

Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión

Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale

Fuensanta López Castaño ⁽¹⁾, Ricardo E. Oñate Sánchez ⁽²⁾, Rocío Roldán Chicano ⁽¹⁾, M^a Carmen Cabrerizo Merino ⁽³⁾

(1) Odontólogo Prof. Colaborador

(2) Prof. Titular

(3) Prof. Asociado. U. Doc. P. Especiales Clínica Odontológica Universitaria Murcia

Correspondencia / Address:

Dr. Ricardo E. Oñate Sánchez

Unidad Docente Pacientes Especiales

Clínica Odontológica Universitaria

Avda. Marqués de los Vélez S/N

30.008 MURCIA

Tlf. 968230061 Ext. 218

Email: reosan@um.es

Recibido / *Received:* 11-05-2005 Aceptado / *Accepted:* 2-10-2005

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Indice Médico Español
-IBECs

López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-21.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

RESUMEN

La mucositis oral es la inflamación que tiene lugar en el epitelio oral, a consecuencia de los tratamientos antineoplásicos tales como la radioterapia, la quimioterapia o el trasplante de médula ósea, siendo muy frecuente en los tratamientos de los procesos oncohematológicos. Las consecuencias de esta inflamación, no sólo afectan a la calidad de vida del paciente, sino que además puede suponer una limitación en la aplicación del tratamiento, así como un aumento de la estancia hospitalaria y de los gastos terapéuticos. Un obstáculo principal a la hora de estudiar la mucositis, ha sido la falta de un sistema adecuado para su valoración mediante el examen oral. Los métodos desarrollados para medir y cuantificar los cambios producidos en el epitelio oral, como consecuencia del tratamiento del cáncer, van desde los más sencillos, tales como escalas generales con cuatro o cinco grados de severidad que permiten relacionar la mucositis con el estado de salud oral, hasta llegar a las escalas específicas de tratamiento, en las que se distingue el tipo de tratamiento antineoplásico que dio lugar a la mucositis, pasando por las escalas de múltiples variables, en las que se valoran distintos aspectos y se estudia su correspondencia con el estado de salud oral y su función, obteniendo una puntuación global de severidad de la mucositis; es importante el establecimiento de una escala común para la valoración de la mucositis, no sólo con fines clínicos sino también para la investigación del grado de toxicidad de los distintos regímenes terapéuticos que dan lugar a mucositis.

SUMMARY

Oral mucositis is the inflammation that takes place in the oral epithelium, as a result of antineoplastic treatments such as radiotherapy, chemotherapy or bone marrow transplant, being very frequent in these treatments for oncohematologic disease. The consequences of this inflammation, not only affect the quality of life of the patient, but can also suppose a limitation in the application of the treatment, as well as an increase in the hospital stay and therapeutic costs. A main obstacle for the study of the mucositis, has been the lack of a system adapted for its valuation by means of the oral examination. Methods developed to measure and quantify the changes produced in oral epithelium as a result of treatment of cancer can be very varied from more simple methods, such as general scales with four or five degrees of severity that link the mucositis to the state of oral health, to specific scales of treatment. In this last type of scale the type of antineoplastic treatment that gave rise to the mucositis is identified giving a global severity score for the mucositis. The establishment of a common scale for the evaluation of mucositis is important, not only for clinical purposes but also for the investigation of the degree of toxicity of the different therapeutic regimes that give rise to the mucositis.

Key words: *Mucositis, chemotherapy, x-ray, transplant of bone marrow, oncohematology, valuation, review.*

INTRODUCTION

In hematologic neoplasms injuries in the oral cavity are fre-

Palabras clave: *Mucositis, quimioterapia, radioterapia, transplante de médula ósea, oncohematología, valoración, revisión.*

INTRODUCCION

En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral. Estas lesiones pueden ser manifestaciones primarias de la enfermedad o bien manifestaciones secundarias de los diferentes tratamientos a los que son sometidos estos pacientes. Entre las lesiones producidas por los citostáticos, la radioterapia y los protocolos de tratamiento oncológico (quimioterapia y/o radioterapia), administrados a estos pacientes, la más importante es la mucositis (Figura 1) (1, 2). Otras alteraciones que aparecen en estos tratamientos son: el dolor, la disgeusia, la odinofagia y la subsiguiente deshidratación y desnutrición (3). Todas ellas reducen la calidad de vida de los pacientes afectados (2, 4).

Las alteraciones de la mucosa oral deberían denominarse estomatitis, pues el término mucositis puede hacer referencia a cualquier membrana mucosa del organismo (1). No obstante, parece existir un acuerdo en la literatura internacional para denominar como mucositis oral o bucal a las alteraciones que los tratamientos oncológicos provocan en la mucosa oral (1). Este término, tal como describe Köstler (2), surgió a finales de los años 80 para definir la inflamación en la cavidad oral inducida por la quimioterapia y la radioterapia, pues esta inflamación, representaba una entidad distinta a otras lesiones orales, denominadas estomatitis, y con otra etiopatogenia. Sin embargo, según otros autores (5), la mucositis consiste en una inflamación de las mucosas que conduce a una ulceración y rotura de la integridad de las mismas y que puede afectar a todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano.

Las mucositis orales representan un factor de riesgo significativo para las infecciones sistémicas, particularmente en el estado neutropénico en el que se encuentra el paciente, (2, 3), ya que un 20–50 % de las septicemias en los pacientes inmunodeprimidos se originan en la boca (6). Además, la presencia de mucositis puede tener como consecuencia la interrupción del tratamiento antineoplásico, (6) una limitación en la dosis (3, 4, 7), la afectación de la calidad de vida (2, 4) o el fracaso del mismo (2), así como un incremento en los gastos terapéuticos (2, 4, 8) y de la estancia hospitalaria (2, 9).

Todo lo anteriormente expuesto explica la importancia que se da a la mucositis oral en los tratamientos oncológicos.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de las lesiones orales varía en función de la entidad clínica patogénica, el tipo de tratamiento aplicado y el estado bucal previo a la aparición de la enfermedad (1, 2). Sin embargo, la acumulación de factores hace que el 85% de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico con dosis elevadas de radioterapia y/o quimioterápicos mucotóxicos, desarrollen complicaciones en la cavidad oral (1). Su incidencia es del 40-90%, con mayor proporción en pacientes jóvenes y en mujeres (7).

La mucositis se presenta tanto en pacientes sometidos a quimioterapia como a radioterapia (9, 10), siendo más

cuent. These injuries can be primary manifestations of the disease or secondary manifestations of the different treatments applied to these patients. Among the injuries produced by the cytostatic, the radiotherapy and the protocols of oncologic treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) administered to these patients the mucositis is the most important one.(Figure 1) (1, 2). Other alterations that appear in these treatments are the pain, dysgeusia, odinophagia and the subsequent dehydration and undernourishment (3). All them reduce the quality of life of the patient (2, 4). The alterations of the oral mucosa should be called stomatitis because the term mucositis can refer to any mucous membrane of the organism (1). However, there is a tacit agreement in international literature to use the term oral or buccal mucositis to refer to the alterations that the oncologics treatments produces in the oral mucosa (1). This term, as explained by Köstler (2), arose at the end of the 80's to define the inflammation in the oral cavity produced by the chemotherapy and radiotherapy because this inflammation is different from other oral injuries, denominated estomatitis, and with another one etiopathogenia. Nevertheless, according to other authors (5) the mucositis consists of an inflammation of the mucous that leads to an ulceration and rupture of the integrity of this one and that can affect to all gastrointestinal tract from the mouth to the anus. The oral mucositis represent a factor of significant risk for the sistemics infections particularly in the neutropenic state in which is the patient, (2, 3), since 20 - 50 % of septicemias in the immunosupressed patients are originated in the mouth (6). In addition, the mucositis presence can have others consequences like the interruption of the antineoplastic treatment, (6) a limitation in the dose (3, 4, 7), the affectation of the quality of life (2, 4) or the failure of the same one (2), as well as an increase in the therapeutic costs (2, 4, 8) and the hospital stay (2, 9).

All factors previously expounded explains the relevance of the oral mucositis in the oncologics treatments.

EPIDEMIOLOGY

The incidence of the oral injuries can be modify according to the clinical pathology, the type of tretment applied and the buccal condition before the appearance of the disease (1, 2). However, the accumulation of factors provoke that 85% of the patients under oncologic treatment with elevated doses of x-ray and/or mucotoxic chemotherapy develop complications in the oral cavity (1), which incidence are of the 40-90% and bigger in case of young patients and women (7).

The mucositis appears as much in patients under chemotherapy as in x-ray patients (9, 10), being more frequent in hematologics tumors that in solid tumors (9). This is due to the severity and duration of the myelosuppression which is are 2 or 3 times bigger in patients with hemophatology or in patients who are under bone marrow transplant (BMT) (11).

The severe mucositis is observed mainly in chemotherapy and x-ray simultaneous treatment. A 40% of the patients under conventional chemotherapy (12) and more than 70 % of the patients with bone marrow transplant develop oral complications derived from the treatment. (2, 6, 12). Around 18 - 20 % of the

frecuente en los tumores hematológicos que en los tumores sólidos (9). Esto es debido a que la severidad y la duración de la mielosupresión es 2 o 3 veces mayor en pacientes con hemopatías y en aquellos que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO) (11).

La mucositis severa es observada sobre todo cuando se realiza tratamiento simultáneo con quimioterapia y radioterapia. Hasta un 40% de los pacientes tratados con quimioterapia convencional (12) y más de un 70 % de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea presentan complicaciones orales derivadas del tratamiento. (2, 6, 12). Un 18 – 20 % de los pacientes presentan mucositis en el primer ciclo de quimioterapia (4).

En general, los pacientes de menor edad parecen tener un riesgo aumentado de mucositis inducida por quimioterapia (9, 13). Esto es debido atribuido a una mayor tasa mitótica del epitelio (9, 12) y a la presencia de un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio del paciente joven (9).

Aproximadamente el 50 % de todos los cánceres de cabeza y cuello son tratados con radioterapia sola o en combinación con quimioterapia y cirugía (10). La mucositis oral inducida por la radioterapia de cabeza y cuello, evoluciona dando lugar a la aparición de úlceras o pseudomembranas en el 80% de los pacientes tratados (14) y el 15 % de los pacientes que reciben altas dosis de radioterapia en la cavidad bucal y en la zona faríngea, deben ser hospitalizados por las complicaciones derivadas del tratamiento (9).

Así pues, la reducción de la severidad y la duración de mucositis orales y sus secuelas en pacientes que han sido sometidos a TMO, pueden tener un impacto sustancial en la morbilidad y la mortalidad, así como en el coste de los cuidados necesarios. (8)

MEDICION DE LA MUCOSITIS

Mientras que el dolor y las incapacidades funcionales son potencialmente importantes por sus implicaciones clínicas y de investigación, la cuantificación de estas variables puede presentar un reto importante. Un obstáculo principal para la investigación de la mucositis ha sido la falta de un sistema consensuado para medirla apropiadamente mediante el examen oral. En los últimos 30 años han sido desarrollados distintos modelos para documentar y cuantificar los cambios en los tejidos epiteliales de la cavidad oral y las alteraciones de su función, durante y después del tratamiento del cáncer. Estos métodos varían desde los sencillos con 3 o 4 grados de toxicidad hasta las “escalas de toxicidad” con descriptores detallados y específicos de los acontecimientos y cambios que se producen, medidos en distintas regiones anatómicas de la cavidad oral. Sin embargo, existen una serie de consideraciones prácticas que deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar una escala u otra para la realización del estudio, tales como: ¿quién registrará los cambios?, ¿cómo se debe medir la mucositis?, ¿con qué frecuencia se realizarán las mediciones? y ¿bajo qué condiciones clínicas? (9).

En las clasificaciones de las escalas, habitualmente se pueden diferenciar en escalas “generales” de valoración de la mucositis, y escalas de valoración de la mucositis con “múltiples variables”.

patients present mucositis in the first cycle of chemotherapy (4). In general, the patients of smaller age seem to have a bigger risk of mucositis induced by chemotherapy (9, 13). This is due to the greater mitotic rate (9, 12) and to the presence of a greater number of receptors for the epidermal growth factor in the young patients (9).

Near of 50 % of all the head and neck cancer are treated with single radiotherapy or combined with chemotherapy and surgery (10). The oral mucositis induced by the radiotherapy in head and neck go forward giving rise to the appearance of ulcers or pseudomembranes in 80% of the treated patients (14) and 15 % of the patients who receive dose of x-ray discharges in the buccal cavity and the pharyngic zone must be hospitalized by the complications derived from the treatment (9). Therefore the duration and reduction of severity of oral mucositis and its sequels in patients who have been put under BMT can have a significant impact in the morbidity and mortality an also in the cost of the necessary cares. (8)

MEASUREMENT OF THE MUCOSITIS

Whereas the pain and the functional incapacities are potentially important by their clinical and research implications the quantification of these variables can suppose an important challenge. A main obstacle for the investigation of the mucositis has been the lack of a definitive system to appropriately measure mucositis through the oral examination. In the last 30 years have been developed different models to document and to quantify the changes in epithelial tissue of the oral cavity and the alterations of their function, during and after the cancer treatment. These methods vary from the simple ones with 3 or 4 degrees of toxicity to the “toxicity scales” with detailed and specific register of the events and changes that take place measured in different anatomical regions in the oral cavity. Nevertheless, there are some practical considerations that must be addressed at the time of selecting scales, such as: who will register the changes, how the mucositis is due to be measure, how often will be made the measurement and under what clinical conditions? (9). In the classifications of scales usually it is possible differentiate in “general” scales of valuation of the mucositis and “multiple variable” mucositis rating scales . The first ones usually are composed by 4 or 5 variables and allow to relate the mucositis and the global state of the mouth. The second type of scales, however, values different variables and their correspondence with the state of oral status and function and the obtained scores are added to obtain a global valuation of the severity of the mucositis (13). To this classification we must add the “specific scales” in which the type is different from conducted treatment that gives rise to the mucositis.

At the moment the scales available are:

1. General scales:

1.1. Scale of the Institute of Investigation of Cancer Fred Hutchinson (FHCRC)

1.2. Scale of Lindquist/Hickey.

1.3. Scale of the World-wide Organization of the Health (the WHO).

2. Multiple variable rating scale:

Las primeras suelen estar compuestas por 4 o 5 variables y permiten relacionar con la mucositis el estado global de la boca. El segundo tipo de escalas, en cambio, valoran variables diferentes, y su correspondencia con el estado de salud oral y la función; las puntuaciones obtenidas se suman y se obtiene una valoración global de la severidad de la mucositis (13). A esta clasificación debemos añadir las escalas específicas, en las que se diferencia el tipo de tratamiento efectuado que da lugar a la mucositis.

Actualmente las escalas disponibles son:

1. Escalas generales:

1.1. Escala del Instituto de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson (FHCRC).

1.2. Escala de Lindquist/Hickey.

1.3. Escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

2. Escala de múltiples variables:

2.1. Escala de Beck.

2.2. Escala de Eilers.

2.3. Escala de Walsh

3. Escalas específicas de cada tratamiento:

3.1. Escala del Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR)

3.2. Escala del Instituto Nacional del Cáncer.

3.3. Escala del Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC)

3.4. Oral Mucositis Rating Scale (OMRS)

3.5. Índice de Mucositis Oral (OMI)

3.6. Escala de Spijkervet.

De todos los sistemas de medición que se consideran válidos, el sistema de la OMS y el del NCI son los más utilizados.

1. Escalas Generales:

Una ventaja de este tipo de escalas es su simplicidad, lo que favorece su manejo, rápida y fácilmente. Ejemplos de escalas generales son la escala de la OMS compuesta de 5 grados (0-4 de normal a severo) (1, 2, 6, 9, 14), la escala de 4 grados, (0-3 de normal a severo), desarrollada por Lindquist y Hickey (16) y la escala del Instituto de investigación del Cáncer Fred Hutchinson (13). Estas escalas se encuentran reflejadas en la tabla 1.

1.1. Escala del Instituto de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson (FHCRC):

El Instituto de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson (13) realiza una valoración de la severidad de la mucositis en 5 grados: ninguna, leve, moderada, severa, y vida amenazada. Esta escala, aunque simple, carece de claridad y de criterios objetivos para aclarar cada fase de la mucositis, por ejemplo, la diferencia entre leve y moderado o moderado y severo, debería ser definida de una forma más detallada para evitar posibles errores a la hora de valorar la mucositis e incluirla en uno u otro apartado.

1.2. Escala de Lindquist /Hickey

La escala de Lindquist y Hickey (16), valora la mucositis en cuatro variables, según el grado de eritema, el grado de ulceración, la capacidad para comer que presenta el paciente, así como la existencia o no de dolor.

1.3. Escala utilizada por la OMS:

En 1979, la OMS definió el estado de las lesiones de la mucositis según la severidad de las mismas, estableciendo así grados del

2.1. Scale of Beck.

2.2. Scale of Eilers.

2.3. Scale of Walsh

3. Specific scales of treatment:

3.1. Scale of the Western for Consortium Cancer Nursing Research (WCCNR)

3.2. Scale of the National Institute of the Cancer.

3.3. Scale of the Radiation Therapy Oncology Group/European for Organization Research and Treatment of Cancer. (RTOG/EORTC).

3.4. Oral Mucositis Rating Scale (OMRS)

3.5. Index of Mucositis Oral (IMO)

3.6. Scale of Spijkervet.

Of all the systems of measurement that are considered valid, the system of the WHO and the NCI scale are the most used.

1. General Scales:

An advantage of this type of scales is its simplicity, which favors its handling fast and easily. Examples of general scales are the scale of the WHO composed of 5 degrees (0 - 4 of normal to severe) (1, 2, 6, 9, 14), the scale of 4 degrees, (0 - 3 of normal to severe), developed by Lindquist and Hickey (16) and the scale of the Institute of investigation of the Cancer Fred Hutchinson (13). These scales are reflected in table 1.

1.1. Scale of the Institute of Investigation of Cancer Fred Hutchinson (FHCRC):

The Institute of Investigation of the Cancer Fred Hutchinson (13) makes a valuation of the of the mucositis severity in 5 degrees: no, mild, moderate, severe, and life-threatening. This scale, although simple, lacks of clarity and objective criteria to clarify each phase of the mucositis, for example the difference between slight and moderate or moderate and severe must be detailed to avoid any mistake at the time of valuing the mucositis and be classified in one section or another.

1.2. Scale of Lindquist /Hickey:

The scale of Lindquist and Hickey (16), clasify the mucositis according to four variables, the degree of erythema, the degree of ulceration, the patient capacity to eat as well as the existence or not of pain.

1.3. Scale used by the WHO:

In 1979, the WHO defined the state of the mucositis injuries according to the severity of the same ones thus establishing degrees of 0 - 4. As in the scale of Lindquist and Hickey, it is not only valued the presence of erythema and ulceration but also the capacity to eat that displayed by the patient. This scale has been used in multiple studies. (1, 2, 6, 9, 14, 15)

While these general scales provide a general and global vision of the oral status, they are vague to measure relating the types and the extension of the injuries in the weave, specially in terms of damage extension. For example a moderate area of 1 cm² of erythema in the left yugal mucosa will obtain the same score that a moderate erythema that involves all the mucosa of the mouth; There are big difference between both situations in the pain suffered by the patient and his capacity to eat. Besides, there exist others factors that can determine subjective complaints as well as the functional capacity which is not related with the state of the oral cavity, and its combination might concern the capacity of these scales to provide an unequivocal valuation of

0 – 4. A las variables valoradas por Lindquist y Hickey, se une la valoración de la capacidad para comer y hablar que presenta el paciente. Esta escala ha sido utilizada en múltiples estudios. (1, 2, 6, 9, 14, 15)

Mientras estas escalas generales proporcionan una visión general y global del estado oral, relacionando los tipos y la extensión de las lesiones en el tejido, son imprecisas, especialmente en términos de extensión del daño. Por ejemplo un área de 1 cm² de eritema moderado en la mucosa yugal izquierda obtendrá la misma puntuación que un eritema moderado que involucra a toda la mucosa de la boca; entre ambas situaciones existe una gran diferencia en el dolor que presente el paciente y la capacidad para comer. Además existen una serie de factores que pueden condicionar tanto quejas subjetivas como de la capacidad funcional que no tienen relación con el estado de la cavidad oral, y su combinación podría afectar a la capacidad de estas escalas de proporcionar una valoración inequívoca del daño tisular del tejido epitelial (13).

2. Escalas de múltiples variables:

Las escalas de variables múltiples en la valoración de la mucositis proporcionan una puntuación más detallada y precisa para la cavidad oral. La mayor parte de estas escalas fueron adaptadas de escalas usadas para valorar el estado oral en conjunción con la valoración del paciente, relacionada con los protocolos de cuidado (13). Dentro de este tipo de escalas, podemos encontrar las siguientes: Escala de Beck, escala de Eilers y la escala de Walsh.

2.1. Escala de Beck

La escala de Beck (17) está compuesta por 8 categorías. De estas ocho categorías el observador se encarga de evaluar el labio, la lengua, la mucosa, las encías, la saliva, los dientes, y la capacidad para hablar. En cambio, la valoración de la capacidad para tragar es realizada por el paciente por lo que presenta un componente subjetivo (13).

2.2. Escala de Eilers:

La guía de valoración oral desarrollada por Eilers et. al. (18) consiste en ocho categorías: voz, deglución, labios, la lengua, la saliva, membranas mucosas, encías y dientes, que son valorados usando una puntuación de 1(normal) a 3 (definitivamente comprometido). Estas escalas más detalladas presentan un menor tiempo de experiencia clínica y precisan frecuentemente del entrenamiento de expertos especializados en la cavidad oral para obtener homogeneidad y concordancia entre los distintos profesionales encargados de la valoración de las mucositis. (9)

2.3. Escala de Walsh:

La escala presentada por Walsh et. al. (19) tiene más variables apropiadas para la mucosa y es, en general, más simple, aunque todavía combina variables subjetivas y funcionales.

Este tipo de escalas de múltiples variables han tratado de medir una cantidad amplia de cambios orales, características propias de la mucosa, características de la saliva y cantidad de flujo, la capacidad para tragar, así como para expresar la calidad, y la efectividad de la higiene oral. Además de su utilidad para determinar cuándo cambiar o alterar el cuidado del paciente, la revisión de estas escalas revela varios factores cuya capacidad para valorar el daño del tejido producido por la terapia

the tissue damage of the epithelial tissue (13).

2. Multiple variable scales:

The scales of multiple variables provide a more detailed and precise score in the valuation of the oral cavity. Most of these scales were adapted from previous scales used to value the oral state in conjunction with the valuation of the patient, related to the protocols of care (13). Within this type of scales, we can find the following ones: Scale of Beck, scale of Eilers and the scale of Walsh.

2.1. Scale of Beck:

The scale of Beck (17) is composed by 8 categories. Of these eight categories the observer is in charge of evaluate the lip, tongue, mucosa, gingiva, saliva, dentition, and the capacity to speak. However, the valuation of the capacity to swallow is realized by the patient reason why it presents a subjective component (13).

2.2. Scale of Eilers:

Guide of oral valuation developed by Eilers ET to. (18) It consists of eight categories: voice, swallowing, lips, the capacity to speak, saliva, mucous membrans, gingiva and dentition, which are valued using a score of 1(normal) to 3 (definitively compromised). These more detailed scales have a minor time of clinical experience and frequently need the training of experts specialized in the oral cavity to obtain homogeneity and agreement among the different professionals in charge of the mucositis valuation. (9)

2.3. Scale of Walsh:

The scale presented/displayed by Walsh ET to. (19) It scale has more variables appropriate for the mucosa valuation and is, in general, simpler although still it combines subjective and functional variables.

This type of multiple variable scales of manifold has been used to measure a wide amount of oral changes, of mucosa characteristics, of saliva and amount of flow and also the aptitude to swallow as well as to express the quality and the effectiveness of the oral hygiene. Besides its usefulness to determine when to change or to alter the care of the patient these scales reveals several factors whose capacity to value the damage of the tissue produced by the cancer therapy must be considered. Nevertheless, many of the variables present some difficulty at the time of valuation the damaged produced and providing a score according to it, for example, how much mucous area is necessary to be involved with an erythema of a given severity to determine the score for each area?, or how to determine the volume and consistency of the saliva through the simple visual observation?. Other factors exist, like drugs administered to the patient or to let pass the air through the mouth that can significantly to alter the salivary function and to provoke the sensation of oral dryness. The swallowing can be compromised by factors nonrelated to the oral state of the cavity, like the toxicities of the gastrointestinal therapy, pharyngeal disease or loss of the general appetite. The relation of severity of pain with the swallowing can be affected additionally by other aspects like psychological factors, the use of analgesic for other pain problems and the presence of other systemic complications (13).

Tabla / Table 1: Escalas generales de valoración de la mucositis / *General mucositis rating scales.*

Escalas generales <i>General scales</i>					
Escala <i>Scale</i>	Grado 0 <i>Grade 0</i>	Grado 1 <i>Grade 1</i>	Grado 2 <i>Grade 2</i>	Grado 3 <i>Grade 3</i>	Grado 4 <i>Grade 4</i>
FHCRC physician's rating scale *	No mucositis <i>No mucositis</i>	Mucositis Leve <i>Mucositis mild</i>	Mucositis moderada <i>Moderate mucositis</i>	Mucositis severa <i>Severe mucositis</i>	Mucositis que amenaza la vida, mortal <i>Life-threatening mucositis</i>
Lindquist/Hickey	No estomatitis <i>No stomatitis</i>	Eritema ± ligero ardor <i>Erythema ± slight burning</i>	Eritema y ulceración o placas blancas; dolor oral, pero puede comer. <i>Erythema and ulceration or white patches; oral pain but able to eat</i>	Eritema y ulceración o placas blancas; dolor oral, incapacidad para comer. <i>Erythema and ulceration or white patches; severe pain and unable to eat</i>	
OMS** WHO	Normalidad <i>Normality</i>	Eritema generalizado Mucosa enrojecida. No dolor. Voz normal <i>Generalized erythema (painless pink mucosa with abundant saliva and normal voice function)</i>	Eritema. Úlceras poco extensas. Se mantiene la deglución de sólidos. Dolor ligero <i>Erythema involving small ulcerations and preserved solid swallowing capacity</i>	Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Se mantiene la capacidad de deglutir líquidos. Dolor. Dificultad para hablar. <i>Extensive ulcers with edematous gingival tissue and thick saliva, preserved liquid swallowing capacity, pain and speech difficulties</i>	Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infecciones. No hay saliva. Imposibilidad de deglutir. Soprote enteral o parenteral. Dolor muy extenso. Very extensive ulcers with bleeding gums, infections, the absence of saliva, incapacity to swallow, and intense pain.
* FHCRC, Fred Hutchinson Cancer Research Center. ** OMS: Organización Mundial de la Salud <i>WHO: World Health Organization</i>					

Escala Scale	Terapia antineoplásica Antineoplastic therapy	Grado 0 Grade 0	Grado 1 Grade 1	Grado 2 Grade 2	Grado 3 Grade 3	Grado 4 Grade 4
NCI-CTC	QT QT	Ninguno None	No dolor, úlceras, eritema, o dolor leve en ausencia de lesiones <i>Painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions</i>	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede comer o tragar. <i>Painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow</i>	Dolor, eritema, edema o úlceras. Requiere hidratación intravenosa. <i>Painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration</i>	Ulceración severa o requiere nutrición enteral o parenteral o intubación profiláctica. <i>Severe ulceration or requires parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation</i>
NCI-CTC	RT RT	Ninguno None	Eritema mucoso <i>Erythema of the mucosa</i>	Lesiones pseudomembranosas irregulares, generalmente de 1,5 cm. de diámetro y no contiguas. <i>Patchy pseudomembranous reaction (patches generally ≤ 1.5 cm in diameter and non-contiguous)</i>	Lesiones pseudomembranosas confluentes, y generalmente mayores de 1,5 cm. de diámetro. <i>Confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally > 1.5 cm in diameter)</i>	Necrosis o ulceraciones profundas, puede incluir sangrado no inducido por traumas menores o abrasiones. <i>Necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion</i>
NCI-CTC	TMO BMT	Ninguno None	No dolor, úlceras, eritema, o dolor leve en ausencia de lesiones <i>Painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions</i>	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede tragar. <i>Painful erythema, edema or ulcers but can swallow</i>	Dolor, eritema, edema o úlceras, que dificultan tragar o que requieren hidratación enteral o parenteral, o soporte nutricional. <i>Painful erythema, edema, or ulcers preventing swallowing or requiring hydration or parenteral (or enteral) nutritional support</i>	Ulceraciones severas que precisan intubación preventiva o que resultan en una pulmonía por aspiración. <i>Severe ulceration requiring prophylactic intubation or resulting in documented aspiration pneumonia</i>
WCCNR	QT CT	Ninguna lesión Color Rosa > 50% Sangrado: Ninguno <i>Lesions: none</i> Color: pink > 50% Bleeding: none	Lesiones: 1 – 4 Color : Ligeramente Rojo > 50% <i>Lesions: 1-4</i> Color: slight red > 50%	Lesiones: > 4 Color moderadamente Rojo > 50% Sangrado con la comida o la higiene <i>Lesions: > 4</i> Color: moderate red > 50% Bleeding: With eating or mouth care	Lesiones: Concluyentes en un 50% o más de la superficie mucosa Color muy Rojo > 50%. Sangrado espontáneo, sangre fresca, o aparición de sangre seca en la almohada <i>Lesions: coalescing</i> Color: very red > 50% Bleeding: Spontaneous - fresh bleeding apparent or dried blood on pillow	
RTOG/ EORTC	RT RT	Sin cambios <i>No change over baseline</i>	Eritema Dolor leve que no requiere analgesia. <i>Injection; may produce mild pain not requiring analgesic</i>	Mucositis parcheada. Sangrado inflamatorio. Dolor moderado que requiere analgesia. <i>Patchy mucositis that may produce inflammatory serosanguinitis discharge; may experience moderate pain</i>	Mucositis confluyente. Dolor severo <i>Confluent fibrinous mucositis; may include severe pain requiring narcotic</i>	Ulceración. Hemorragia. Necrosis. <i>Ulceration, hemorrhage, or necrosis</i>
Escala de Spijkervet.*	TMO BMT	No mucositis <i>No mucositis</i>	Decoloración blanquecina Superficie: < 1 cm. <i>White appearance of oral mucosa < 1 cm</i>	Eritema Superficie: 1-2 cm. Erythema 1-2 cm	Pseudomembranas Superficie: 2-4 cm. <i>Pseudomembrans: 2-4 cm</i>	Ulceración Superficie: > 4 cm. <i>Ulceration > 4cm</i>

*Áreas evaluadas: mucosa yugal derecha e izquierda, paladar duro y blando, dorso lingual, lateral de la lengua (derecho e izquierdo), suelo de la boca.
 Areas scored: buccal mucosa (right and left), soft and hard palate, dorsum and border of tongue (right and left), and floor of mouth.
 QT: Quimioterapia
 CT: Chemotherapy
 RT: Radioterapia/Radiotherapy
 TMO: Transplante de médula ósea.
 BMT: Bone marrow transplant

Tabla / Table 2. Escalas específicas de tratamiento / Specific scales of treatment.

del cáncer, debe ser considerada. Sin embargo, muchas de las variables presentan alguna dificultad a la hora de valorar el daño producido y otorgarle una puntuación acorde al mismo, por ejemplo, ¿cuánta área mucosa es necesaria que esté involucrada con eritema de una severidad dada para determinar la puntuación para cada área?, o ¿cómo determinar el volumen y consistencia de la saliva con la simple observación visual?. Existen también otros factores, como los fármacos administrados al paciente o dejar pasar el aire a través de la boca, que pueden alterar significativamente la función salival y la sensación de sequedad oral. La deglución puede estar comprometida por factores no relacionados con estado oral de la cavidad, como las toxicidades de la terapia gastrointestinal, lesiones faríngeas, o pérdida del apetito general. La relación de severidad de dolor con la deglución, adicionalmente, puede ser afectada por otros aspectos como los factores psicológicos, el uso de analgésicos para otros problemas de dolor, y la presencia de otras complicaciones sistémicas (13).

3. Specific scales of treatment:

Recently has been described different scales specifically focused in the oral changes induced by the chemotherapy, the radiotherapy or the regimes of preparation of the bone marrow transplant. Some examples of these scales can be observed in table 2.

3.1. Scale of the Western for Consortium Cancer Nursing Research (WCCNR):

The Western for Consortium Cancer Nursing Research (WCCNR) (20) has developed a system to evaluate the mucositis induced by chemotherapy which is essentially a combination of the general scales and multiple variables scales. It uses a scale of 4 points for each section characterized by a detailed description for each one of the characteristics that tend to happen jointly with increase of the severity degree. The authors consider that the advantages of this system are their low complexity (compared with scales of multiple variables) and the fact that the description for each stage has been selected to describe technical and very

3. Escalas específicas de tratamiento:

Recientemente se han descrito escalas específicamente enfocadas a los cambios orales inducidos por la quimioterapia, la radioterapia, o los regímenes de acondicionamiento del trasplante de médula ósea. Algunos ejemplos de estas escalas se pueden observar en la tabla 2.

3.1. Escala del Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR):

El Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR) (20) ha desarrollado un sistema para evaluar la mucositis inducida por quimioterapia que es esencialmente una combinación de las escalas generales y de variables múltiples. Utiliza una escala de 4 puntos para cada apartado, caracterizado por descriptores detallados para cada una de las características/cualidades que tienden a ocurrir conjuntamente con aumento del grado de severidad. Los autores consideran que las ventajas de este sistema son su baja complejidad (comparada con escalas de variables múltiples) y el hecho de que los descriptores para cada etapa han sido seleccionados para describir técnica e intuitivamente la progresión general de estomatitis inducida por la quimioterapia.

3.2. Escala del Instituto Nacional del Cáncer (NCI – CTC):

El Instituto Nacional del Cáncer, presentó en 1998 (21) una actualización de los CTC (Common Toxicity Criteria) en la que se diferencia la mucositis debida a radiación, la mucositis debida a quimioterápicos, y la mucositis derivada del trasplante de médula ósea, y que clasifica según la zona de aparición, como se puede observar en la tabla 2. Esta escala es una de las más utilizadas junto a la de la OMS (2, 9, 22, 23, 24).

3.3. Oral Mucositis Rating Scale (ORMS):

La Oral Mucositis Rating Scale (25) fue diseñada como un instrumento para cuantificar los tipos y la severidad de los distintos cambios que se producían en la mucosa asociados al trasplante de médula ósea (TMO), tales como atrofia, eritema, ulceración, hiperqueratosis...) mediante una escala de 0 a 3 (normal a severo). Posteriormente esta escala fue utilizada para diseñar el Índice de Mucositis Oral (OMI) Una forma ligeramente modificada fue usada por Kolbinson et al. (26) para describir los cambios orales tempranos post- TMO.

3.4. Índice de Mucositis Oral (OMI)

En 1992 Schubert et. al. (25) realizaron un estudio en 188 pacientes antes del trasplante de médula ósea y hasta 42 días después del mismo, en el que la OMRS fue utilizada para desarrollar un nuevo índice específico que determinara la mucositis aguda tras el trasplante, denominado índice oral de mucositis (OMI) compuesto por 34 ítems, con el fin de medir el número de complicaciones orales que aparecen en pacientes que han sido transplantados, específicamente, eritema, ulceración, atrofia, edema, y otros parámetros. Mientras esta escala es útil al aportar datos para los análisis estadísticos, su uso estaba limitado para los profesionales dentales adiestrados por el grado de experiencia especializada y el conocimiento necesario para evaluar los parámetros. McGuire et. al. (27) trabajando estrechamente con Schubert, acortaron exitosamente el OMI en una versión de 20 – ítems, para una valoración por profesionales no dentales, y sin entrenamiento específico en el campo. (5)

Ambas versiones la de 34 y de 20 ítems del OMI están limitadas

intuitivamente la general progresión de la estomatitis inducida por la quimioterapia.

3.2. Scale of the National Institute of the Cancer (NCI - CTC):

The National Institute of the Cancer, presented in 1998 (21) an update of CTC (Common Toxicity Criteria) in which the mucosities is differentiated in mucositis due to radiation, mucositis due to chemotherapics, and the mucositis derived from the bone marrow transplant and it is classified according to the zone of appearance as showed in table 2. This scale is one of the most used together with the WHO (2, 9, 22, 23, 24).

3.3. Oral Mucositis Scale Rating (ORMS):

The Oral Mucositis Scale Rating (25) was designed as an instrument to quantify the kind and severity of the different changes that took place in the mucosa associated to the transplant of bone marrow (TMO), such as atrophies, erythema, ulceration, hiperkeratosis...) by means of a scale from 0 to 3 (normal to severe). Later this scale was used to design the Oral Mucositis Index (OMI). A slightly modified form was used by Kolbinson ET to. (26) to describe the earlier oral changes post- BMT.

3.4. Index of Mucositis Oral (OMI):

In 1992 Schubert et all. (25) made a study in 188 patients before the transplant of bone marrow and up to 42 days after this one. In that study the OMRS was used to develop a new specific index that would measure the severe mucositis after the transplant and it was denominated oral index of mucositis (OMI). It was composed by 34 ítems with the purpose of measuring the number of oral complications that appear in patients who have been transplanted, specifically, erythema, ulceration, atrophy, edema, and other parameters. While this scale is useful when providing data for the statistical analyses, its use was restricted to the dental trained professionals due to the degree of specialized experience and knowledge necessary to evaluate the parameters. McGuire ET to. (27) working closely with Schubert successfully shortened the OMI in a version of 20 - items to be valued by nondental professionals without specific training in the field. (5) Both OMI versions of 34 and 20 items are inadequate to measures an objective data that is the epithelial weave of the mucosa (Example: erythema and ulceration). Then it would have to be used an additional instruments in order to measure subjective and functional elements of the weave injury like the pain and the nutritional deterioration., (5)

3.5. Scale of Spijkervet:

The scale of Spijkervet (28), in which the values showed in table 2 are applied, differ from the OMRS scale in the use of quantitative determinants for some variables and qualitative determinants for others variables. All of them are added at the end to achieve to a global score. Variables have been selected according to the clinical descriptors related with changes on the oral mucosa that tends to be noticed in patients who have undergone BMT like atrophy, erythema, pseudomembranes liquenoides lesions, ulceration, hiperkeratosis, and edema. The variables of atrophy, erythema, liquenoides lesions hiperkeratosis, and edema were valued in a scale of 0 to 3 (0, normality /no change; 1, slight; 2, moderate; 3, severe).

In these punctuations, each variable was defined according to a descriptive criteria. For example, the rank for the erythema or

para las medidas relativamente objetivas de lesión del tejido epitelial de la mucosa (Ej. eritema y ulceración). Si se quisiera medir componentes subjetivos y funcionales de lesión del tejido, como el dolor y el deterioro nutritivo, entonces se tendría que usar instrumentos adicionales. (5)

3.5. Escala de Spijkervet:

La escala de Spijkervet (28), en la que se aplicaban los valores que se muestran en la tabla 2, se diferencia con la escala de la OMRS en la utilización de determinantes cuantitativos para algunas variables y determinantes cualitativos para otras variables. Todos ellos son sumados al final para dar lugar a una puntuación total. Las variables han sido seleccionadas a partir de descriptores clínicos con el rango de cambios orales de la mucosa, que tienden a ser notados en pacientes que han sufrido TMO, como atrofia, eritema, pseudomembranas, ulceración, hiperqueratosis, lesiones liquenoides y el edema. Las variables de atrofia, eritema, hiperqueratosis, lesiones liquenoides y el edema fueron valoradas en una escala de 0 para 3 (0, normalidad /no cambian; 1, leve; 2, moderado; 3, el cambio severas). En estas puntuaciones, cada variable estaba definida según unos criterios descriptivos. Por ejemplo, el rango para el eritema o la coloración roja lo es de 0 a 3, que representa el paso de coloración roja normal a eritema severo y que equivale al color de sangre arterial fresca. Los cambios de ulceración y pseudomembrana fueron valorados con una escala en la que se tenía en cuenta el área de superficie implicada, (0, Ninguno; 1, > 0 pero menor o igual a 1cm², 2, > 1 cm² pero menor o igual a 2 cm²; 3, > 2 cm²). La cavidad oral está dividida en siete áreas anatómicas con subáreas, incluidos los labios (superior e inferior), mucosa labial (superior e inferior) mucosa bucal (derecha e izquierda), dorso lingual, borde lingual, cara ventral de la lengua, suelo de la boca, paladar duro, velo de paladar, y encías.

3.6. Escala RTOG/EORTC:

La escala del Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC), (29) establece la existencia de 5 grados de mucositis en función de la intensidad de la afectación, desde la no presencia de cambios con respecto a la situación basal (Grado 0) hasta la aparición de ulceración y/o necrosis (Grado 4). (30, 31)

CONCLUSIONES

Son muchos los tratamientos oncológicos a los que son sometidos estos pacientes, y son múltiples y diversos los distintos protocolos y sus toxicidades derivadas, por tanto no es fácil establecer una escala de valoración de la mucositis. No obstante disponemos de distintos métodos, con sus ventajas e inconvenientes, válida para todas y cada una de las situaciones clínicas de los pacientes, para poder utilizar en cada caso el que mejor se adapte a nuestras condiciones, teniendo en cuenta distintas consideraciones como el tipo de tratamiento que ha dado lugar a la mucositis, quién realizará las mediciones, qué nos interesa medir, o con qué fines realizamos la valoración de la mucositis.

Las escalas generales nos ofrecen un método simple y de fácil manejo, incluso por personal no entrenado, para una valoración somera de la mucositis, pero cuyo principal inconveniente es que carecen de especificidad. Estas escalas podrían ser

the red coloration that vary from 0 to 3 and that represents the transition from a normal red coloration to the severe erythema and that is equivalent to the color of fresh arterial blood. The changes of ulceration and pseudomembrane were valued through a scale based on the implied surface area, (0: None; 1: > 0 but smaller or equal to 1cm²; 2: > 1 cm² but smaller or equal to 2 cm²; 3: > 2 cm²). The oral cavity is divided in seven anatomical areas with subareas that include the lips (top and low), labial mucosa (top and low) mucous buccal (right and left), dorsum and borde of tongue, floor of mouth, soft and hard palate, and gingiva.

3.7. Scale RTOG/EORTC:

The scale of the Radiation Therapy Oncology Group/European Organization Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC), (29) establishes the existence of 5 mucositis degrees based on the intensity of the affectation, from the absence of changes with respect to the basal situation (Degree 0) to the appearance of ulceration and/or necrosis (Degree 4). (30, 31)

CONCLUSIONS

There are several oncologic treatments to which patients are someted and also are multiple and diverse the protocols and the toxicities derived. Therefore it is not easy to establish a scale of valuation of the mucositis. However we have different methods each one with its advantages and disadvantages but valid to all and each one of the clinical situations of the patients suitable for been used according to the conditions and considering different issues like the type of treatment that has given rise to the mucositis, who will make the measurements, what we want to measure, or with what aims we made the mucositis valuation. The general scales offer a simple and easily handling method even by nontrained personnel for a brief valuation of the mucositis but its main disadvantage is the lack of specificity. These scales could be used to evaluate the presence or absence of mucositis as well as its degree. On the other hand the multiple variable scales provide a more precise and detailed valuation of a greater number of oral changes derived from the mucositis and it precise of more trained personnel. Consequently they can be applied to those cases in which the objective is to measure the extension and location of the mucositis. If it was tried to measure the mucositis derived from a certain oncologic treatment it is possible to employ the specific scales in which are differentiated the oral changes induced by each one of the antineoplastics treatme

utilizadas para valorar la presencia o ausencia de mucositis así como su grado. Por otro lado las escalas de múltiples variables proporcionan una valoración más precisa y detallada de un mayor número de cambios orales derivados de la mucositis, y que precisa de personal más adiestrado, su aplicación puede ir destinada a aquellos casos en los que interesa medir la extensión y localización de la mucositis. Si lo que se pretende es medir la mucositis derivada de un tratamiento oncológico determinado, se puede recurrir a las escalas específicas en las que se diferencian los cambios orales inducidos por cada uno de los tratamientos antineoplásicos.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Puyal M, Jiménez C, Chimenos E, López J, Juliá, A. Protocolo de estudio y tratamiento de la Mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med. Oral* 2003;8:10-8
2. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315
3. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002;1:33-43.
4. Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, Paul S, Cho M, MacPhail L, et al.: A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Sym Manag* 2001;21:498-505.
5. McGuire DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash. *Cancer Pract* 2002;10:179-91.
6. Awidi A, Homsí U, Kakail RI, Mubarak A, Hassan A, Kelta M, et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2010-4.
7. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34: 39-43.
8. Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol* 2003;30(6 Suppl 18):76-83.
9. Pico JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis : Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist* 1998;3: 446-51.
10. Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López López J, Finestres-Zubeldía F, Guix-Melcior B. Manejo oncológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003;8:178-87.
11. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993;20:1493-502.
12. Wojtaszek CA. Management of chemotherapy induced stomatitis. *Clin J Oncol Nurs* 2000;4:263-9.
13. Schubert MM. Measurement of oral tissue damage and mucositis pain. En: Chapman CR, Foley KH, eds. *Current and Emerging Issues on Cancer Pain: Research and Practice*. New York: Raven Press; 1993. p. 247-65.
14. Stokman MA, Spijkervet FK, Wymenga AN, Burlage FR, Timens W, Roodenburg JL, et al. Quantification of oral mucositis due to radiotherapy by determining viability and maturation of epithelial cells. *J Oral Pathol Med* 2002;31:153-7.
15. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35:453-70.
16. Lindquist SF, Hickey AJ, Drane JB. Effect of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978;40:312-4.
17. Beck S. Impact of a systematic oral care protocol on stomatitis after chemotherapy. *Cancer Nurs* 1979;2:185-199.
18. Eilers J, Berger AM, Petersen MC. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum* 1988;15:325-30.
19. Walsh LJ, Hill G, Seymour G, Roberts A. A scoring system for the quantitative evaluation of oral mucositis during bone marrow transplantation. *Spec Care Dentist* 1990;10:190-5.
20. Western Consortium for Cancer Nursing Research. Development of a staging system for chemotherapy-induced stomatitis. *Cancer Nurs* 1991;14:6-12.
21. Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS 1998. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf
22. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 2000;89:2258-65.
23. Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogen B, Leoni M, et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2003;14:559-63.
24. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 1;47:13-47.
25. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992 15;69:2469-77.
26. Kolbinson DA, Schubert MM, Flournoy N, Truelove EL. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:130-8.
27. McGuire DB, Peterson DE, Muller S, Owen DC, Slemmons MF, Schubert MM. The 20 item Oral Mucositis Index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients. *Cancer Invest.* 2002;20:893-903.
28. Spijkervet FKL, van Saene HKF, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 1989;18:167-71.
29. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;30:1341-6.
30. Montero Luis A, Hervás A, Morera R, Ramos A. Toxicidad sobre piel y mucosas: tratamientos de soporte. *Oncología* 2004; 27:402-7
31. Johnson JT. Prevention of radiation-induced mucositis. *Curr Oncol Rep* 2001;3:56-8.