

Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental

Therapy evaluation of the oral mucositis experimental

Mora-Montoya D*,**, Gómez-García FJ**, Yassin-Noreña L*, López Jornet P**, Vicente-Ortega V**

RESUMEN

La mucositis oral es una complicación importante de la terapia antineoplásica. En la actualidad, la mucositis es uno de los efectos secundarios del tratamiento del cáncer al cual se le está dedicando un gran esfuerzo terapéutico para encontrar medidas farmacológicas, que reduzcan su incidencia, así como su impacto o gravedad debido a las consecuencias planteadas. El objetivo de este trabajo es revisar la patogénesis de la enfermedad y presentar los resultados de las diferentes alternativas terapéuticas estudiadas de forma experimental.

Palabras clave: Mucositis oral, experimentación animal, terapéutica.

SUMMARY

Oral mucositis is a complication of antineoplastic therapy. Currently, it is devoting a great effort to find pharmacological therapeutic measures to reduce its incidence and its impact or severity due to raised consequences. The aim of this paper is to review the pathogenesis and the different therapeutic drugs in experimental oral mucositis.

Key words: Oral mucositis, animal experimentation, therapy.

Fecha de recepción: 12 de mayo de 2016.

Aceptado para publicación: 26 de septiembre de 2016.

* Grupo de Ciencias Básicas. Universidad CES. Colombia.

** Grupo de Patología oral experimental. Universidad de Murcia. España.

Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Av. Odontoestomatol* 2016; 32 (6): 291-300.

INTRODUCCIÓN

La mucositis es la inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal; y más común y específicamente de la mucosa oral, la cual se presenta como un efecto secundario asociado a terapias en el tratamiento del cáncer (quimioterapia y radioterapia) (1).

En la mucositis oral, presente en la zona de paladar, encías, lengua, velo del paladar, piso de la boca, y el

interior de los labios y mejillas, puede observarse la aparición de zonas eritematosas y úlceras que generan dolor e incapacidad al paciente, dificultando la alimentación, la fonación y en algunos casos generando infecciones por organismos oportunistas como bacterias gram negativas y hongos (2).

Este conjunto de sucesos, puede afectar la calidad de vida del paciente y disminuir la capacidad de tolerancia frente a la quimioterapia o radioterapia, li-

mitando el tratamiento y alterando las dosis establecidas por el médico tratante, para favorecer la recuperación de las lesiones ulcerativas y disminuir las molestias (3-5).

Se estima que el 40% de los pacientes tratados con quimioterapéuticos como el 5-fluorouracilo sufren de mucositis oral, con lesiones que aparecen entre los días 5 y 7 de tratamiento. Durante las primeras 24 horas el fármaco presenta una alta citotoxicidad y especificidad hacia células de división rápida, no discrimina entre células tumorales y sanas, por lo que afecta a su vez a las células normales de cavidad oral (6,7).

Esta problemática hace necesario encontrar nuevas alternativas de tratamiento, que disminuyan los efectos secundarios causados por los agentes quimioterapéuticos y radioterapéuticos, disminuyendo la aparición de las lesiones ulcerativas y/o su pronta recuperación. El objetivo de este trabajo es revisar la patogénesis y diferentes terapéuticas para la mucositis oral un modelo experimental.

PATOGÉNESIS DE LA MUCOSITIS ORAL

Si bien son pocos los datos epidemiológicos de la mucositis oral y los diferentes estudios que se tienen presentan variaciones de acuerdo al número, las características de los pacientes incluidos y el tipo de tratamiento al que son sometidos (quimioterapia y radioterapia), se estima que el margen de incidencia de la mucositis en pacientes con tumores de cabeza y cuello oscila entre un 20 y un 40%, aunque en algunos casos podría llegar al 70% dependiendo de la intensidad del tratamiento (8).

La mucosa oral normal tiene una dinámica bastante activa en la que sus células superficiales se desprenden y se sustituyen por nuevas células debido a la proliferación de las células de la capa basal. Existen algunos factores que pueden condicionar la gravedad de las lesiones relacionadas con la mucositis, como lo son la zona donde se encuentra el tumor, la dosis y la frecuencia del tratamiento, el estado nutricional y el estado de salud del paciente; todas estas variables determinan la intensidad y gravedad en la aparición de las lesiones (8).

La mucositis ha sido clasificada de acuerdo a la severidad de la misma en diferentes grados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto un sistema de clasificación de la mucositis basándose en las características clínicas de la mucosa oral y en la capacidad del paciente de ingerir alimentos (9), esta clasificación es la más utilizada en investigación (Tabla 1). Existen otras clasificaciones como la del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NIC), la cual es más utilizada en la clínica y está consignada en el manual "Common Toxicity Criteria for Adverse Events", en la que se clasifican los síntomas del paciente, la capacidad de mantener la ingesta oral y la necesidad de implementar terapias (10) (Tabla 2).

TABLA 1.- CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSITIS SEGÚN LA OMS

Escala OMS	Descripción
0	Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis.
1	Dolor oral con o sin eritemas, sin úlceras.
2	Eritema y ulceración. Puede tragar sólidos.
3	Eritema y ulceración. No puede tragar sólidos.
4	Eritema y ulceración. No puede alimentarse.

Adaptado de OMS: Organización Mundial de la Salud.

TABLA 2.- CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSITIS SEGÚN EL NCI

Escala NCI	Descripción
1	Asintomático o síntomas leves. Sin indicación de intervenir.
2	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta.
3	Dolor severo, interfiere con la dieta oral.
4	Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente.
5	Muerte.

Adaptado de NCI: Instituto Nacional de Cáncer Americano.

La mucositis oral puede clasificarse, de acuerdo a Sonis y colaboradores, en cinco etapas biológicas definidas como: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de la señal, ulceración y curación (11) (Figura 1).

- **Iniciación:** Durante la etapa de iniciación se produce una lesión tisular, rápidamente después de la administración de la radiación o quimioterapia. Una de las consecuencias de dichos tratamientos es la afectación del ADN, propiciando el daño celular directo especialmente sobre las células del epitelio basal y células de la submucosa (12). Estas respuestas de daño y muerte celular generan inflamación que inducen la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), propiciando más daño tisular (4,13).
- **Respuesta al daño primario:** El daño en el DNA y las especies reactivas de oxígeno derivadas de

los tratamientos con radiación y quimioterapia inducen la activación de factores de transcripción como el factor nuclear-kB (NF-kB) (14). Este a su vez induce la transcripción de genes que codifican para proteínas mediadoras de inflamación que conducen a la destrucción del tejido. Entre las más destacadas en la mucositis, encontramos citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral (TNF- α , IL-1 e IL-6 (14,15).

- **Ampliación de la señal:** En esta parte del proceso, muchas de las moléculas producidas durante la fase anterior potencian la producción de mediadores inflamatorios amplificando dichas señales. El TNF- α por ejemplo no sólo genera daño sino que además lo perpetúa, ya que es un activador del NF-kB (16), el cual induce la expresión de genes implicados en el arresto de la proliferación celular. Además, el TNF- α activa esfingo-

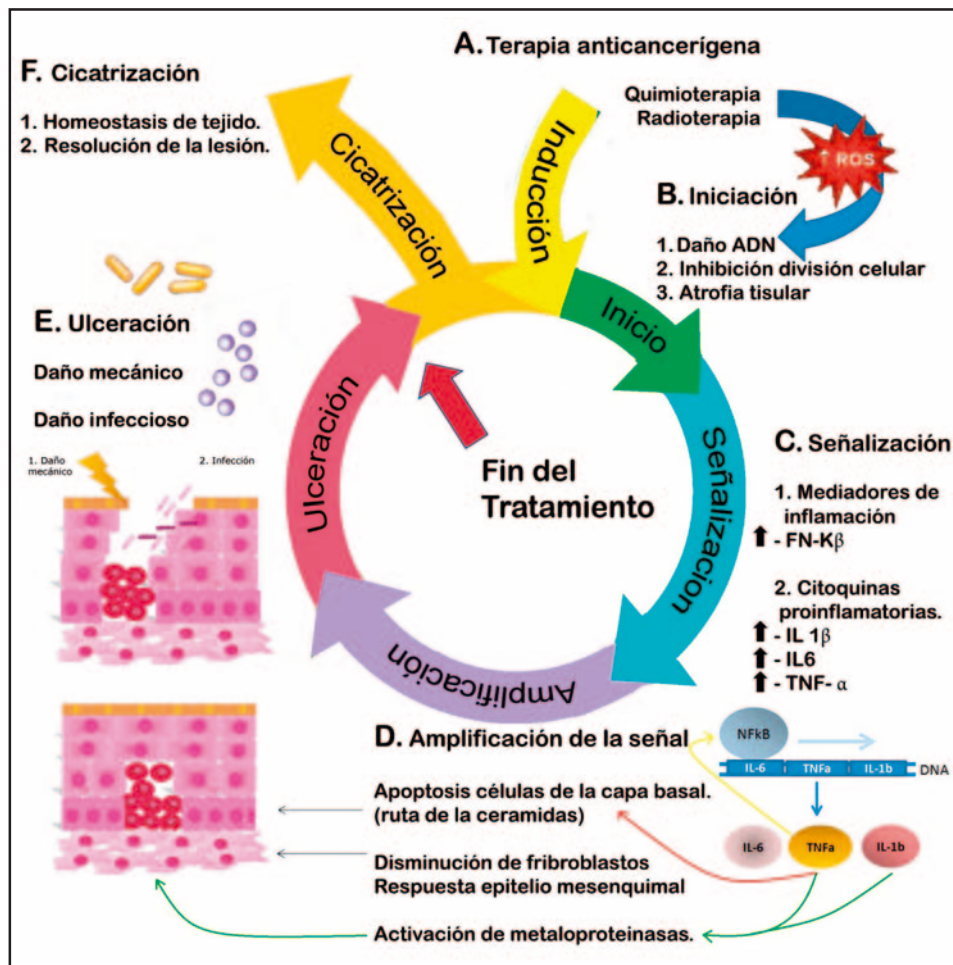


Fig. 1. Fases fisiológicas de la mucositis oral.

A) Inducción: Mucositis oral asociada a efecto secundario de la radio y quimioterapia. **B) Inicio:** Se produce daño en el ADN, afectando las células y la integridad del tejido. **C) Señalización:** Se inicia una respuesta inflamatoria en la que se aumentan mediadores como el FN-kB que induce la producción de citoquinas como IL-6, TNF- α y IL-1 β . **D) Ampliación:** Moléculas de la fase anterior potencian la producción de mediadores inflamatorios amplificando la señal (TNF- α activa NF-kB), además, el TNF- α activa esfingomielinasas que hidrolizan la esfingomielina presente en la membrana celular, liberando el TNF- α y la IL-1 activan las MMPs que degradan colágeno y proteínas de la membrana celular dañada. **E) Ulceración:** A los factores antes descritos, se les suma la colonización bacteriana y sus productos y el trauma mecánico (masticación), que causan irritación y pérdida de la integridad del tejido formando una úlcera. **F) Resolución:** Una vez finalizada o suspendida la terapia anticancerígena, los procesos fisiológicos retoman a la normalidad, permitiendo la difusión celular y la recuperación de la capa basal. Aproximadamente en una o dos semanas se consigue resolución total de la mucositis oral.

mielininas que hidrolizan la esfingomielina de la membrana celular liberando moléculas de ceramida; esto altera la permeabilidad de la membrana celular induciendo apoptosis (17,18). Tanto el TNF- α como la IL-1 pueden activar las metaloproteinasas de matriz (MMPs) que se encargan de la degradación del colágeno y de algunas proteínas de la matriz extracelular dañada (19,20).

— *Ulceración:* El proceso ulcerativo se da por la mezcla de una serie de factores descritos en las fases anteriores como lo son: el daño celular causado por la acción del tratamiento (2), la respuesta inflamatoria (14), la colonización bacteriana y el trauma mecánico (masticación, lesiones por cepillado dental), generando la pérdida de integridad del tejido y dando paso a la aparición de una lesión abierta. Los microorganismos, particularmente bacterias, normalmente colonizan estas lesiones generando productos nocivos que estimulan a los macrófagos para producir citoquinas proinflamatorias adicionales (21). Estas bacterias también pueden migrar a pequeños vasos sanguíneos, causando por lo general bacteriemias y sepsis; este proceso se relaciona con la neutropenia que resulta como otro efecto secundario de la radio y quimioterapia, en el que hay disminución principalmente de neutrófilos, los cuales están implicados en la respuesta frente a microorganismos (22).

— *Resolución de la lesión:* La curación espontánea es lo más común; una vez finalizado el tratamiento se normalizan los procesos biológicos de división celular, dando como resultado la homeostasis del epitelio basal y promoviendo la cicatrización, este proceso suele tardar de dos a tres semanas (23-25).

MODELOS EXPERIMENTALES

Para el estudio de la mucositis oral se han descrito una serie de modelos animales que incluyen ratas, ratones y hámsteres en los que se reproducen las características de la enfermedad. El modelo animal más utilizado para la evaluación de mucositis oral es el hámster de la variedad *Siriam Golden*, en el que se incluyen machos y hembras con una edad aproximada de 6 a 8 semanas y un peso entre 80-120 g (25,26).

Usualmente, la lesión es inducida mediante *radiación, quimioterapia o una mezcla de ambos tratamientos*, encontrándose algunas variaciones pequeñas en la técnica aplicada (24) (Tabla 3) (Figuras 2a y 2b):

— *Inducción de mucositis oral mediante radiación:* La mucositis en los hámsteres puede inducirse mediante una dosis única de radiación de 40 Gy.

TABLA 3.- MODELOS DE INDUCCIÓN DE MUCOSITIS ORAL EN EL MODELO HÁMSTER			
Modelo	Procedimiento	Ulceración	Tiempo de evaluación del tratamiento
Radioterapia en hámsteres (35)	Dosis única de radiación 40 Gy en la bolsa de la mejilla.	Día 16	28 días
Radioterapia fraccionada en hámsteres (36)	Ocho dosis fraccionadas de 7,5 Gy para un total de 60 Gy.	Día 14	Más 36 días
Quimioterapia en hámsteres (37)	Dos dosis de 5-Fu 60 mg/KG intraperitoneal y raspado en la bolsa de la mejilla.	Día 12	28 días
Radioterapia y quimioterapia en hámsteres (32)	Dosis única de radiación 40 Gy en la bolsa de la mejilla, más dos dosis de 5-Fu (60 mg/KG intraperitoneal).	Día 12	Más de 36 días

Tratamientos experimentales en modelos de mucositis inducida por 5-fluorouracilo en hámsteres.

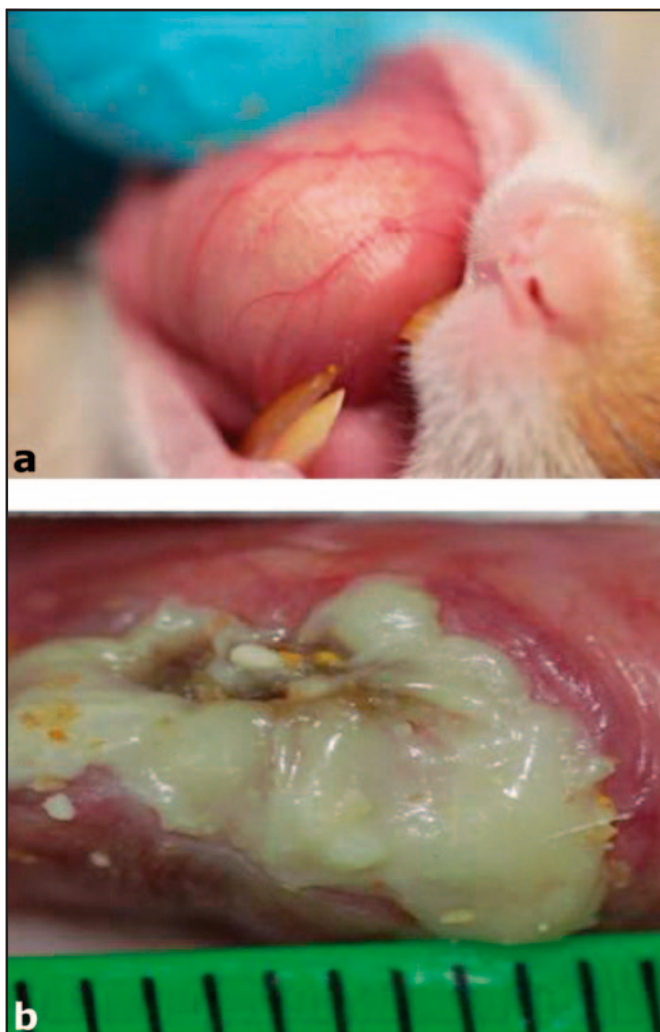


Fig. 2. a) Imagen mucosa oral normal hámster sirio. b) Mucositis oral en hámster sirio.

Los animales son anestesiados con fenobarbital (60 mg/kg) y posteriormente son sometidos a radiación directa sobre la bolsa bucal a razón de 1,32 Gy a 3,32 Gy/minuto. La radiación se genera mediante un potencial de 160 kV (18,75-mA) a una distancia focal de 21 cm y un filtro de 3 mm. La mucositis es clínicamente detectable a partir del sexto día, alcanzando su máximo pico alrededor del día 14 (27,28).

- *Inducción de mucositis oral mediante radioterapia fraccionada:* La mucositis puede ser inducida también en hámsteres mediante la administración en ocho sesiones de radiación con 7,5 Gy, divididas en dos periodos de tratamiento de cuatro días y un periodo intermedio de descanso

entre ellos, de tres días, para una dosis acumulativa total de radiación de 60 Gy (29).

- *Inducción de mucositis oral mediante quimioterapia:* Uno de los quimioterapéuticos más utilizados es el 5-fluorouracilo (5-FU), el cual es inyectado intraperitonealmente en los hámsteres en dos dosis de 60 mg/KG cada una, con un periodo intermedio de descanso entre ellas de dos días (30-32). Algunos autores añaden la inducción de daño mecánico en la mucosa de cavidad oral, observando lesiones que alcanzan su máximo pico en el día 12 después de iniciarse la inducción con el agente quimioterapéutico (30).

El tratamiento de la mucositis oral ha sido enfocado al mejoramiento de la higiene bucal, crioterapia, fototerapia con láser de baja energía, el uso de anestésicos, enjuagues orales sin alcohol, colutorios con alopurinol, entre otros, siendo todos estas terapias paliativas debido a que disminuyen los síntomas, evitan la infecciones y aceleran la cicatrización pero sólo se consigue la resolución definitiva de las lesiones con la suspensión de la quimioterapia o radioterapia. Con el tratamiento de la mucositis oral se persiguen varias metas, las cuales son:

- Liberar de irritación o ulceración cavidades orales, labios y encías.
- Procurar higiene oral.
- Aliviar el dolor asociado con mucositis.
- Evitar déficit nutricional.
- Evitar sobreinfección.
- Facilitar la comunicación verbal a través del uso de medicamentos para el dolor y medidas frecuentes de cuidado oral.

Considerando que la suspensión del tratamiento no es una opción viable para dichos pacientes, se pretende continuar en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el manejo de la mucositis oral como un efecto secundario de estas terapias. La Cochrane realiza una revisión sistemática de trabajos aleatorizados sobre prevención de mucositis encontrado resultados poco satisfactorios en la mayoría de tratamientos. A continuación se hace una revisión de aquellos tratamientos experimentales dirigidos a mitigar y resolver la mucositis oral en uno de los modelos más utilizado de animales en esta enfermedad.

Extractos naturales

Caléndula officinalis

En un estudio realizado en 60 hámsteres machos de 6-8 semanas de edad, con un peso de 80-120 g, a los cuales se les indujo mucositis oral mediante exposición a 5-fluorouracilo (60 mg/kg) y laceración, se observó que el tratamiento tópico diario con extractos de *Calendula Officinalis* en los días 12 a 17 posterior a la inducción de la mucositis, redujo el score clínico de la enfermedad de una forma dependiente de concentración, comparado con animales tratados sólo con el vehículo. Además, se ha encontrado que la caléndula contiene agentes antiinflamatorios y antimicrobianos que aceleran el proceso de recuperación (33).

Chamomilla recutita

Otro de los tratamientos alternativos que se han evaluado para la mucositis oral son los extractos de *Chamomilla recutita*, más conocida como manzanilla. Curra et al. realizaron un estudio con 36 hámsteres hembras de 8 semanas de edad, con un peso de 150 g, a los cuales se les indujo mucositis oral mediante exposición a 5-fluorouracilo (60 mg/kg) y laceración. Los animales recibieron tratamiento tópico dos veces al día con extractos de manzanilla los días 5 a 14 posterior a la inducción de la mucositis. En el análisis semicuantitativo se observó en el día 5 postinducción de la mucositis, un aumento en la expresión de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α en los animales tratados con los extractos de manzanilla, comparado con los animales control. Sin embargo, a partir del día 10 posterior a la inducción de la mucositis se observó una reducción significativa del área marcada para ambas citoquinas en el grupo tratado con extractos de manzanilla, comparado con los animales control o aquellos tratados con corticosteroides. No obstante, no se observó algún patrón diferencial en la distribución de la IL-1 β y TNF- α en el tejido conectivo, presentándose una distribución homogénea con un patrón difuso en toda el área correspondiente a la mucosa bucal evaluada por inmunohistoquímica (31). En otro estudio se emplearon hámsteres hembras de 8 semanas a las cuales se les indujo mucositis con una dosis intrape-

ritoneal inicial de 60 mg/kg y una segunda dosis de 40 mg/kgm, con inducción de lesión en la cavidad oral al tercer día. A partir del quinto día postinducción de la mucositis los animales fueron tratados con chamomile (Ad-Muc®) o con corticoides (dos veces al día). Los resultados demostraron una disminución en el peso y en la severidad de la enfermedad en el grupo tratado con Chamomile, comparado con el grupo no tratado, e incluso se observó una menor severidad comparado con el grupo control tratado con corticoides. Estos resultados concuerdan con un menor score histopatológico en el grupo tratado con Chamomile, comparado con el grupo no tratado y el tratado con corticoides, a partir del día 8 postratamiento (34).

Mediadores solubles endógenos y estimuladores de la respuesta inmune

Otras de las sustancias de importancia terapéutica en la mucositis oral corresponden a moléculas endógenas. Algunas de ellas se describen a continuación.

Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)

El GM-CSF es una citoquina que estimula la generación de células del sistema inmune tales como monocitos y macrófagos, al igual que la proliferación de queratinocitos y la diferenciación de diversos tipos de células, entre ellas los fibroblastos (35,36). Todas estas células están implicadas en los procesos de inflamación aguda y crónica, y han sido relacionadas con el proceso de cicatrización de heridas. Esto sugiere que el GM-CSF podría tener acción terapéutica en procesos de mucositis oral, acelerando la curación de la misma y normalizando la producción de las células de la médula ósea (37).

En un estudio realizado en hámsteres (n= 44) de 6 semanas de edad, con un peso de 100 a 110 g a los cuales se les indujo mucositis oral con 5-fluorouracilo (60 mg/kg) y laceración, se observó que el tratamiento con GM-CFS recombinante humano (rhGM-CFS) aplicado una vez al día sobre la mucosa ulcerada en los días 3 a 8 posterior a la inducción de

la mucositis, redujo la puntuación clínica de la enfermedad de una forma dependiente de concentración, comparado con animales tratados sólo con el vehículo (PBS), lo que concuerda con el análisis cualitativo de las lesiones. Adicional a esto, los grupos tratados mostraron una disminución significativa en la actividad de la mieloperoxidasa (MPO), lo que refleja menor grado de inflamación de los tejidos y las lesiones en comparación con el control. Por su parte, la evaluación de células proliferantes (PCNA positivas) en la mucosa oral demostró que el grupo tratado con rhGM-CSF presentó mayor frecuencia de células PCNA positivas, comparado con el grupo de control, principalmente en el día 5, lo que sugiere que rhGM-CSF induce la proliferación celular durante las primeras etapas de la curación de la mucositis oral (32).

Paralelamente en este mismo estudio la evaluación de citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β disminuyó, mientras que se presentó un aumento en la expresión de TGF- β en el grupo tratado con rhGM-CSF, igualmente durante la fase inicial de la curación de la mucositis. El aumento en esta última citoquina pudiera relacionarse además con una inducción de la reepitelización del tejido, la ulceración y la regeneración de la mucosa oral (38).

En un estudio similar se evaluaron hámsteres sirios machos de siete semanas de edad, a los que se les indujo mucositis oral utilizando dos dosis de 5-FU de 60 mg/kg y daño mecánico; el tratamiento con rhGM-CSF fue administrado en los días 3-14 con dosis de 5 y 20 μ g/ml una vez al día. Los resultados demostraron que la resolución de la ulceración fue más lenta en el grupo control que en el grupo tratado con GM-CSF, en el cual se observó mejoría desde el día 5 y una completa resolución de la enfermedad al día 12, sin observarse un efecto dependiente de la concentración. Ambos grupos tratados con GM-CSF mostraron gran actividad mitótica. Estos resultados concuerdan con el hallazgo de un aumento en la proliferación de fibroblastos, células del tejido conectivo y células basales de la epidermis a partir del quinto día en el grupo tratado con rhGM-CSF, comparado con el grupo control. Igualmente el grupo tratado con rhGM-CSF presentó menores niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-2, TGF- β , IL-1 β y TNF- α en los días 5-9 posteriores al tratamiento (30).

Inhibidores de TNF- α

El papel del TNF- α en la mucositis oral ha sido evidenciado en algunos estudios como el reportado por Lima et al, quienes evaluaron en el modelo de hámster dorado, 96 machos a los que se les indujo mucositis oral utilizando 5-FU en dos dosis intraperitoneales de 60 y 40 mg/kg-día, con posterior laceración de la mucosa oral. El tratamiento con los fármacos pentoxifilina (PTX) y talidomida (TLD), como inhibidores de TNF, indujo una menor presentación de marcadores macroscópicos y microscópicos de mucositis oral, ya que se observó una disminución en la aparición de lesiones entre los días 5 a 12 post-inducción con el 5-FU, comparado con animales control sin tratamiento; observándose únicamente hiperemia moderada y eritema, pero sin presentación de hemorragias, úlceras o abscesos. Adicionalmente, en este estudio se observó una disminución en la expresión de mieloperoxidasa (MPO) en el tejido, al igual que disminución de leucocitosis y neutrofilia en los grupos tratados con PTX y TLD, comparado con el grupo control. Finalmente, el fármaco PTX aumentó la masa corporal, comparado con el grupo tratado con solución salina, aunque TLD no tuvo efecto sobre este parámetro (39).

Todos estos resultados sugieren un papel importante del TNF- α en la fisiopatología de la mucositis oral, específicamente en el modelo de inducción de esta enfermedad en hámsteres con 5-FU.

Lactoferrina y suero de leche

Tanto a la leche como al calostro bovino se les han atribuido una serie de propiedades, dado que contienen factores antibacterianos, algunas citoquinas, factores de crecimiento, factores de sobrevida y mitógenos, tales como IGF-I y II, FGF, PDGF y TGF- β , los cuales en cultivo regulan la sobrevida y la expansión de algunas células como las derivadas de mesodermo (40). En un estudio realizado en hámsteres sirios dorados a los que se les indujo mucositis oral utilizando dos dosis intraperitoneales de 5-FU (90 y 60 mg/kg) y lesión mecánica, se observó que el tratamiento con extracto factor de crecimiento-A (WGFE-A), derivado de suero de leche bovina, tanto en enjuague como en gel, antes y durante la induc-

ción de la mucositis, indujo una reducción del tamaño de las úlceras y una reducción en el tiempo de resolución de la mucositis, comparado con el grupo control. Igualmente, se presentó una menor pérdida de peso en los hámsteres tratados con WGFE-A y se describió una mayor eficiencia del tratamiento administrado en gel, comparado con el enjuague, presentándose una menor área de las lesiones ulcerativas en aquellos tratados con el primer vehículo (41).

La lactoferrina es una proteína que se encuentra presente en la leche bovina, por lo cual comparte con esta algunas de las propiedades previamente descritas. En un estudio realizado en 14 hámsteres sirios dorados a los que se les indujo mucositis oral utilizando dos dosis intraperitoneales de 5-FU (90 y 60 mg/kg) y lesión mecánica, se observó que la administración de lactoferrina conjunta con el agente quimioterapéutico, indujo, contrario a lo esperado, un incremento en el score clínico, en el área de la lesión y en la severidad de las mismas, comparado con el grupo control tratado con albúmina de suero bovino y no se presentaron diferencias en cuanto al peso entre ambos grupos. De igual manera, el tratamiento con lactoferrina indujo una recuperación de la mucositis más tardía que la evidenciada en el grupo control (42), sugiriendo un papel contradictorio de dicha molécula como un posible tratamiento en esta enfermedad.

Glutamina

Otro factor que ha sido evaluado como posible tratamiento en la mucositis oral es la glutamina, la cual es un aminoácido no esencial que está implicado en la recuperación del tejido dañado. Además, se ha reportado que está implicada en la reparación de la mucosa en lesiones inducidas por radioterapia en el tratamiento del cáncer, ya que altera la respuesta inflamatoria, previniendo el efecto citotóxico sobre el tejido. En un estudio realizado en 60 hámsteres sirios dorados adultos a los que se les indujo mucositis oral con dos dosis intraperitoneales de 5-FU (60 y 40 mg/Kg) y daño mecánico, se observó una disminución en los niveles séricos de glutamina y en los niveles de las reservas de glutatión en el tejido (mucosas yugales), comparado con el grupo tratado con solución salina. Por su parte, el tratamiento por vía

oral con glutamina o L-alanil-glutamina 1 hora antes de la administración del 5-FU, indujo una reducción en las alteraciones inflamatorias tales como eritema, hemorragia, úlceras y abscesos, además de restaurar los niveles séricos de glutamina y las reservas de glutatión en el tejido, en el grupo tratado con glutamina o L-alanil-glutamina, con respecto al grupo control; esto, principalmente sobre el día 14 postinducción de la mucositis, aunque no se observó una reducción importante en los niveles de MPO (43).

Actualmente no existe ningún producto aprobado que haya demostrado ser eficaz de manera contundente en la prevención y/o reducción de la severidad de la mucositis oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia.

Dado que la fuerza de las pruebas resultó variable, creemos la necesidad de seguir investigando en busca de nuevas medidas a través de ensayos clínicos de asignación aleatoria bien diseñados que analicen además de nuevos tratamientos para la mucositis, nuevas maneras de controlar el dolor cuando ésta no sea posible prevenirla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stokman MA, Spijkervet FKL, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EGE, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2003;88: 1012-6.
2. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:562-68.
3. Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, Irigoyen A, Hitt R, Gil-Arnaiz I, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010; 102:1687-91.
4. Garden AS. Mucositis: current management and investigations. *Seminars in Radiation Oncology* 2003; 13:267-73.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base

- No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
6. Garg MB, Lincz LF, Adler K, Scorgie FE, Ackland SP, Sakoff JA. Predicting 5-fluorouracil toxicity in colorectal cancer patients from peripheral blood cell telomere length: a multivariate analysis. *British J Cancer* 2012;107:1525-33.
 7. Wiseman M. The treatment of oral problems in the palliative patient. *JCDA* 2006;72:453-8.
 8. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Supl):1995-2025.
 9. Tanideh N, Tavakoli P, Saghiri MA, Garcia-Godoy F, Amanat D, Tadbir AA, et al. Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical *Calendula officinalis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:332-8.
 10. Vilela-Goulart Md, Teixeira RT, Rangel DC, Niccoli-Filho W, Gomes MF. Homogenous amniotic membrane as a biological dressing for oral mucositis in rats: Histomorphometric analysis. *Arch Oral Biol* 2008;53:1163-71
 11. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu I. Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy. *J Natl Med Assoc* 2005;97(8):1161-4.
 12. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis *Dent Clin North Am* 2014;58:341-9.
 13. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:123-9.
 14. Viet CT, Corby PM, Akinwande A, Schmidt BL. Review of preclinical studies on treatment of mucositis and associated pain. *J Dent Res* 2014;93:868-75.
 15. Panghal M, Kaushal V, Kadayam S, Yadav JP. Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. *BMC Oral Health* 2012;12-22.
 16. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kochar WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncology* 1998; 34:484-90.
 17. Sunavala-Dossabhoy G, Abreo F, Timiri Shanmugam P, Caldito G. Histopathologic grading of oral mucositis. *Oral Dis* 2015;355-60.
 18. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization; Geneva Albany, N.Y: p45 (WHO offset publication no. 48. 1979).
 19. Stubbe CE, Valero M. Complementary strategies for the management of radiation therapy side effects. *J Adv Pract Oncol* 2013;4:219-31.
 20. Sonis ST Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:11-5.
 21. Venkatesh GH, Manjunath VB, Mumbreakar KD, Negi H, Fernandes DJ, et al. Polymorphisms in Radio-Responsive Genes and Its Association with Acute Toxicity among Head and Neck Cancer Patients. *PLoS One* 2014;9.
 22. Shin YS, Shin HA, Kang SU, Kim JH, Oh Y-T, et al. Effect of Epicatechin against Radiation Induced Oral Mucositis: In Vitro and In Vivo Study. *PLoS One* 2013;8.
 23. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Serum levels of NF-kB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer Biol Ther* 2008;7:1139-45.
 24. Chang CT, Ho TY, Lin H, Liang JA, Huang HC, Li CC, et al. 5-Fluorouracil Induced Intestinal Mucositis via Nuclear Factor-kB Activation by Transcriptomic Analysis and In Vivo Bioluminescence Imaging. *PLoS One*. 2012;7.
 25. Stehlik C, de Martin R, Kumabashiri I, Schmid JA, Lipp J. Nuclear factor (NF)-kappaB regulated X-chromosome-linked iap gene expression protects endothelial cells from tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *J Exp Med* 1998;(6)188:211-6.
 26. Haimovitz Friedman A, Kan CC, Ehleiter D, Persaud RS, McLoughlin M, et al. Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. *J Exp Med* 1994;180:525-35.
 27. Ullio C, Casas J, Brunk UT, Sala G, Fabriàs G, Ghidoni R, et al. Sphingosine mediates TNF- α induced lysosomal membrane permeabilization and ensuing programmed cell death in hepatoma cells. *J Lipid Res* 2012;53:1134-43.
 28. Taihao Quan, Zhaoping Qin, Wei Xia, Yuan Shao, et al. Matrixdegrading Metalloproteinases in Photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2009;14:20-4.
 29. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids* 2011;41:271-90.
 30. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology* 2011;216:753-62.
 31. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* 2005;31:674-86.

32. Bowen JM, Gibson RJ, Keefe DM. Animal Models of Mucositis: Implications for Therapy. *J Support Oncol* 2011;9:161-8.
33. Yoshino F, Yoshida A, Nakajima A, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Lee MC. Alteration of the redox state with reactive oxygen species for 5-Fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *PLoS One* 2013;20;8.
34. Alvarez E, Fey EG, Valax P, Yim Z, Peterson JD, Mesri M, et al. Preclinical Characterization of CG53135 (FGF-20) in Radiation and Concomitant Chemotherapy/Radiation-induced Oral Mucositis. *Clin Cancer Res* 2003;15;9:3454-61.
35. Murray LA, Kramer MS, Hesson DP, Watkins BA, Fey EG, Argentieri RL, et al. Serum amyloid P ameliorates radiation-induced oral mucositis and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;5:11.
36. Watkins B, Pouliot K, Fey E, Tuthill C, Sonis S. Attenuation of radiation- and chemoradiation-induced mucositis using gamma-D-glutamyl-L-tryptophan (SCV-07). *Oral Diseases* 2010;16:655-60.
37. Cho SA, Park JH, Seok SH, Juhn JH, Kim SJ, Ji HJ, et al. Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on 5-FU-induced ulcerative mucositis in hamster buccal pouches. *Exp Toxicol Pathol* 2006;57:321-8.
38. Curra M, Martins MA, Lauxen IS, Pellicioli AC, Sant'Ana Filho M, Pavesi VC, et al. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:293-9.
39. Won JH, Ji JE, Ahn KH, Kim SK, Choi JM, Ha HC, et al. Effect of rice cell-derived human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on 5-fluorouracil-induced mucositis in hamsters. *Biol Pharm Bull* 2013;36:425-31.
40. Muley BP, Khadabadi SS, Banarase NB. Phytochemical constituents and pharmacological activities of *caléndula officinalis* Linn (asteraceae): a review. *Trop J Pharm Res* 2009;8:455-65.
41. Pavesi VC, Lopez TC, Martins MA, Sant'Ana Filho M, Bussadori SK, Fernandes KP, et al. Healing action of topical chamomile on 5-fluorouracil induced oral mucositis in hamster. *Support Care Cancer* 2011;19:639-46.
42. Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:245-57.
43. Ploeger DT, Hoesper NA, Schipper M, Koerts JA, de Rond S, Bank RA. Cell plasticity in wound healing: paracrine factors of M1/ M2 polarized macrophages influence the phenotypical state of dermal fibroblasts. *Cell Commun Signal* 2013;11:29.
44. Masucci G. New clinical applications of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Med Oncol* 1996;13:149-54.
45. Raber-Durlacher JE, von Bültzingslöwen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:343-55.
46. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcão BA, Augusto RF, et al. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci* 2005;113:210-7.
47. Belford DA, Rogers ML, Francis GL, Payne C, Ballard FJ, Goddard C. Platelet-derived growth factor, insulin-like growth factors, fibroblast growth factors and transforming growth factor beta do not account for the cell growth activity present in bovine milk. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1995;31:752-60.
48. Clarke J, Butler R, Howarth G, Read L, Register G. Exposure of oral mucosa to bioactive milk factors reduces severity of chemotherapy-induced mucositis in the hamster. *Oral Oncol* 2002;38:478-85.
49. Clarke J, Edwards B, Srpek L, Register G. Evaluation of bovine lactoferrin as a topical therapy for chemotherapy-induced mucositis in the golden Syrian hamster. *Oral Oncol* 1999;35:197-202.
50. Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *J Lab Clin Med* 1996;127:223-8.
51. Leitão RF, Ribeiro RA, Lira AM, Silva LR, Bellaguarda EA, Macedo FD, et al. Glutamine and alanyl-glutamine accelerate the recovery from 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:215-22.

CORRESPONDENCIA

Francisco José Gómez García
 Facultad de Medicina
 Campus Espinardo s/n
 30100 Espinardo, Murcia

Correo electrónico: fgomez@um.es