometidos a diálisis; no se conocen estudios de teratogenicidad, como tampoco donde se demuestre la seguridad durante el embarazo y la lactancia.^{41, 46}

- Nistatina.^{8, 12, 15, 21, 45} Es un antimicótico utilizado para el tratamiento de infecciones producidas por *Cándida albicans*.^{28, 47, 48} Este es un hongo unicelular de reproducción sexual que coloniza

por adhesión a las células epiteliales. Además produce endotoxinas que varían de acuerdo con el lugar y el grado de invasión, así como con la respuesta del hospedero. Alrededor del 90% de las candidas aisladas de la cavidad oral, son albicans.^{28, 48} Esta complica la evolución de la mucositis al producir lesiones blancas de aspecto grumoso, que afectan cualquiera de las partes blandas de la cavidad oral; además, las candidas pueden llegar a diseminarse.^{8, 13, 14}

La nistatina viene en diferentes presentaciones como tabletas, óvulos y suspensión. Su contraindicación es la hipersensibilidad al medicamento. Comercialmente se encuentran frascos de 60 y 240 ml y cada mililitro contiene 100.000 UI.^{44, 45}

- El clorhidrato de difenhidramina.^{5, 7, 12, 16, 21, 26, 30, 31} Es un antialérgico y antihistamínico de primera generación, no corticosteroide, con efecto anticolinérgico, sedante, antiemético, antiparkinsoniano, anticinetósico y anestésico local.^{39, 43} Es un estabilizador de membranas celulares; no es tóxico y se administra en forma sistémica o tópica.⁴⁹

Cuando se utiliza el clorhidrato de difenhidramina en enjuagues orales, combinado con otras sustancias, en el tratamiento de la mucositis oral producida por la quimioterapia, produce inicialmente anestesia, reduciendo el dolor, antes de actuar como antiinflamatorio.^{31, 50} Además, con su uso en enjuagues, se ha reportado disminución de la mucositis y reducción significativa del edema y la lisis epitelial. Igualmente, se ha encontrado eficaz en el control de los síntomas y signos de la mucositis, inducida por la radioterapia.^{40, 46, 49}

- Vitamina E.^{19, 25, 29} Ha demostrado resultados promisorios.²⁹ Previene la oxidación de los ácidos grasos de la membrana celular, por lo cual tiene efecto antioxidante.⁵¹ Puede ser una terapia efectiva en pacientes con quimioterapia que induzcan mucositis.²⁵
- Hidróxido de magnesio.^{3, 9} Se adhiere a la mucosa oral para reducir la acidez inducida por la sobreinfección.

- Clorhidrato de diclonina 0,5% al 1%.^{12, 21} Es un humectante que lubrica la superficie oral. Es soluble en agua.¹²
- Analgésicos- antiinflamatorios.^{4, 5, 12, 19, 21} Se usan para disminuir el grado de dolor y la inflamación presente en un tejido. El tipo de agente y la dosis a empleada dependerá de si éste es leve o moderado.¹²
- Láser de helio-neón.^{5, 9, 12} En baja intensidad ha demostrado ser útil en pacientes con mucositis grado IV y como medida preventiva.
- Factor de crecimiento queratinocítico (KGF).^{5, 12, 19} Acelera la regeneración de la mucosa oral en animales. En enjuagues, retarda el desarrollo de úlceras, el dolor y la severidad de las mismas.
- Hielo en cubos o picado, mencionado también como crioterapia.^{3, 5, 9, 12, 27} Es la aplicación de hielo en la cavidad oral durante la administración de la quimioterapia, produciendo vasoconstricción temporal que reduce la llegada del agente quimioterapéutico a la cavidad oral, especialmente a la membrana basal, disminuyendo el efecto del medicamento y la aparición de la mucositis. Para su uso se debe instruir al paciente para que haga movimientos del hielo picado en la boca durante 30 minutos, comenzando 5 minutos antes de la administración de la quimioterapia especialmente del 5-fluorouracilo.³

El uso de una o varias de las sustancias antes mencionadas debe asociarse con una buena higiene, una dieta blanda, una buena hidratación, y se deben evitar las bebidas alcohólicas, el tabaco y los alimentos irritantes. También es recomendable el uso de humidificadores y vaporizadores.^{1, 21}

Las sustancias que se han mencionado en el tratamiento de la mucositis, pueden usarse de forma individual o combinados como enjuagues bucales para dar alivio a la mucosa oral. Entre éstas, las combinaciones más conocidas son:

- El enjuague mágico “Magic Mouth Wash”.^{21, 26, 30, 31} Es una mezcla de lidocaína al 0,5%,

benadryl 0,0312% e hidróxido de aluminio. En nuestro medio se conoce como triconjugado.

- Una mezcla de sucralfate, benadryl en jarabe e hidróxido de aluminio.³⁰
- Benadryl y kaopectate en iguales proporciones.¹⁹

Estos enjuagues proveen grandes beneficios al mejoramiento de la mucositis en el paciente, pero ninguna brinda un 100% de efectividad. Por tanto, se deberá continuar investigando y comparando sustancias hasta lograr encontrar una que provea mayores beneficios al paciente.

CONCLUSIONES

- Los pacientes que tiene alteraciones sistémicas y que reciben tratamientos de quimioterapia son más propensos a desarrollar mucositis y patologías orales.
- Diversos factores como la higiene oral deficiente, los medicamentos quimioterapéuticos, la flora bacteriana, etc.; predisponen la aparición de mucositis oral en diferentes grados en los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento de quimioterapia.
- El tratamiento preventivo odontológico en estos pacientes es importante para evitar la aparición de complicaciones orales o el deterioro del estado sistémico del paciente ocasionado por alguna infección odontogénica.
- El tratamiento de la mucositis tiende a ser paliativo y sintomático y aún no hay consenso sobre cuál enjuague es mejor para tratarla, lo que motiva a investigar en este aspecto.

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras Lucía Bernal, Diana Barbosa y Ángela Franco por guiarme y motivarme en la elaboración de este artículo.

CORRESPONDENCIA

Carolina Gallego González
Facultad de Odontología

Universidad de Antioquia

Dirección electrónica: caroga83@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casado MP, Martínez CJ, Kürstner EC, López JL, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral* 2003; 8(1): 10-18.
2. Pinto PL, Souza LB, Gordon MA, Soares RC, Melo EM, Luz AR et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leucemia. *Int J Pediatr Otorhinolaringol* 2006; 70: 1847-1851.
3. Choi K, Lee SS, Oh SJ, Lim SY, Lim SY, Jeon WK, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin Nutr* 2007; 26(1): 57-62.
4. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. *Eur J Oncol Nurs* 2002; 6(2): 66-73.
5. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention an therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 236-240.
6. Chaimberg KH, Cravero JP. Mucositis and airway obstruction in a pediatric patient. *Anesth Analg* 2004; 99(1): 59-61.
7. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral -mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2056-2063.
8. Solabarrieta MA, Villanueva SM. Cuidados de la mucositis. Pacientes con quimioterapia. *Rev Rol Enferm* 2002; 25(5): 69-74.
9. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
10. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 468-472.
11. Martínez Climent JA, Castel Sánchez V, García-Conde Bru J. Citogenética molecular del cáncer infantil: aplicaciones clínicas. *Med Clin* 1998; 111(10): 389-397.
12. Ávila A, Cardona AF, Perea AH. Fisiopatología, prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia. *Rev Col Cancerol* 2000; 4(1): 36-51.
13. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. 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(6): 682-689.

14. Beiro Fuentes R, Vidal García I, Vidal García MC, Orgeira Padín J. Factores predisponentes sistémicos de la candidiasis oral. *Med Gen* 2002; 41: 121-25.
15. Napeñas JJ, Brennan MT, Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 103(1): 48-59.
16. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90(1): 39-47.
17. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(4): 441-448.
18. Loury DJ, Embree JR, Steinberg DA, Sonis ST, Fiddes JC. Efecto de la aplicación local del péptido antimicrobiano IB-367 sobre la incidencia y severidad de la mucositis oral en Hamsters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, [ed.español] 1999; 1(1): 20-27.
19. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998; 34: 63-71.
20. Gómez Wolff LR, Peláez Alvaréz LN. Principios de quimioterapia. En: *Oncología*. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2001. pp. 63-67.
21. Gómez FC, Kustner EC, López JL, Zubeldía FF, Melcior BG. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003; 8(33): 178-187.
22. Fayle SA, Curzon ME. Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatr Dent* 1991; 13(5): 289-295.
23. Cheng CF, Huang WH, Tsai TP, Ko Eco, Liao YF. Effects of cancer therapy on dental and maxillofacial development in children: report case. *J Dent Child* 2000; 67(3): 218-22.
24. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, McDonald JS, Greenwood M, Maruyama Y et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69(3): 331-338.
25. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992; 92(5): 481-484.
26. Bondi E, Baroni C, Prete A, Gatti M, Carrassi A, Lodi G et al. Local antimicrobial therapy of oral mucositis in paediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Oncol* 1997; 33(5): 322-326.
27. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis and diarrhea. *Lancet Oncol* 2005; 6: 93-102.
28. Pardi G. Determinantes de patogenicidad de *Candida albicans*. *Acta Odontol Venez* 2002; 40(2): 185-191.
29. Hernández GA, Bonilla AO, Torres MH. Paciente con afecciones oncológicas. En: *Guías de manejo en estomatología pediátrica*. Santafé de Bogotá, Colombia. ECOE Ediciones; 1998. pp. 168-175.
30. Barker G, Loftus L, Luddy P, Barrer B. The effects of sucralfate suspension and diphenhidramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71(3): 288-293.
31. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003; 39(2): 91-100.
32. Seto BG, Kim M, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 53: 32-36.
33. Miller M, Taylor A, Kearney N, Peterson G, Wells M, Roe L et al. Evaluation of the feasibility and acceptability of an oral care diary by patients during chemotherapy *Int J Nurs Stud* In press 2006.
34. Ambrosi FC, Falabella FF. Leucemias agudas del niño y del adulto. En: *Hematología, fundamentos de medicina*. 6.a ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2004. pp. 118-143.
35. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Largent BM, Kaplan A, Lillich TT et al. Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. *J Am Dent Assoc* 1987; 114: 461-467.
36. Carmona MC, Jiménez M, Carbonell ZB, Martínez EI, Guerrero OB. Lesiones ulcerativas de los tejidos blandos de la boca. Proyecto guías de práctica clínica basados en la evidencia, ISS-ACFO. Manizales: Gráficas JES; 1998.
37. Restrepo A. *Hematología. Fundamentos de medicina*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1990. p. 197.
38. Bondi E, Baroni C, Prete A, Gatti M, Carrassi A, Lodi G et al. Local antimicrobial therapy of oral mucositis in paediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Oncol* 1997; 33(5): 322-326.
39. González MA, Lopera WD, Arango AI. *Manual de terapéutica*, 9.a ed. Medellín: Corporación de Investigaciones Biológicas; 2000.
40. Mead GM. Manejo actual de la mucositis oral secundaria a quimioterapia. *Iladiba* 2002; 16(6): 33.
41. Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J, Sloan J, Steen PD, Michalak JC et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluoracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1235-1238.
42. Wahlin YB. Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68(3): 279-287.

43. Rosenstein ES. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 13.a ed. Bogotá: PML; 2002.
44. Berrío HA, Correa OJ, Guzmán DE. Manual farmacoterapéutico, Dirección Seccional de Salud de Antioquia, Sistema Integral de Insumos Hospitalarios Esenciales. Medellín: Ediciones Gráficas; 1996.
45. Flaitz CM, Baker KA. Planteamientos terapéuticos para lesiones orales sintomáticas comunes en los niños. Clin odontol North Am 2000; 3: 733-758.
46. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 5.a ed. México: Editorial Manual Moderno; 1994.
47. Rosenstein ES. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 29.a ed. Bogotá: PML; 2001.
48. Mata de Hening M. Factores determinantes de patogenicidad en relación a la ecología de *Candida albicans* en cavidad oral. Acta Odontol Venez 2001; 39(2): 55-59.
49. Miaskowski C. Oral complications of cancer therapies. Management of mucositis during therapy. NCI Monog 1990; (9): 95-98.
50. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzylamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod 1999; 88(6): 683-686.
51. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. Am J Med 1992; 92(5): 481-484.