

Prevención de mucositis oral en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. *

Oral mucositis prevention in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Sonia del Pilar Bohórquez Ávila ¹

Carolina Marín Restrepo ²

Liced Alvarez Lozano ³

ABSTRACT

TOral mucositis is a complication of chemo and/or radiation therapy because a cytotoxic and inflammatory effects to the oral mucosa. So far the various strategies for the prevention and/or treatment of this condition have failed to give conclusive result. Also it has been established that some patient-dependent variables, for example high levels of bacterial plaque, can affect the presentation and the course of oral mucositis. Objective: Develop and implement a protocol for oral care to prevent and / or treat mucositis. Methods: It is an observational, descriptive and longitudinal study. No probabilistic sampling or calculation of sample size was performed. This Protocol was applied to all patients in the hematopoietic stem cells transplant unit at the HOMI Foundation, between July 2007 and July 2008. Results: With the implementation of the oral care protocol, it was noted that the average percentage of dental plaque per patient varied between 7.2% and 31%. The highest rate of bacterial plaque was 83.3% in a patient who presented with mucositis grade 1, which did not progress. The start of the healing was clinically observed in the 9.7 percentage. The appearance of mucositis grade 2 in one of the patients coincided with levels of 33.3% of plaque. The mucositis did not progress and disappeared to coincide with the levels of 4.7% of plate. Conclusions: Of the ten patients evaluated, two had mucositis with a severity of 1 and 2 degrees. The appearance of the mucositis coincided with high levels of plaque (72.2%) and disappeared when the levels of plaque were reduced to no higher than 20%.

Keywords Mucositis oral, Prevention, Therapy, Transplantation, Stem cell, Drug therapy

RESUMEN

EL mucositis oral es una complicación de la quimio y/o radioterapia por los efectos citotóxico e inflamatorio sobre la mucosa oral. Hasta el momento las estrategias para la prevención y/o el tratamiento de esta condición no han conseguido un resultado contundente. Se ha establecido que algunas variables dependientes del paciente pueden incidir en la presentación y el curso de la mucositis oral, como altos niveles de placa bacteriana. Objetivo: Elaborar y aplicar un protocolo de cuidado oral para prevenir y/ o tratar la mucositis. Métodos: Es un estudio observacional, descriptivo y longitudinal. Este protocolo se aplicó a todos los pacientes de la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Fundación HOMI, entre julio del 2007 y julio del 2008. Resultados: Con la aplicación del protocolo, se observó que el porcentaje promedio de placa bacteriana por paciente varió entre 7.2% y 31%. El índice más alto de placa bacteriana fue 83.3% en el paciente que presentó mucositis grado 1, la cual no progresó. Se observó clínicamente el inicio de la cicatrización en el porcentaje 9.7. La aparición de mucositis grado 2 en uno de los pacientes coincidió con niveles de placa de 33.3%. La mucositis no progresó y resolvió coincidiendo con valores de placa de 4.7%. Conclusiones: De diez pacientes evaluados, dos presentaron mucositis con un grado de severidad 1 y 2. La aparición de la mucositis coincidió con niveles de placa altos (72,2%) y se resolvió cuando se lograron porcentajes de placa no mayores del 20%.

Palabras clave Mucositis Oral, Prevención, Tratamiento, Trasplante, Células madre, Quimioterapia

* Trabajo final para optar al título de especialistas en estomatología pediátrica y ortopedia maxilar. Este trabajo fue presentado al Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia. Se aplicó el artículo 14 de la resolución 8430 de 1993, se realizó el consentimiento informado, este estudio está clasificado en la categoría B [investigación con riesgo mínimo]. APOYO FINANCIERO: Programa de Becas de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional con lo cual se adquirieron los elementos necesarios para que el paciente aplique el protocolo de cuidado oral y de esta forma dar continuidad a este proyecto.

¹ Odontóloga de la Universidad Nacional de Colombia, magíster en patología oral de la Universidad de São Paulo, profesor asistente Facultad de Odontología Universidad Nacional. Ciudad Universitaria, Km.30 45-03 edificio 210 oficina 301, Bogotá. Teléfono 3165000 ext. 16017. Correo electrónico spbohorqueza@unal.edu.co.

² Odontóloga de la Universidad de Antioquia, especialista en estomatología pediátrica y ortopedia maxilar de la Universidad Nacional de Colombia. Odontóloga pediatra y ortopedista maxilar en COMFAMILIAR Risaralda. COMFAMILIAR RISARALDA Calle 30 3-70. Pereira. Teléfono (6)3135649. Correo electrónico: carolinamarinrestrepo@gmail.com.

³ Odontólogo y especialista en estomatología pediátrica y ortopedia maxilar de la Universidad Nacional de Colombia. Odontopediatra en salud total sede Castellana, Bogotá. Salud total sede castellana. Kr 49 98A-18 49 Teléfono 4802693. Correo electrónico licedalvarez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El trasplante de precursores hematopoyéticos, consiste en la infusión de estos precursores obtenidos de la médula ósea, la sangre periférica o el cordón umbilical. Este trasplante se ha constituido en una importante alternativa de tratamiento de distintas condiciones neoplásicas y no neoplásicas en la población pediátrica. Dentro de las neoplasias se pueden citar las neoplasias linfoides, mieloides y el neuroblastoma; mientras que en las condiciones no neoplásicas se encuentra la anemia de células falciformes, anemia de Fanconi, anemia aplásica y la aplasia medular, entre otras. El trasplante puede ser alógenico o autólogo. Para la realización del trasplante alogénico, el paciente requiere además de un régimen mieloablativo, un régimen de inmunosupresión que implican tratamiento químico y/o radioterapéutico (1,2).

Los pacientes pediátricos sometidos a químico y/o radioterapia pueden desarrollar diferentes complicaciones generales y orales, dentro de estas últimas la más importante es la mucositis, que incrementa el riesgo de infección y bacteriemia y el dolor asociado puede incluso impedir la alimentación por vía oral, por lo que en casos graves, el tratamiento debe ser suspendido. Otras complicaciones orales de la químico y/o radioterapia son las hemorragias espontáneas, las petequias, la xerostomía y las infecciones oportunistas (3-6).

La prevalencia de mucositis oral reportada varía en los pacientes sometidos a químico y/o radioterapia, incrementándose en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. En 169 pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda la prevalencia de mucositis oral fue de 46% (77 pacientes), con factores de riesgo asociados principalmente al régimen quimioterapéutico (7).

Un estudio multicéntrico en Italia, sobre 1841 pacientes pediátricos sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, entre los años 2002 y 2006, reportó que 71% de los niños evaluados desarrolló mucositis y en 21.6% la mucositis fue severa (8). Se ha informado una incidencia de mucositis oral en pacientes adultos receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos de 66.7%, para aquellos que recibieron atención odontológica e higiene oral, comparada con 93.5% en los pacientes que no recibieron el mismo tratamiento (9).

En una revisión sistemática en la que 33 estudios cumplieron los criterios de inclusión y sobre 6181 individuos que recibieron radioterapia para neoplasias malignas de cabeza y cuello, se determinó una incidencia en promedio de 80% de mucositis oral (10).

La mucositis oral es el resultado de los efectos tóxicos directos no específicos de la radioterapia o la quimioterapia, sobre las células epiteliales que se encuentran en división celular. Se cree que surge de un daño directo a la capa de células epiteliales basales, afectando su capacidad de renovación, evidenciando muerte celular y atrofia del epitelio con consecuente ulceración. Se ha descrito el daño a la barrera mucosa, en cinco fases: Iniciación, en la cual se produce daño directo al DNA celular por acción de la radiación o la quimioterapia, En esta fase también ocurre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) que contribuyen a la lesión del DNA y muerte celular. La segunda fase es la señalización y la tercera la amplificación las que consisten en una respuesta local a la radiación y/o quimioterapia, mediada por citoquinas proinflamatorias Interleucina 1 (IL-1) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT). Estas citoquinas son las responsables de causar daño directo, así como la dilatación vascular y otros efectos inflamatorios. Ocurre generación de mensajeros y se observa que el factor nuclear NF- κ B es activado por la químico o la radioterapia, generando el proceso de apoptosis en el tejido, activando enzimas de la vía de las ceramidas, y la vía de

las esfingomielinasas, paralelamente. La ruptura de la fibronectina también ocurre durante esta fase. El FNT induce la formación del NF- κ B, incrementando la muerte celular y la lesión tisular. La cuarta fase, de ulceración, se presenta luego de la necrosis de todas las capas epiteliales y en este momento ocurre invasión y colonización bacteriana con infiltrado de neutrófilos y macrófagos y aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias; además con riesgo de infección sistémica. La quinta fase de cicatrización se basa en la señalización desde la matriz extracelular para la migración, proliferación y diferenciación de células epiteliales (3,11).

Para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral se han propuesto diversas intervenciones sin que hasta el momento alguna haya mostrado efectividad marcada, por encima de otras. Se pueden citar entre otros amifostina, Factor Estimulador de Colonias granulocito – macrófago (FEC-GM), aloe vera, glutamina, allopurinol, clorhexidina y regímenes de cuidado oral (6, 12-17). Se ha encontrado evidencia de la efectividad en la prevención y disminución de la severidad de la mucositis para el Factor de Crecimiento de los Queratinocitos, Palifermin, la crioterapia (colocación de astillas de hielo), para el sucralfate (12, 18) y el láser terapéutico (19).

Igualmente, existe evidencia de la necesidad de mantener una adecuada higiene oral, en la prevención de complicaciones asociadas con la terapia antineoplásica (16,20). El propósito del cuidado oral es reducir el impacto de la microbiota oral, reducir los síntomas de dolor y sangrado, asociados a la quimioterapia, además se busca prevenir las sobreinfecciones en los tejidos blandos que pueden tener repercusiones a nivel sistémico (4,16). Para reducir al mínimo las complicaciones a nivel de cavidad oral se recomienda tratar los problemas relacionados con caries y gingivitis antes de iniciar el proceso de acondicionamiento para el trasplante, con el fin de garantizar una cavidad oral libre de focos de infecciones, complementado con un correcto cepillado y uso de seda dental (9,20).

También se ha demostrado que el bicarbonato de sodio como solución mucolítica, ayuda a diluir y remover la placa adelgazada, neutralizando el pH de la boca, disminuyendo posiblemente el rompimiento de la mucosa y promoviendo la cicatrización del tejido (16). Se ha comprobado que la aplicación tópica de la bencidamina es efectiva porque atenúa una gran variedad de condiciones inflamatorias, incluyendo la mucositis oral, inducida por radiación o quimioterapia y además es segura y bien tolerada por los pacientes. El clorhidrato de bencidamina es un medicamento no esteroide, con efecto antiinflamatorio, analgésico, anestésico y antiséptico. Su efecto consiste en la inhibición de la producción del FNT, y en la reducción de la toxicidad radio inducida sobre la mucosa, lo que se puede explicar por sus efectos antiinflamatorios debido a que suprime la producción de citoquinas proinflamatorias (21).

El propósito de este trabajo fue elaborar y aplicar el protocolo de cuidado oral, para prevenir y/o manejar la mucositis oral, de acuerdo a las características del medio colombiano y de los pacientes atendidos en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Fundación HOMI, Hospital de la Misericordia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio observacional, descriptivo. La población objeto del estudio fueron los pacientes pediátricos candidatos a la realización del Trasplante de Precursores Hematopoyéticos en la Fundación Hospital de la Misericordia. No se realizó muestreo probabilístico ni cálculo del tamaño de la muestra.

El protocolo de cuidado oral se describe a continuación:

- Cepillado antes del desayuno.
- Cepillado y uso de seda dental después del desayuno, almuerzo y comida.
- Hacer enjuagues con agua bicarbonatada, dos horas después del desayuno, después del almuerzo y después de la comida, durante medio minuto. Escupir, no ingerir.
- Enjuagues con 5 c.c. de bencidamina clorhidrato en spray, durante medio minuto, después de hacer los enjuagues con agua bicarbonatada. Escupir, no ingerir. (En niños que no controlen el proceso de enjuague, el acudiente debe aplicar el enjuague con jeringa desechable, con el niño en posición inclinada para que el líquido salga de la boca)
- Usar protector labial con efecto de protección solar, para hidratar los labios, dos veces al día.
- Control de higiene oral, por medio del índice de placa bacteriana, dos veces por semana.
- Si aparecen lesiones compatibles con mucositis, limpiar las lesiones con gasa humedecida en agua bicarbonatada y continuar este mismo protocolo.
- Mantener el cepillo de dientes en un estuche que permita aislamiento y cambiar el cepillo dental cada semana. Lavar el cepillo de dientes una vez al día con digluconato de clorhexidina y enjuagar con abundante agua.
- Indicar dieta semiblanda si aparecen lesiones compatibles con mucositis y/o el paciente no tolera adecuadamente la vía oral.

Este protocolo se aplicó a todos los pacientes que se encontraron hospitalizados en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos entre julio de 2007 y julio 2008. Las unidades de estudio fueron cada uno de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos durante este periodo. Se definieron 3 variables para la evaluación del protocolo de cuidado oral: A) Registro diario de aplicación del protocolo de cuidado oral (Tabla n° 1); B) Índice de higiene oral determinando la presencia de placa bacteriana con el índice de O'Leary, que Indica el porcentaje de superficies teñidas sobre el total de superficies dentarias presentes. Este índice se aplica en el momento inicial y a lo largo del tratamiento, dos veces por semana para determinar la capacidad de controlar la placa mecánicamente. Se registra la superficie teñida sobre los diagramas. Se consideraron las superficies: mesial, distal, palatina o lingual y vestibular (Tabla n° 2); C) Severidad de la mucositis, utilizando la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El diagnóstico de mucositis fue realizado por un único evaluador (Tabla n°3).

TABLA 1

Actividad diaria	Día 1	Día 2	Día 3	Días sucesivos
Cepillado antes del desayuno				
DESPUÉS DEL DESAYUNO				
Cepillado				
Uso de seda dental				
Dos horas después enjuague con agua bicarbonatada				
Inmediatamente después enjuague con bencidamina clorhidrato				
DESPUÉS DEL ALMUERZO				
Cepillado				
Uso de seda dental				
Dos horas después enjuague con agua bicarbonatada				
Inmediatamente después enjuague con bencidamina clorhidrato				
DESPUÉS DE LA COMIDA				
Cepillado				
Uso de seda dental				
Dos horas después enjuague con agua bicarbonatada				
Inmediatamente después enjuague con bencidamina clorhidrato				

TABLA 2

Registro del índice de higiene oral

NOMBRE: _____ # HISTORIA CLÍNICA: _____
 FECHA: _____

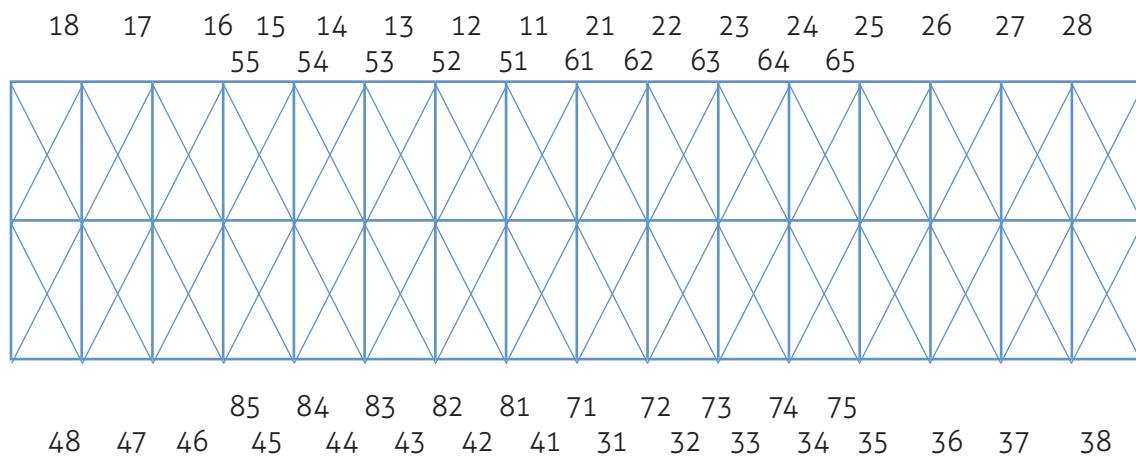
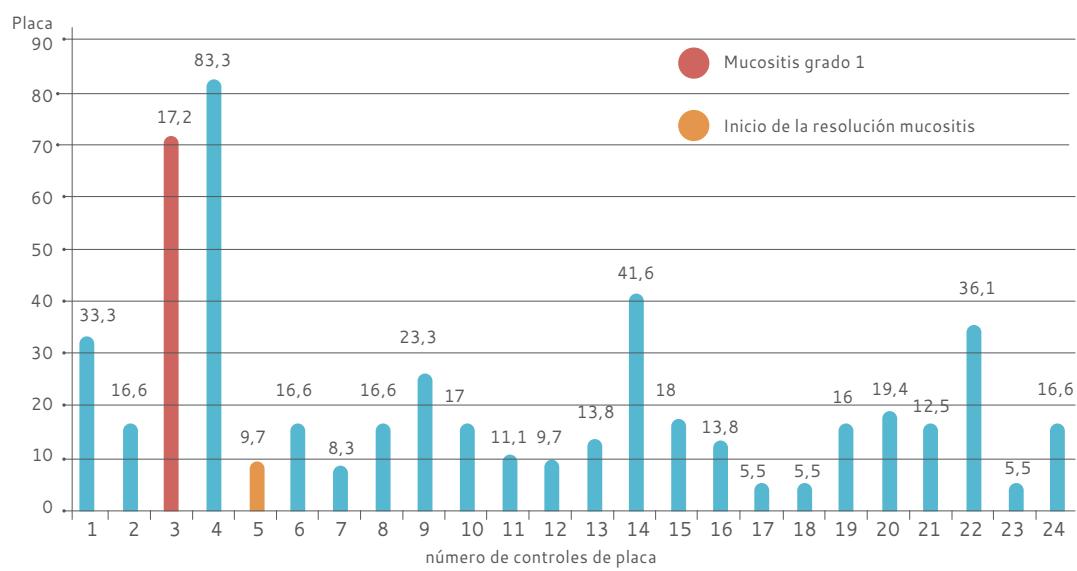


TABLA 3

ESCALA DE MEDICIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA MUCOSITIS (OMS)		
GRADO	ESCALA SIGNOS	ESCALA PACIENTES
0=No Mucositis	No Mucositis	No Mucositis
1=Mucositis Leve	Enrojecimiento, Edema	Sin dolor
2=Mucositis Moderada	Eritema, úlceras	Dolor al comer
3=Mucositis Severa	Úlceras, toma solo líquidos	Dolor severo, no come

RESULTADOS

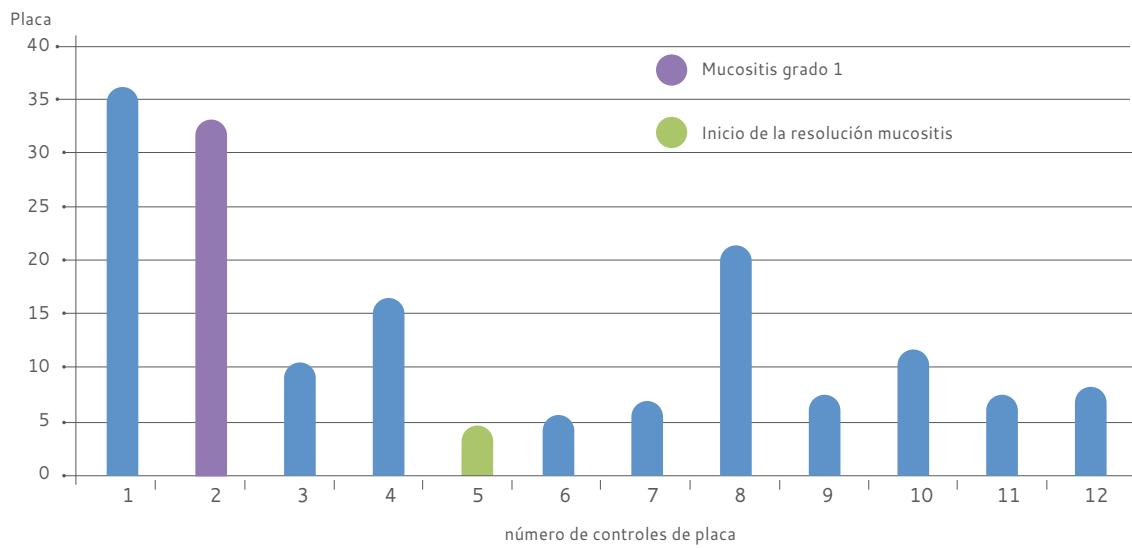
Se elaboró y aplicó el protocolo de cuidado oral para los pacientes de la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos. Previa aceptación y firma del consentimiento informado, se realizó capacitación al paciente y a su familia sobre la importancia y correcta aplicación del protocolo de cuidado oral y la recolección diaria de la información en las tablas que se elaboraron para ello. El protocolo de cuidado oral se aplicó en diez pacientes hospitalizados en la Unidad de Trasplantes de Precursores Hematopoyéticos en el período comprendido entre Julio de 2007 y Julio de 2008. El promedio de edad de los pacientes fue de 9.1 años, con un rango de 2 a 16 años. Siete pacientes de género masculino, tres pacientes de género femenino. Los diagnósticos de ingreso fueron 4 pacientes con aplasia medular, 3 pacientes con leucemia linfoide aguda, un paciente con anemia de Fanconi. Estos 8 pacientes recibieron trasplante alogénico. Un paciente con linfoma de Hodgkin y un paciente con leucemia mieloide aguda, recibieron trasplante autólogo. El número de días de aplicación del protocolo varió entre 15 y 95, que correspondieron al número de días de hospitalización de cada paciente. Se realizaron 90 controles de placa bacteriana, recogidos dos veces por semana, con un promedio de nueve controles por paciente con una variación entre 6 y 24; el paciente número 6 falleció a los 15 días de ingreso a la Unidad, no se le realizaron controles de placa. El porcentaje promedio de placa bacteriana por paciente fue de 7.2% a 31.0%. El rango más alto de porcentaje de placa bacteriana fue de 83.3 en el paciente que presentó mucositis grado 1, la cual no progresó. Se observó clínicamente el inicio de la cicatrización en el porcentaje 9.7 (Gráfica n° 1).



GRÁFICA 1

Paciente con aparición de mucositis grado 1

En el paciente que desarrolló mucositis grado 2, la aparición de esta coincidió con niveles de placa de 33.3%, la cual no progresó y se resolvió coincidiendo con valores de placa de 4.7% (Gráfica n° 2).



GRÁFICA 2
Paciente con aparición de mucositis grado 2

DISCUSIÓN

La mucositis oral ha sido una importante causa de morbilidad en los pacientes tanto de unidades oncológicas como de trasplante de precursores hematopoyéticos. Representa una causa de dolor, incomodidad, dificultades para comer, hablar o deglutar, riesgo de infecciones orales y sistémicas y puede incluso provocar la suspensión del tratamiento; implicando también mayores costos (3, 5, 6, 10).

La incidencia reportada de la mucositis oral es variable y depende de factores como edad de los pacientes, conteo de neutrófilos, régimen quimioterapéutico aplicado y factores genéticos entre otros (7).

Las revisiones sistemáticas para evaluar medidas de prevención y control de la mucositis han concluido que a pesar de la amplia gama de intervenciones reportadas, ninguna ha mostrado ser capaz de prevenir efectivamente esta condición, llevando a proponer que la aplicación simultánea de más de una de estas intervenciones puede presentar mejores resultados en cuanto a la prevención y el tratamiento de la mucositis oral (17).

Dentro de las modalidades de tratamiento se han propuesto diversos protocolos denominados de cuidado oral, porque incluyen medidas no solo de higiene sino también otras que pueden tener efectos protectores, para disminuir o controlar la sintomatología o con propiedades antisépticas; así como recibir tratamiento odontológico integral antes de iniciar la quimioterapia (9,15,16).

Se decidió elaborar un protocolo de cuidado oral para ser aplicado en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Fundación Hospital de la Misericordia,

teniendo en cuenta la alta probabilidad de que los pacientes desarrollaran mucositis oral pero también las condiciones particulares de estos pacientes, como su origen y procedencia, estrato socioeconómico y afiliación al sistema de seguridad social en salud.

Se escogió el empleo de la bencidamina clorhidrato en spray por su efecto anestésico y antiinflamatorio (21) y de agua bicarbonatada que es un elemento ampliamente usado en las unidades oncológicas, por sus propiedades mucolíticas y de elevación del pH entre otras. Se incluyó en el protocolo un protector labial para aumentar la protección de la mucosa labial a la acción de los rayos UV.

Todos los componentes del protocolo son de fácil consecución tanto por la disponibilidad como por el costo, que es un impedimento en el caso de otras intervenciones para la prevención de la mucositis oral como los factores de crecimiento, en particular el factor de crecimiento de queratinocitos.

La inclusión y participación activa del paciente y su familia en la aplicación del protocolo y en la recolección de la información fue fundamental y la medición del índice de placa permitió evaluar objetivamente la eficiencia de las medidas de higiene oral y establecer que cuando se presentó mucositis oral en dos pacientes, se relacionó con elevación de este índice y que el mejoramiento de la higiene oral y por tanto disminución del índice de placa se relacionaron con el control de la mucositis. Resultados semejantes han sido obtenidos al comprobar que la aplicación de protocolos de cuidado oral disminuye la incidencia y severidad de la mucositis (16, 17).

De acuerdo a la fisiopatología de la mucositis oral las fases de señalización y amplificación muestran una importante actividad de las citoquinas proinflamatorias, cuyo efecto podría verse incrementando por la actividad bacteriana al aumentar el índice de placa y cuando se mejora el control de placa este estímulo proinflamatorio también disminuiría, propiciando la siguiente fase de cicatrización. A este proceso se debe sumar el efecto de la bencidamina clorhidrato de inhibir la síntesis del FNT, importante citoquina en la fase de señalización y amplificación de la mucositis oral (3, 11).

La aplicación de este Protocolo de Cuidado Oral permitió observar una disminución notable en el índice de placa bacteriana a medida que se avanzó en los días de aplicación del mismo. Teniendo en cuenta este contexto, la reducción de la microbiota oral por medio del mejoramiento en la higiene oral, puede prevenir y/o disminuir la severidad y el tiempo de duración de la mucositis. Estudios recientes han descrito la relación directa entre una adecuada higiene oral y la disminución del riesgo de aparición de mucositis; sin embargo el reducido número de pacientes en el estudio no permite afirmar que este protocolo previene esta condición oral o disminuye el tiempo de duración.

RECOMENDACIONES

Es deseable continuar la aplicación de este protocolo a todos los pacientes de la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos y a los pacientes de Oncohematología del HOMI, que también podrían beneficiarse del mismo.

En futuros estudios se recomienda evaluar la adherencia al protocolo por parte de los pacientes y sus cuidadores, así como otras variables que también pueden incidir en la aparición de la mucositis como el conteo de leucocitos, diagnóstico y tipo de trasplante.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes, madres y padres, al equipo de enfermería y auxiliares de la Unidad de Trasplante. A la Dra. Marcela Estupiñán Peñaloza y al Dr. Mauricio Chaparro Alzogaray, Médicos Oncohematólogos Pediatras de la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Fundación HOMI.

REFERENCIAS

1. CAIRO M, HESLOP H. Bone and marrow transplantation: state of the science. *Bone Marrow Transplant*. Jan 2008. 41(2):97.
2. DORTICÓS-BALEA E, JAIME-FAGUNDO JC, PAVÓN-MORÁN V, REBOREDO-DOMÍNGUEZ M, HERNÁNDEZ-RAMÍREZ P. Actualización en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos en los últimos 15 años. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. Ene-Mar 2011. 27(1):119-127.
3. SONIS S, ELTING L, KEEFE D, PETERSON D, SCHUBERT M, HAUER-JENSEN M, ET AL. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. May 2004. 100;(s9): 1995–2025.
4. RUBENSTEIN E, PETERSON D, SCHUBERT M, KEEFE D, MCGUIRE D, EPSTEIN J, ET AL. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. May 2004. 100(s9): 2026–2046.
5. RABER-DURLACHER J, ELAD S, BARASCH A. Oral Mucositis. *Oral Oncol*. Jun 2010. 46(6):452-456.
6. SCULLY C, SONIS S, DIZ P. Oral mucositis. *Oral Dis*. May, 2006. 12(3):229–241.
7. FIGLIOLIA S, OLIVEIRA D, PEREIRA M, LAURIS J, MAURICIO A, OLIVEIRA D, ET AL. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. *Oral Dis*. Nov 2008. 14(8): 761–766.
8. VAGLIANO L, FERAUT C, GOBETTO G, TRUNFIO A, ERRICO A, CAMPANI V, ET AL. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT—results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant*. May 2011. 46(5): 727-32.
9. KASHIWAZAKI H, MATSUSHITA T, SUGITA J, SHIGEMATSU A, KASASHI K, YAMAZAKI Y, ET AL. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Publicado en Feb 15 Support Care Cancer*. Consultado en Feb 2011. Disponible [DOI: 10.1007/s00520-011-1116. Online first].
10. TROTTI A, BELLM L, EPSTEIN J, FRAME D, FUCHS H, GWEDE C, ET AL. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. March 2003. 66(3): 253–262.

11. SONIS S. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* Dec 2009. 45(12): 1015–1020.
12. CLARKSON J, WORTHINGTON H, EDEN T. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, Issue 2. Art. No.: CD001973. Disponible en [DOI: 10.1002/14651858. CD001973.pub3].
13. WORTHINGTON H, CLARKSON J, BRYAN G, FURNESS S, GLENNY A, LITTLEWOOD A, McCABE M, MEYER S, KHALID T Et AL. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, Issue 4. Art. No.: CD000978. Disponible en [DOI: 10.1002/14651858. CD000978 pub5].
14. 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.* Nov 2001. 37(16):2056–2063.
15. BHATT V, VENDRELL N, NAU K, CRUMB D, ROY V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract.* Sept 2010 16(3): 195–204.
16. SABATER-RECOLONS M, LÓPEZ-LÓPEZ J, RODRÍGUEZ DE RIVERA-CAMPILLO ME, CHIMENOS-KÜSTNER E, CONDE-VIDAL JM. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; Nov11(6):E497-502.
17. STOKMAN M, SPIJKERVELT F, BOESEN H, SCHOUTEN J, ROODENBURG J, DE VRIES E. Preventive Intervention Possibilities in Radiotherapy- and Chemotherapy-induced Oral Mucositis: Results of Meta-analyses. *J Dent Res.* August 2006. 85(8): 690–700.
18. RZEPECKI P, OBORSKA S, WASKO-GRABOWSKA A, MLOT B, BARZAL J. Pharmacotherapy of Oral Mucositis with Palifermin. *Clin Med Ther.* May 2009. 1: 333–342.
19. KHOURI V, STRACIERI A, RODRIGUES M, MORAES D, PIERONI F, SIMÕES B. Use of Therapeutic Laser for Prevention and Treatment of Oral Mucositis. *Braz Dent J* 2009. 20(3): 215–220.
20. VAUGHAN M, ROWLAND C, TONG X, SRIVASTAVA D, HALE G, ROCHESTER R. Dental abnormalities in children preparing for pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Nov 2005. 36(10): 863–866.
21. EPSTEIN J, SILVERMAN S JR, PAGGIARINO D, CROCKETT S, SCHUBERT M, SENZER N, Et AL. Benzydamine HCl for Prophylaxis of Radiation- Induced Oral Mucositis. Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial. *Cancer.* August 2001; 92(4): 875–885.