

original

Guía de práctica clínica MASCC/ISOO para el tratamiento de la mucositis secundaria al tratamiento del cáncer

Sharon Elad, DMD, MSc¹; Karis Kin Fong Cheng, RN, PhD²; Rajesh V. Lalla, DDS, PhD³; Noam Yarom, DMD⁴
; Catherine Hong, BDS, MS⁵; Richard M. Logan, BDS, MDS, PhD⁶; Joanne Bowen, PhD⁷; Rachel Gibson,
PhD⁸; Deborah P. Saunders, DDS⁹; Yehuda Zadik, DMD, MHA ¹⁰; Anura Ariyawardana, BDS, MS¹¹;
Maria Elvira Correa, DDS, PhD¹²; Vinisha Ranna, DDS¹³; y Paolo Bossi, MD¹⁴; para el Grupo de Liderazgo de Directrices de
Mucositis de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral
(MASCC/ISOO).

ANTECEDENTES: La mucositis es una toxicidad importante del tratamiento oncológico con numerosas secuelas sistémicas. El objetivo de esta revisión sistemática fue actualizar las Guías de Práctica Clínica de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) para el tratamiento de la mucositis. **MÉTODOS:** Se revisó sistemáticamente la bibliografía para identificar intervenciones para la mucositis. Los estudios se clasificaron según la presencia de defectos mayores y menores de acuerdo con criterios previamente publicados. Se asignó un nivel de evidencia al conjunto de pruebas para cada intervención y en cada contexto de tratamiento, basándose en criterios previamente publicados. Se elaboraron directrices basadas en el nivel de evidencia, con 3 posibles determinaciones de la directriz: *recomendación, sugerencia o sin directriz posible*. **RESULTADOS:** La guía cubre la evidencia de 1197 publicaciones relacionadas con la mucositis oral o gastrointestinal. Se elaboraron 13 nuevas directrices a favor o en contra del uso de diversas intervenciones en contextos de tratamiento específicos, y 11 directrices anteriores se confirmaron tras una revisión de las nuevas pruebas. Trece directrices establecidas previamente se mantuvieron porque no había nuevas pruebas para estas intervenciones. **CONCLUSIONES:** Las Guías de Práctica Clínica actualizadas de MASCC/ISOO para la mucositis proporcionan a los profesionales sanitarios una herramienta específica para cada entorno clínico y basada en la evidencia para ayudar en el manejo de la mucositis en pacientes que padecen cáncer. *Cáncer* 2020;126:4423-4431. 2020 Los autores. *Cáncer* publicado por Wiley Periodicals LLC en nombre de la Sociedad Americana del Cáncer. Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada, que permite su uso y distribución en cualquier medio, siempre que se cite adecuadamente la obra original, el uso sea no comercial y no se realicen modificaciones o adaptaciones.

PALABRAS CLAVE: cáncer, gastrointestinal, directrices, mucositis, Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO), oral.

INTRODUCCIÓN

La mucositis es una complicación frecuente de la radioterapia (RT), la quimioterapia (CT), la combinación de RT y CT (RT-CT) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT). La mucositis se caracteriza por eritema y ulceración de la mucosa del tracto gastrointestinal (GI). La mucositis oral (MO) se asocia a dolor, dificultad para

Autor correspondiente: Sharon Elad, DMD, MSc, Eastman Institute for Oral Health, University of Rochester Medical Center, 625 Elmwood Ave. Rochester, NY 14620 (SElad@urmc.rochester.edu).

¹Eastman Institute for Oral Health, University of Rochester Medical Center, Rochester, Nueva York; ²Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapur, Singapur; ³University of Connecticut School of Dental Medicine, UConn Health, Farmington, Connecticut; ⁴Centro Médico Sheba, Tel Hashomer, y Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel; ⁵Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Singapur, Singapur, Singapur; ⁶Facultad de Odontología de Adelaida, Universidad de Adelaida, Adelaida, Australia Meridional, Australia; ⁷Facultad de Medicina de Adelaida, Universidad de Adelaida, Adelaida, Australia Meridional, Australia; ⁸School of Allied Health Science and Practice, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia; ⁹North East Cancer Center, Health Sciences North, Northern Ontario School of Medicine, Sudbury, Ontario, Canadá; ¹⁰Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalén, Israel; ¹¹College of Medicine and Dentistry, James Cook University, Cairns, Queensland, Australia; ¹²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Campinas-Cidade, Universidad Zeferino Vaz, Barao Geraldo, Brasil; ¹³The Mount Sinai Hospital, Nueva York, Nueva York; ¹⁴Medical Departamento de Oncología, Universidad de Brescia, Brescia, Italia

Los miembros del Mucositis Guidelines Leadership Group de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) son: Praveen Arany, Abdul Rahman Al-Azri, Nicole Blijlevens, Allan Hovan, Eduardo Fregnani, Janet Fulton, Luiz Alcino Gueiros, Tanya Rouleau, Janet K. Collier, Noor Al-Dasooqi y Hannah Wardill. Otros colaboradores son (por orden alfabético): Suzanne Ameringer, Héilton Spindola Antunes, Emma H. Bateman, Kivanc Bektas, René-Jean Bensadoun, K. Ten Bohmer, Norman Brito-Dellán, Daniel Castillo, Karen Chiang, Charlotte de Mooij, June Eilers, Joel Epstein, Dimitra Galiti, Jane M. Fall-Dickson, Margherita Gobbo, Hanan Issa Hazboun, Siri Beier Jensen, Jorgen Johansen, Jamie Joy, K. Joy, Abhishek Kandwal, Tomoko Kataoka, Dorothy Keefe, Charles L. Loprinzi, Rachel Lubart, Anna Skripnik Lucas, Alessandra Majorana, Bronwen Mayo, Charlotte de Mooij, Takehiko Mori, Raj G. Nair, Narmin Nasr, Ourania Nicolatou-Galitis, Giulia Ottaviani, Cesar Migliorati, Monica Pentenero, Lorraine Porcello, Douglas Peterson, Carin Potting, Judith Raber-Durlacher, Ysabella Z. A. van Sebille, Yoshihiko Soga, Stephen Sonis, Andrea M. Stringer, Daniel Thorpe, Vanessa Tilly, Wim Tissing, Juan J. Toro, Nathaniel Simon Treister, Anusha Vaddi, Dianna Weikel, Marianne van de Wetering y Eyal Zur.

Las directrices MASCC/ISOO para la mucositis se han elaborado para facilitar el tratamiento de la mucositis basado en la evidencia. Los médicos también deben utilizar su propio criterio a la hora de tomar decisiones terapéuticas para cada paciente. Los autores de las directrices y el MASCC/ISOO no garantizan ni se responsabilizan de los resultados clínicos en p a c i e n t e s individuales.

Encontrará más información de apoyo en la versión en línea de este artículo.

DOI: 10.1002/cncr.33100, **Recibido:** 13 de abril de 2020; **Revisado:** 25 de mayo de 2020; **Aceptado:** 3 de junio de 2020, **Publicado en línea el** 28 de julio de 2020 en Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

Artículo original

En los pacientes inmunodeprimidos, la OM se asocia a bacteriemia, mayor duración de la hospitalización y mayor mortalidad a los 100 días.^{1,2} En pacientes inmunodeprimidos, la MO se asocia a bacteriemia, mayor duración de la hospitalización y mayor mortalidad a los 100 días.¹⁻³ La mucositis gastrointestinal se asocia a náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, calambres intestinales y dolor anal.⁴

En todo el mundo se han llevado a cabo numerosas investigaciones para prevenir, tratar o aliviar los síntomas de la mucositis. Para utilizar la plétora de hallazgos de forma educada en la clínica, se ha adoptado un enfoque sistemático para s o p e s a r las pruebas y analizar l a aplicabilidad clínica. La Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) llevaron a cabo una revisión sistemática y elaboraron las primeras directrices en 2004.⁵ La revisión sistemática identificó las intervenciones con la evidencia más sólida y especificó el entorno clínico en el que es más probable que estas intervenciones sean efectivas. Estas directrices fueron actualizadas en 2009 y 2014 por los miembros del Grupo de Estudio de la Mucositis del MASCC/ISOO.^{6,7}

Teniendo en cuenta el enorme crecimiento de la investigación sobre la mucositis desde la última actualización de las directrices, el MASCC/ ISOO decidió realizar una nueva revisión sistemática y actualizar las directrices clínicas. El objetivo de este esfuerzo es proporcionar a los clínicos un conjunto de intervenciones para la mucositis con pruebas sólidas que apoyen o refuten su uso en determinadas circunstancias clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Nuestros métodos se han descrito en detalle en una publicación reciente.⁸ Brevemente, se realizó una búsqueda de artículos relevantes indexados en la literatura desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de junio de 2016 utilizando PubMed/Web of Science/EMBASE, con publicaciones seleccionadas para su revisión en base a criterios claros. Además, se revisaron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre julio de 2016 y junio de 2019.

Los artículos fueron revisados por dos r e v i s o r e s independientes y los datos se extrajeron utilizando un formulario electrónico estándar. Los estudios se puntuaron según su nivel de evidencia (NdE) de acuerdo con los criterios descritos por Somerfield y McCrae,⁹ y los defectos se enumeraron según los criterios descritos

por Hadorn et al.¹⁰ Se consideró que un estudio estaba bien diseñado cuando no se identificaron defectos importantes según los criterios de Hadorn et al. Los ECA recibieron la mayor atención, aunque se analizaron los no ECA.

como evidencia de apoyo. Un único ECA se consideró insuficiente para elaborar una directriz.

Los estudios que comparaban un agente con placebo se tuvieron en cuenta para el análisis de eficacia, que se centró en 4 tipos de efectos: gravedad de la mucositis, duración de la mucositis, gravedad del dolor y duración del dolor. Los estudios que comparaban un agente con otro control activo se evaluaron por separado.

Los resultados de los estudios revisados se fusionaron con las pruebas revisadas en la anterior actualización de las directrices del MASCC/ ISOO, abarcando así toda la bibliografía. A continuación, los resultados se organizaron en la nueva actualización de las directrices en función de la evaluación global de cada intervención. Las directrices se clasificaron de la siguiente manera: *recomendación*, *sugerencia* o *sin directrices posibles* (NGP). Las directrices negativas se basaron en pruebas que mostraban la falta de eficacia y no indicaban que el agente fuera nocivo.

Las directrices se basaron en las siguientes situaciones clínicas: 1) el objetivo de la intervención (prevención o tratamiento), 2) la modalidad de tratamiento del cáncer (RT, CT, RT-CT o terapia de acondicionamiento a altas dosis para HSCT) y 3) la vía de administración.

Debido al gran volumen de bibliografía, el proyecto se dividió en 8 secciones: 1) cuidados bucales básicos; 2) anti-inflamatorios; 3) fotobiomodulación (láser y otras terapias de luz); 4) crioterapia; 5) antimicrobianos, agentes de recubrimiento, anestésicos y analgésicos; 6) factores de crecimiento y citoquinas; 7) agentes naturales y varios; y 8) todas las intervenciones para la mucositis GI. La lista de palabras clave de intervención para cada sección se detalla en el artículo que ofrece una visión general de los métodos.⁸

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica identificó 14.690 artículos, de los que se recuperaron 627 para su evaluación detallada. La evidencia de estos artículos se fusionó con 570 artículos que se incluyeron en las revisiones sistemáticas anteriores.⁷ En conjunto, las directrices recogen datos de 1.197 publicaciones. A continuación se presentan las directrices de cada sección. Para obtener resultados más detallados, incluidas las listas de todos los artículos revisados, consulte el artículo publicado para cada sección.¹¹⁻¹⁸

Las directrices nuevas o modificadas en comparación con las directrices de 2014 se comentan a

continuación y aparecen en el cuadro 1. Las directrices para las que había nuevas pruebas, pero las afirmaciones se mantuvieron sin cambios, aparecen solo en la Tabla 1. Las directrices de 2014 para las que no había nuevas pruebas aparecen en la tabla de apoyo 1.

TABLA 1. Guías de práctica clínica de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer y la International Society of Oral Oncology para la mucositis oral

SecciónLoE Declaración de principios	
BOC	III - El grupo de expertos sugiere que la aplicación de protocolos de cuidados orales <i>combinados con múltiples agentes</i> es beneficiosa para la prevención de la OM durante la TC. III - El grupo de expertos sugiere que la aplicación de protocolos de cuidados orales <i>combinados con múltiples agentes</i> es beneficiosa para la prevención de la MO durante la RT H&N. III - El grupo de expertos sugiere que la aplicación de protocolos de cuidados orales <i>combinados con múltiples agentes</i> es beneficiosa para la prevención de la MO durante el TCMH. III - No fue posible elaborar una directriz sobre el uso de <i>cuidados bucodentales profesionales</i> para la prevención de la MO en pacientes con cánceres hematológicos, sólidos o H&N debido a la escasez e inconsistencia de los datos. Esta directriz se complementa con una opinión de expertos: Aunque no hay pruebas suficientes que respalden el uso de cuidados bucodentales profesionales para la prevención de la OM, el grupo de expertos opina que la evaluación y el tratamiento odontológicos indicados antes del tratamiento del cáncer son deseables para reducir el riesgo de infecciones locales y sistémicas de origen odontogénico. III - No fue posible elaborar una directriz sobre el uso de la <i>educación del paciente</i> para la prevención de la OM en pacientes con cáncer hematológico durante el TCMH o el TC debido a la escasez e inconsistencia de los datos. Una opinión de expertos complementa esta directriz: El grupo de expertos opina que sigue siendo adecuado educar a los pacientes sobre los beneficios de las estrategias de BOC, ya que esto puede mejorar la autogestión y el cumplimiento del protocolo de cuidado bucal recomendado durante el tratamiento oncológico. III - Debido a la escasez de datos, no ha sido posible elaborar directrices sobre el <i>uso de enjuagues salinos o de bicarbonato sódico</i> en la prevención o el tratamiento de la OM en pacientes sometidos a tratamiento oncológico. Una opinión de expertos complementa esta directriz: A pesar de los limitados datos disponibles tanto para la solución salina como para el bicarbonato sódico, el panel reconoce que se trata de enjuagues inertes y suaves que aumentan el aclaramiento oral, lo que puede ser útil para mantener la higiene bucal y mejorar la comodidad del paciente.
Agentes antiinflamatorios	III - El panel sugiere que <i>la CHX</i> no se utilice en la prevención de la OM en pacientes sometidos a RT H&N. III - El panel recomienda el enjuague bucal <i>de bencidamina</i> para la prevención de la OM en pacientes con cáncer H&N que reciben una dosis moderada de RT (<50 Gy). II - El panel sugiere el uso de enjuague bucal <i>de bencidamina</i> para la prevención de la OM en pacientes con cáncer H&N que reciben RT-CT.
PBM	I - El grupo de expertos recomienda el uso de la terapia <i>PBM</i> intraoral con láser de baja intensidad para la prevención de la OM en pacientes adultos que reciben un TCMH condicionado con dosis altas de TC, con o sin LCT, utilizando uno de los protocolos seleccionados que se enumeran en la Tabla 2. II - El panel recomienda el uso de la terapia <i>PBM</i> intraoral con láser de baja intensidad para la prevención de la OM en adultos que reciben RT a los H&N (sin TC) (Tabla 2); deben tenerse en cuenta las consideraciones de seguridad exclusivas de los pacientes con cáncer oral. I - El panel recomienda el uso de la terapia <i>PBM</i> intraoral con láser de baja intensidad para la prevención de la OM en adultos que reciben RT-CT para el cáncer de H&N (Tabla 2); deben tenerse en cuenta las consideraciones de seguridad exclusivas de los pacientes con cáncer oral. • Para todas las pautas de PBM, se recomienda seguir los PTP específicos del protocolo seleccionado para una terapia óptima.
Crioterapia	II- El panel recomienda el uso de <i>crioterapia</i> oral para prevenir la OM en pacientes sometidos a HSCT autólogo cuando el acondicionamiento incluye dosis altas de melfalán. II - El panel recomienda el uso de 30 min de <i>crioterapia</i> oral para prevenir la OM en pacientes que reciben TC con 5-FU en bolo durante la infusión del TC.
Antimicrobianos, agentes de recubrimiento, anestésicos y analgésicos	III - Se sugiere el uso de <i> morfina</i> tópica al 0,2% en enjuague bucal para el tratamiento del dolor asociado a la OM en pacientes con H&N cáncer que reciben RT-TC. II - No se recomienda el uso <i>de sucralfato</i> (combinado tópico y sistémico) para la prevención del dolor asociado a la OM en pacientes con cáncer de H&N que reciben RT. II - No se recomienda el uso <i>de sucralfato</i> (combinado tópico y sistémico) para el tratamiento del dolor asociado a la OM en pacientes con cáncer de H&N que reciben RT. II - No se recomienda el uso <i>de sucralfato</i> (combinado tópico y sistémico) para el tratamiento del dolor asociado a OM en pacientes con cáncer sólido que reciben TC.
Factores de crecimiento y citoquinas hematológico	I - Se recomienda el uso de <i>KGF-1</i> por vía intravenosa para la prevención de la OM en pacientes con cáncer sometidos a TCMH autólogo con un régimen de acondicionamiento que incluya TC de dosis alta e ITC. II - La evidencia sugiere que <i>el GM-CSF</i> tópico no debe utilizarse para la prevención de la OM en pacientes sometidos a HSCT.
Natural y miscelánea	- El panel desaconseja el uso de <i>glutamina</i> (parenteral) para la prevención de la OM en pacientes sometidos a HSCT. II - El panel sugiere <i>glutamina</i> oral para la prevención de la OM en pacientes con cáncer H&N que reciben RT-CT. La sugerencia es con precaución debido a la mayor tasa de mortalidad observada en pacientes sometidos a HSCT que reciben glutamina parenteral. II - Se sugiere la <i>miel</i> para la prevención de la OM en pacientes con cáncer H&N que reciben tratamiento con RT o RT-CT. III - No se sugiere <i>masticar chicle</i> para la prevención de la OM en pacientes pediátricos con cáncer hematológico o sólido que reciben TC.

Abreviaturas: 5-FU, 5-fluorouracilo; BOC, cuidados bucales básicos; CHX, clorhexidina; CT, quimioterapia; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; Gy, grises; H&N, cabeza y cuello; HSCT, trasplante de células madre hematopoyéticas; KGF-1: factor de crecimiento de queratinocitos 1; LoE: nivel de evidencia; OM: mucositis oral; PBM: fotobiomodulación; PTP: parámetros de terapia de fotobiomodulación; RT: radioterapia; TBI: irradiación corporal total.

^aPara consultar las directrices anteriores que no se han modificado, véase la Tabla de apoyo 1.

Cuidados bucales básicos

El cuidado bucal básico (COB) incluye todas las acciones rutinarias realizadas por el paciente o el profesional sanitario para reducir la carga bacteriana en la cavidad bucal, prevenir infecciones y proporcionar confort. Suele incluir la limpieza mecánica (cepillado de dientes, uso de hilo dental), enjuagues bucales para reducir la acumulación de bacterias (enjuagues suaves) e hidratación y lubricación (aplicación de agentes humectantes) de las superficies de la mucosa oral.

En esta actualización de directrices, las directrices sobre COB se dividieron en 5 subtemas¹¹ :

1. Educación del paciente: intervenciones educativas diseñadas para ayudar a los pacientes a comprender la importancia del cuidado bucodental y a llevar a cabo las prácticas bucodentales recomendadas durante el tratamiento oncológico (este tipo de intervención es nuevo en las directrices);
2. Protocolos de cuidados bucales combinados con múltiples agentes: estos protocolos sirven para concienciar a los pacientes y al personal de la importancia de una buena higiene bucal que puede dar lugar a menos complicaciones bucales y menos graves; normalmente, los protocolos incluían recomendaciones con respecto al momento, la frecuencia y los productos utilizados, que incluían diversas combinaciones de enjuagues bucales suaves, cepillos de dientes y procedimientos de limpieza con hilo dental;
3. Atención bucodental profesional: protocolos administrados por profesionales de la odontología antes o durante el tratamiento del cáncer;
4. Enjuagues salinos - se compararon los enjuagues salinos con otros tipos de enjuagues suaves y con enjuagues de clorhexidina (CHX);
5. Bicarbonato sódico: se comparó un enjuague bucal de bicarbonato sódico diluido en agua con otros enjuagues suaves y enjuagues de CHX; y
6. Los enjuagues de clorhexidina - CHX se compararon con enjuagues placebo, enjuagues bucales suaves y otros enjuagues con agentes activos.

Se revisó la bibliografía sobre enjuagues bucales de medicación mixta, pero se excluyó del análisis debido a la heterogeneidad de los ingredientes.

Se hicieron varias sugerencias con respecto a protocolos de cuidados orales combinados multi- agentes para la prevención de la MO en pacientes durante TC, RT a la cabeza y cuello (C&C) o HSCT (Tabla 1). Dado que el objetivo de estos protocolos era aumentar la

concienciación sobre la importancia de la higiene bucal y mejorar el cumplimiento de la BOC rutinaria en lugar de probar el efecto de un agente concreto, pudimos formular una sugerencia para cada población de pacientes con cáncer a pesar del número relativamente pequeño de ECA para cada categoría de pacientes. Además, esta tendencia se vio respaldada por numerosos estudios comparativos.

Se mantuvo la sugerencia contraria a la CHX para la prevención de la OM en pacientes sometidos a RT al H&N (Tabla 1). Para aclarar, esta directriz sólo se refiere al efecto de la CHX en la prevención de la OM; no excluye las demás indicaciones de la CHX, como la prevención o el tratamiento de la infección oral. Si la CHX está indicada debido a infección oral y OM concurrentes, es aceptable utilizarla para la infección oral. Los nuevos ECA se basaron en otra población de pacientes (RT-CT para el cáncer de H&N)¹⁹ o para otro objetivo (tratamiento de la MO en lugar de prevención de la MO).²⁰

La BOC sigue siendo una práctica recomendada importante para los pacientes sometidos a tratamientos oncológicos; sin embargo, como área de búsqueda, las pruebas procedentes de estudios rigurosos y de alta calidad son limitadas. Esto se confirmó cuando los pacientes con cáncer se agruparon según el tratamiento. Para evitar interpretaciones erróneas de la guía, el panel la amplió con la opinión de expertos en las siguientes áreas: cuidado bucal profesional, educación del paciente y enjuague con solución salina o bicarbonato sódico (Tabla 1). Este enfoque también se utilizó en las directrices de 2014. En la actualización actual, la redacción diferencia entre las directrices basadas en la evidencia y las opiniones de expertos del panel.

Agentes antiinflamatorios

Se añadió una nueva pauta para la bencidamina¹²: una sugerencia para la prevención de la OM en pacientes con cáncer H&N que reciben RT y TC (Tabla 1).

Se encontraron nuevos datos relativos a otros agentes antiinflamatorios, como el celecoxib, el maleato de irsogladina, el misoprostol y la re bamipida. La evidencia para cada uno de estos agentes era insuficiente para apoyar una directriz. En realidad, cuando las pruebas anteriores se estratificaron según el entorno y el modo de aplicación para el misoprostol, había muy pocos datos para justificar una directriz positiva o negativa para un entorno específico. Por lo tanto, la sugerencia de 2014 contra el enjuague bucal con misoprostol para la prevención de la OM en pacientes con cáncer H&N que recibieron RT se revirtió a NGP.

Fotobiomodulación

Se ha denominado *fotobiomodulación* (PBM) al campo en rápido crecimiento de la terapia con láser y luz que utiliza energía de bajo nivel para estimular respuestas biológicas.²¹ Se han publicado numerosos ECA y no ECA sobre la aplicación de la PBM para el tratamiento de la OM. La determinación de las directrices se vio

influida por los ECA que cumplían criterios clínicos y científicos estrictos; sin embargo, se evaluaron estudios clínicos con un LoE inferior y contribuyeron a las directrices. Los estudios con parámetros terapéuticos de PBM no reproducibles (PTP) se excluyeron de la determinación de las directrices.

La actual actualización de las directrices presenta varias novedades¹³:

1. Una recomendación para la prevención de la OM con terapia PBM intraoral en pacientes sometidos a HSCT (Tablas 1 y 2)¹³ -la revisión sistemática actual reitera las directrices de 2014 en esta población de pacientes y aumenta la gama de configuraciones de PBM que pueden utilizarse²²;
2. Una recomendación para la prevención de la OM con terapia PBM intraoral en pacientes con cáncer que reciben RT H&N (sin TC) (Tablas 1 y 2) - esto es una actualización de las directrices de 2014 de una sugerencia a una recomendación²²;
3. Una recomendación para la prevención de la OM con terapia PBM intraoral en pacientes con cáncer que reciben RT H&N con TC (Tablas 1 y 2): esta nueva directriz se basa en pruebas recientes.

Además de la comprensión descrita en las directrices anteriores, la revisión crítica identificó varios estudios sin defectos que sugieren que el PBM podría prevenir la OM en poblaciones específicas de pacientes. Estos protocolos se destacan (Tabla 2) con la aclaración de que los ajustes de PBM mencionados en estos protocolos deben seguirse exactamente para optimizar la eficacia clínica. En otras palabras, cada uno de los 5 protocolos sugeridos es independiente. Pueden considerarse variaciones individuales para un paciente concreto; sin embargo, no está claro cómo afectará esto al resultado clínico.

Se identificaron varios ECA dirigidos al tratamiento de la OM en pacientes pediátricos sometidos a RT/RT-TC mixta, HSCT/TC mixta o TC para varios tipos de cáncer. Los resultados fueron prometedores; sin embargo, es demasiado pronto para basar una directriz en estos hallazgos.

Varios autores sugirieron que el PBM puede tener efectos cancerígenos a largo plazo.^{13,23} Estudios recientes de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con PBM para la prevención de la OM no mostraron un aumento de la recurrencia del cáncer. Sin embargo, el análisis de estos datos es difícil.^{24,25} Teniendo en cuenta las pruebas contradictorias procedentes de modelos animales sobre el efecto de PBM en el comportamiento tumoral, se aconseja al clínico que informe a los pacientes sobre los efectos de PBM.

a los pacientes sobre los beneficios esperados y los riesgos potenciales del PBM.^{23,26}

La crioterapia provoca la vasoconstricción de los vasos sanguíneos superficiales, limitando así el suministro de citotóxicos.

Crioterapia

fármacos al tejido oral y reduciendo el daño a la mucosa oral. Teniendo en cuenta que el enfriamiento es temporal, este tratamiento sólo es aplicable para protocolos citotóxicos que se administran durante un breve periodo de tiempo o para agentes citotóxicos con una semivida corta.

El grupo de expertos identificó pruebas para respaldar una directriz de recomendación para 2 situaciones clínicas (Tabla 1). Las nuevas pruebas mejoraron el LoE para el HSCT y reforzaron ambas directrices de 2014.¹⁸

Antimicrobianos, agentes de recubrimiento, anestésicos y analgésicos

Se identificaron nuevas pruebas para los siguientes agentes: morfina (tópica), sucralfato (tópico/sistémico), fluoconazol (sistémico), miconazol (tópico y sistémico), hidrogel mucoadhesivo (tópico; MuGard), polivinilpirrolidona (tópico; Gelclair), doxepina (tópica) y fentanilo (transdérmico).¹⁷ Las nuevas pruebas respaldaron la sugerencia a favor de la morfina tópica (Tabla 1).¹⁷

Los nuevos estudios sobre el sucralfato no pertenecían a los entornos clínicos mencionados en las directrices de 2014. En consecuencia, no se modificaron las recomendaciones contra el sucralfato para 3 contextos clínicos. Se añadió una aclaración a la guía explicando que se refiere a la aplicación tópica y la administración sistémica combinadas de sucralfato (tabla 1). En cambio, una recomendación anterior contra el uso de sucralfato para la prevención de la OM asociada a CT se revirtió a NGP en las guías actuales. Cabe señalar que estas directrices no hacen referencia a la nueva formulación de sucralfato disponible (sucralfato polimerizado reticulado).

En la revisión anterior, se hizo una sugerencia a favor del colutorio de doxepina y para el fentanilo transdérmico. Teniendo en cuenta los estrictos criterios necesarios para una directriz y la población de estudio mixta en algunos de los estudios relevantes, la directriz actualizada se cambió a NGP.

Las recomendaciones anteriores de 2014 contra la pasta de iseganano, polimixina, tobramicina y anfotericina B (PTA); y las pastillas de bacitracina, clotrimazol y gentamicina (BCoG) permanecen sin cambios porque no hubo nuevos datos (ver Tabla de apoyo 1).¹⁷

Factores de crecimiento y citoquinas

Se identificaron nuevas pruebas para los siguientes

agentes: factor 1 de crecimiento de los queratinocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, factor de crecimiento epidérmico y eritropoyetina.²⁷

TABLA 2. Protocolos recomendados de terapia de fotobiomodulación intraoral para la prevención de la mucositis oral^a

Tratamiento del cáncer	Longitud de onda, nm	Densidad de potencia (Irradiancia), mW/cm ²	Tiempo por Spot, s	Densidad energética (Fluencia), J/cm ²	Tamaño de la mancha, cm ²	Nº de centros	Duración
HSCT	632.8	31.25	40	1.0	0.8	18	Desde el d después de cesación de condición durante 5 d
	650	1000 ^b	2	2.0	0.04	54-70	Desde el primer d de acondicionamiento a d + 2 post-HSCT (para 7-13 d)
RT	632.8	24	125	3.0	1.00	12	Todo el curso de RT
RT-CT	660	417 ^b	10	4.2	0.24	72	Todo el curso de RT
	660	625 ^b	10	6.2	0.04	69	Todo el curso de RT

Abreviaturas: TC, quimioterapia; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; RT, radioterapia.

^aPara más detalles, véase Zadik et al, 2019.¹³

^bEsto implica un posible efecto térmico; se recomienda al clínico que preste atención a los parámetros específicos.

La nueva evidencia publicada para el factor de crecimiento de queratinocitos-1 humano recombinante no modificó la pauta de 2014 para este agente (Tabla 1).²⁸

Los nuevos datos sobre el factor estimulante de la colimación granulocito-macrófago abordan un nuevo escenario clínico, por lo que no se ha modificado la directriz anterior (Tabla 1).²⁷

Agentes naturales y diversos

Se evaluaron las nuevas pruebas sobre los efectos de diversas vitaminas, minerales y suplementos nutricionales en la OM, como la glutamina, la dieta elemental, el zinc, el enjuague de fosfato de calcio sobresaturado, la vitamina E, el selenio, el ácido fólico y el calcitriol.

Se determinó una recomendación contra el uso de glutamina parenteral en pacientes sometidos a TCMH para la prevención de la OM (Tabla 1).¹⁵ El cambio con respecto a las directrices de 2014 fue una elevación de la LoE de II a I tras la publicación de un ECA bien diseñado.²⁹ Se hizo una nueva sugerencia con respecto a los comprimidos *orales* de glutamina en pacientes con cáncer H&N que recibieron RT-CT para la prevención de la OM (Tabla 1). Esta directriz se basa en 2 ECA que muestran que una dosis de glutamina de 10 a 30 mg diarios durante la RT-TC puede prevenir la OM. Esta pauta para la glutamina oral menciona la pauta negativa para la glutamina parenteral y aconseja precaución debido a las mayores tasas de recaída y mortalidad notificadas en 1 estudio de pacientes sometidos a TCMH y que recibieron glutamina parenteral.³⁰

La sugerencia previa hecha para el zinc en las directrices MASCC/ISOO de 2014 para pacientes con cáncer H&N que recibieron RT o RT-CT se revirtió en las directrices actuales a NGP.^{7,15,31}

En esta actualización de las directrices, el fosfato cálcico sobresaturado se incluyó en la sección Natural y Varios. Debido a las pruebas contradictorias sobre este enjuague bucal en diversas poblaciones de pacientes con cáncer, no fue posible elaborar una directriz.¹⁵

La miel, aplicada tópicamente y administrada sistémicamente, se ha sugerido para la prevención de la OM en pacientes con cáncer de H&N que recibieron RT o RT-CT (Tabla 1). Algunos de los ECA tenían una población de pacientes mixta (RT y RT-CT), un tamaño de muestra pequeño y diferentes fuentes para la miel; por lo tanto, sólo fue posible hacer una sugerencia.

Se identificaron nuevas pruebas para varios remedios naturales y hierbas. Sin embargo, no fueron suficientes para elaborar una directriz (la lista figura en la tabla de apoyo 2).¹⁵

Como parte de esta actualización, se revisaron las nuevas pruebas sobre los estimulantes de la saliva y los agentes humectantes artificiales.¹⁵ El efecto lubricante de la saliva, así como las proteínas protectoras y los factores de crecimiento de la saliva (factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento de fibroblastos) podrían favorecer la cicatrización de las heridas. Sin embargo, hubo pruebas suficientes de que mascar chicle no es eficaz para la prevención de la OM en pacientes pediátricos con cánceres hematológicos o sólidos que recibieron con TC. Por lo tanto, se desaconsejó masticar chicle (Tabla 1). Esta directriz no excluye el uso de la goma de mascar para cualquier otro propósito: producción de saliva, sabor, refresco o simplemente placer.

Las directrices anteriores (sugerencia en contra) para la pi- locarpina y la pentoxifilina en contextos específicos siguen siendo válidas (véase la Tabla de apoyo 1).⁷

Todas las intervenciones para la mucositis gastrointestinal

Se mantuvieron las sugerencias a favor de los probióticos y el oxígeno hiperbárico (Tabla 3).¹⁴ Las directrices de 2014

TABLA 3. Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society of Guía de práctica clínica de oncología oral para la mucositis gastrointestinal^a

LoE	Directriz
IIeI	panel sugiere que <i>los probióticos que contienen Lactobacillus spp.</i> pueden ser beneficiosos para la prevención de la diarrea inducida por RT o RT-TC en pacientes con neoplasia pélvica. El grupo de expertos sugiere que <i>el oxígeno hiperbárico</i> es una forma eficaz de tratar la proctitis inducida por la RT en pacientes con neoplasias pélvicas.

Abreviaturas: CT: quimioterapia; NE: nivel de evidencia; RT: radioterapia.

^aPara consultar las directrices anteriores que no se han modificado, véase la Tabla de apoyo 1.

en favor de la amifostina, el octreotide, los enemas de sucralfato y la sulfasalazina, y las directrices de 2014 contra el uso de ácido 5-acetil salicílico oral y compuestos relacionados (mesala- zina y olsalazina), sucralfato oral y suplementos de misoprostol en contextos terapéuticos específicos no se modificaron (véase la Tabla de apoyo 1).

Se identificaron nuevas evidencias para antimicrobianos (ci- profloxacina y metronidazol), famotidina, dieta modificada en grasas, formalina, glutamina, fibra, palifermina, butirato sódico y esteroides. Debido a la evidencia inadecuada y/o contradictoria, no fue posible establecer directrices para estos agentes.¹⁴

DEBATE

Las directrices MASCC/ISOO para el tratamiento de la mucositis son un resumen ponderado de las mejores pruebas científicas disponibles, enmarcadas en un contexto clínico práctico. Esta actualización de las directrices se basó en una revisión exhaustiva y sistemática que utilizó métodos meticulosos que contribuyen a la solidez de las conclusiones. Se delinearon 13 nuevas directrices, 11 directrices anteriores se confirmaron tras una revisión de las nuevas pruebas y 13 directrices previamente establecidas se trasladaron a esta versión porque no se disponía de nuevas pruebas para estas intervenciones.

Algunas de las intervenciones descritas en esta revisión sistemática tienen diversas fórmulas (p. ej., glutamina), pueden absorberse de forma diferente en función del compuesto (p. ej., zinc), pueden fabricarse a partir de diversas fuentes (p. ej., miel) o pueden administrarse durante diversos periodos de tiempo (p. ej., crioterapia). Estos factores pueden influir en el resultado clínico. Para simplificar el análisis y sus implicaciones, se generalizó la información. Estas

diferencias se han aclarado en los artículos detallados.^{11-18,27}

Además, es posible que algunas de las intervenciones sólo estén disponibles en determinadas zonas geográficas (p. ej., determinados compuestos a base de plantas) o que tengan normativas diferentes determinadas por las agencias farmacéuticas locales (p. ej., PBM). Económico

Los retos también pueden influir en la selección del tratamiento previo. Por lo tanto, está claro que la aplicación de las directrices deberá ajustarse a las consideraciones de cada clínica y a las preferencias del paciente. En los 16 años transcurridos desde la publicación de las primeras Directrices MASCC/ ISOO sobre la mucositis, el panorama de la investigación sobre la mucositis ha cambiado.⁵ A lo largo de los años, hemos observado un aumento espectacular en el número de intervenciones estudiadas para la mucositis y en la calidad del diseño de los estudios utilizados para evaluar la eficacia de estas intervenciones. Nuestros conocimientos sobre la patogénesis de la MO también han mejorado.³² Aunque hemos revisado un gran número de pruebas, todavía hay contextos clínicos para los que no se recomienda ninguna intervención. Hasta que se disponga de más investigación, el alivio del dolor, el apoyo dietético y la prevención de infecciones secundarias son elementos clave en la gestión de los pacientes.

Al aumentar el número de directrices positivas, debe tenerse en cuenta que no se presentan por orden de preferencia. Todas las intervenciones eficaces para el entorno clínico específico descrito son razonables. Además, las directrices no excluyen otras intervenciones que funcionen bien en manos de un clínico.

Evidentemente, el mayor avance en la búsqueda de una terapia eficaz para la mucositis se ha producido en el campo de la PBM.¹³ Las directrices actuales se basan en pruebas más sólidas, abordan más contextos clínicos y ofrecen más protocolos de PBM. Aunque la calibración de varios protocolos de PBM era enigmática, aconsejamos que cada protocolo se aplicara como un todo. La investigación sobre los principios de calibración entre varias longitudes de onda y varios PTP abrirá la puerta a muchos más protocolos eficaces de PBM.

Recientemente se han descrito otros tipos de mucositis asociados a terapias dirigidas e inmunoterapias. Aunque estos tipos de mucositis se ajustan a la definición de mucositis del Medical Subject Heading, no se contemplan en el conjunto actual de directrices prácticas clínicas. Recientemente se ha notificado una complicación a largo plazo de la Mucositis Mucosa debida al tratamiento del cáncer, denominada Mucositis Mucosa Crónica³³, que no se aborda en esta actualización de las directrices.

El objetivo último de estas directrices es mejorar los cuidados de apoyo a los pacientes con cáncer y proporcionar orientaciones para futuros ensayos. A medida que se realicen nuevas investigaciones, se

dispondrá de nuevas pruebas. Con este fin, el Grupo de Estudio de la Mucositis del MASCC/ISOO tiene previsto seguir actualizando las directrices periódicamente.

APOYO FINANCIERO

La Multinational Association of Supportive Care in Cancer y la International Society for Oral Oncology apoyaron este proyecto de acuerdo con la política de directrices de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

De acuerdo con la política de directrices de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en el Cáncer (MASCC), los empleados de entidades comerciales no fueron elegibles para formar parte de este panel de directrices de la MASCC. Sharon Elad declara haber recibido honorarios por consultas de Falk Pharma, al margen del trabajo presentado. Rajesh V. Lalla declara haber recibido apoyo institucional a la investigación de Novartis, Orogenics y Sucampo Pharma, al margen del trabajo presentado; subvenciones y honorarios personales de Galera Therapeutics, al margen del trabajo presentado; honorarios personales de Alira Health, Colgate Oral Pharmaceuticals, Eagle Pharma, Enlivity, Ingalfarma SA, Meiji Seika Pharma, Monopar Therapeutics, Mundipharma y Sucampo Pharma, fuera del trabajo presentado; propiedad de acciones en Logic Biosciences; y tiene una patente pendiente (WO 2019/217536 A2; Universidad de Connecticut, solicitante). Deborah P. Saunders declara haber recibido apoyo institucional a la investigación de Galera Therapeutics. Paolo Bossi declara honorarios personales de Merck Serono, Roche, Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Sun Pharma, AstraZeneca, Kyowa Hakko Kyrin, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Helsinn y Glaxo-Smith-Kline, al margen del trabajo presentado. Los demás autores no han revelado ninguna información.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Sharon Elad: Concepción y diseño, recogida de datos, montaje de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Karis Kin Fong Cheng:** Concepción y diseño, recopilación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Rajesh V. Lalla:** Concepción y diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Noam Yarom:** Recogida de datos, recopilación de datos, análisis e interpretación de datos, redacción, revisión y corrección. **Catherine Hong:** Recogida de datos, montaje de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Richard M. Logan:** Recogida de datos, recopilación de datos, redacción, revisión y corrección. **Joanne Bowen:** Concepción y diseño, recopilación de datos, montaje de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Rachel Gibson:** Recogida de datos, recopilación de datos, análisis e interpretación de datos, redacción, revisión y corrección. **Deborah P. Saunders:** Recogida de datos y redacción, revisión y corrección. **Yehuda Zadik:** Recopilación de datos, montaje de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Anura Ariyawardana:** Recogida de datos, montaje de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Maria Elvira Correa:** Recogida de datos, montaje de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. **Vinisha Ranna:** Concepción y diseño, recopilación de datos, redacción, revisión y corrección. **Paolo Bossi:** Concepción y diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción, revisión y corrección. Todos los autores fueron responsables de todos los aspectos del trabajo y aprobaron la versión final del artículo.

REFERENCIAS

1. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. La mucositis oral y los resultados clínicos y económicos del trasplante de células madre hematopoyéticas. *J Clin Oncol*. 2001;19:2201-2205.
2. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15:491-496.
3. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98:1531-1539.
4. Keefe DM, Gibson RJ, Hauer-Jensen M. Mucositis gastrointestinal. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20:38-47.
5. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice

- guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100:2026-2046.
6. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-831.
 7. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120:1453-1461.

8. Ranna V, Cheng KKF, Castillo DA, et al. Development of the MASCC/ ISO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods. *Cáncer de cuidado de apoyo*. 2019;27:3933-3948.
9. Somerfield MR, McCrae RR. Stress and coping research. Methodological challenges, theoretical advances, and clinical applications. *Am Psychol*. 2000;55:620-625.
10. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:749-754.
11. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Revisión sistemática de los cuidados orales básicos para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer y guías de práctica clínica. *Cáncer de atención de apoyo*. 2019;27:3949-3967.
12. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, et al. Revisión sistemática de agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer y guías de práctica clínica. *Cáncer de atención de apoyo*. 2019;27:3985-3995.
13. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, et al. Revisión sistemática de la fotobiomodulación para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer y guías de práctica clínica. *Cáncer de atención de apoyo*. 2019;27:3969-3983.
14. Bowen JM, Gibson RJ, Collier JK, et al. Revisión sistemática de agentes para el manejo de la mucositis gastrointestinal relacionada con el tratamiento del cáncer y guías de práctica clínica. *Cáncer de atención de apoyo*. 2019;27: 4011-4022.
15. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Cáncer de cuidado de apoyo*. 2019;27:3997-4010.
16. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer*. 2020;28:2457-2472.
17. Saunders DP, Rouleau T, Cheng K, et al. Revisión sistemática de antimicrobianos, agentes de recubrimiento de la mucosa, anestésicos y analgésicos para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer y guías de práctica clínica. *Cáncer de atención de apoyo*. 2020;28:2473-2484.
18. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, et al. Revisión sistemática de la crioterapia oral para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer y guías de práctica clínica. *Support Care Cancer*. 2020;28:2449-2456.
19. Diaz-Sanchez RM, Pachon-Ibanez J, Marin-Conde F, Rodriguez-Caballero A, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20:e378-e385.
20. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydramine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: a drug trial. *Contemp Clin Dent*. 2011;2:8-12.
21. Terapia con luz de baja intensidad. Consultado el 19 de mayo de 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=photobiomodulation.2020>
22. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:333-341.
23. Sonis ST, Hashemi S, Epstein JB, Nair RG, Raber-Durlacher JE. Could the biological robustness of low level laser therapy (photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2016;54:7-14.
24. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017;71:11-15.
25. Brandao TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, et al. Pacientes con carcinoma oral de células escamosas localmente avanzado tratados con fotobiomodulación para la prevención de la mucositis oral: resultados retrospectivos y análisis de seguridad. *Cáncer de atención de apoyo*. 2018;26:2417-2423.
26. de Pauli Paglioni M, Araujo ALD, Arboleda LPA, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncol*. 2019;93:21-28.
27. Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, et al. Revisión sistemática de factores de crecimiento y citoquinas para el tratamiento de la mucositis oral en

- pacientes con cáncer y guías de práctica clínica. *Support Care Cancer*. 2020;28:2485-2498.
28. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Kepivance. Consultado el 28 de julio de 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kepi-vance>
29. Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation*. 2011;91:1321-1325.
30. Pytlik R, Benes P, Patorkova M, et al. La suplementación parenteral estandarizada con dipéptido de al-anglutamina no es beneficiosa en pacientes con trasplante autólogo: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Trasplante de médula ósea*. 2002;30:953-961.
31. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Revisión sistemática de agentes naturales para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer. *Cáncer de atención de apoyo*. 2013;21:3209-3221.
32. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Cáncer de cuidado de apoyo*. 2019;27:4023-4033.
33. Elad S, Zadik Y. Mucositis oral crónica tras la radioterapia de cabeza y cuello: una nueva perspectiva. *Support Care Cancer*. 2016;24: 4825-4830.