

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TÍTULO:

**“POSIBLES EFECTOS PROFILÁCTICOS DEL TÉ
VERDE EN MUCOSITIS POR TRATAMIENTO
QUIMIOTERÁPICO”**

ASIGNATURA DE PATOLOGIA Y CLINICA
ESTOMATOLOGICA DE LA F.O.U.N.L.P.

AUTOR

Hilda Liliana Barilaro

DIRECTOR DE TESIS

Prof. Dra. Judith Ethel Baudo

AÑO 2013

AGRADECIMIENTOS

◆ A mi familia:

Ricardo, María José, María Agustina y María Victoria

◆ A la Prof. Dra. Stella Maris Iriquín.

◆ A la Dra. Hebe Fasce.

◆ A Silvina Acasteli.

◆ A la Prof. Dra. Judith Ethel Baudo

ÍNDICE

| | |
|---|----------------|
| Resumen | Pág. 1 |
| Introducción | Págs. 2 - 3 |
| Objetivo general y específicos | Pág. 4 |
| Marco teórico | Págs. 5 – 57 |
| <i>Mucositis</i> | Pág. 6 |
| <i>Epidemiología</i> | Pág. 7 |
| <i>Etiopatogenia</i> | Pág. 8 |
| <i>Características clínicas</i> | Pág. 8 |
| <i>Fisiopatología</i> | Pág. 9 |
| <i>Técnicas de diagnóstico</i> | Pág. 15 |
| <i>Quimioterapia del cáncer</i> | Pág. 23 |
| <i>Estado actual de las terapias para mucositis</i> | Pág. 33 |
| <i>Té verde</i> | Pág. 46 |
| Material y Método | Págs. 58 - 79 |
| Resultados | Págs. 80 - 87 |
| Discusión | Págs. 88 - 91 |
| Conclusiones | Págs. 92 - 94 |
| Bibliografía | Págs. 95 – 103 |



RESUMEN

La mucositis oral es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento oncológico. Puede causar la interrupción del tratamiento, afectar la calidad de vida e incluso el fracaso de la terapia. El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad clínica del té verde en la prevención y/o tratamiento de la mucositis en pacientes con cáncer bajo tratamiento quimioterápico. Se realizó un estudio transversal en pacientes que concurrieron para recibir quimioterapia al Servicio de Oncología del Hospital "Alejandro Korn". La muestra estuvo representada por 100 pacientes a los que se les realizó, antes del tratamiento oncológico, una terapia básica profiláctica por medio del Índice de O'Leary y enseñanza de cepillado. Se dividió la muestra en 2 grupos de 50 pacientes cada uno, grupo A: se les indicó colutorios de té verde y grupo B: de control. En el grupo A se observó que 84% (42/50) presentaron mucositis siendo el grado más frecuente el G1a. En el grupo B se observó que 26% (13/50) presentaron mucositis siendo el grado más frecuente el G1a. Los resultados permitirían establecer que, para la muestra estudiada, el colutorio de té verde disminuiría la prevalencia y el grado de las mucositis provocadas por quimioterapia.



INTRODUCCION

El objeto de este trabajo es estudiar los posibles efectos profilácticos del té verde indicado en forma de colutorio en cuadros de mucositis oral en pacientes bajo la acción de drogas citotóxicas empleadas en los tratamientos oncológicos.

Particularmente el interés de la elección de este tema surge y se sustenta por un lado en la labor docente que realizo desde hace más de 20 años en la asignatura de Patología y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de La Plata y, por otro, con la intención de ampliar los conocimientos adquiridos, en la investigación aplicada en el Servicio de Oncología del Hospital Interzonal de Enfermos Neuropsiquiátricos de Agudos Crónicos Alejandro Korn (HIEN)

Actualmente el tratamiento del cáncer se sigue basando en la administración de quimio y radioterapia, asociado o no a cirugía. Este tratamiento conlleva una serie de efectos secundarios, tanto locales como sistémicos, especialmente graves por su elevada prevalencia. (1)

Entre ellos, el compromiso de la cavidad bucal en forma de mucositis es uno de los más frecuentes y uno de los que causa mayor malestar al paciente, ya que conduce a una ulceración y rotura de la integridad de las mucosas y puede afectar al tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, afectando su calidad de vida. La mucositis oral cursa con dolor y úlceras que limitan las funciones bucales básicas y además puede ser la puerta de entrada de infecciones oportunistas, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad del paciente oncológico. (1) (2)

Por lo tanto, la presencia de mucositis puede tener como consecuencia la interrupción del tratamiento, una limitación de la dosis o el fracaso del mismo, la afectación de la calidad de vida del paciente, así como también un incremento de los gastos terapéuticos y de la estancia hospitalaria.

Debido a sus componentes, el té verde tiene propiedades inmunológicas, antioxidantes, protege el epitelio y refuerza el endotelio. Teniendo en cuenta



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

estas características podría utilizarse en forma preventiva como colutorio en aquellos pacientes que reciben tratamiento quimioterápico. De esta afirmación se desprenden interrogantes que se constituyen como eje para este trabajo.



OBJETIVO GENERAL

Determinar, mediante el uso de registros cuantificables, la efectividad clínica del té verde en la prevención y/o tratamiento de la mucositis en pacientes con cáncer bajo tratamiento quimioterápico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Realizar un estudio transversal de las mucositis en el Servicio de Oncología del Hospital Interzonal de Enfermos Neuropsiquiátricos de Agudos y Crónicos Alejandro Korn
- ❖ Prevenir las mucositis de los enfermos oncológicos a través del té verde.
- ❖ Estudiar las características de la mucosa, en pacientes con tratamiento oncológico por neoplasias, exceptuando los de cabeza y cuello.
- ❖ Analizar las propiedades del té verde.
- ❖ Relacionar las propiedades del té verde con las modificaciones de la mucosa por tratamientos oncológicos.
- ❖ Establecer diferencias entre los distintos protocolos de tratamiento quimioterápico.
- ❖ Análisis estadístico.
- ❖ Sacar conclusiones válidas.



MARCO TEÓRICO

El tratamiento intensivo de una enfermedad maligna puede producir efectos tóxicos inevitables en las células normales. Estos efectos tóxicos relacionados con el tratamiento inciden principalmente en la mucosa que reviste el sistema gastrointestinal, como la mucosa oral, a causa de su tasa rápida de renovación celular. La cavidad oral es susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia oncológica y de la radiación ionizante. (1) (2) (3) (4)

Como ha sido mencionado, hasta la actualidad, para tratar las neoplasias malignas no existen otros tratamientos oncológicos que no sean la quimioterapia, radioterapia y/o cirugía.

A pesar de los esfuerzos para prevenir la aparición de complicaciones, los agentes antineoplásicos, como muchas otras drogas potentes que poseen una selectividad moderada, pueden causar una toxicidad grave.

Los primeros fármacos antineoplásicos surgieron a partir de la Segunda Guerra Mundial cuando se observó que el gas mostaza provocaba hipoplasia medular y de los ganglios linfáticos. (5) Una droga que continúa teniendo un lugar importante en terapéutica. Desde entonces una gran variedad de compuestos han sido investigados en animales de experimentación y unos pocos han probado ser suficientemente útiles para el tratamiento de neoplasias humanas con niveles aceptables de toxicidad.

Muchos de los agentes citotóxicos más potentes actúan en fases específicas del ciclo celular y en consecuencia tienen actividad sólo contra células que están en proceso de división. La limitación de esta terapia es su escasa especificidad, lo que resulta en la alteración de tejidos normales, especialmente los que proliferan rápidamente como el epitelio de todo el tracto digestivo, la médula, la piel y los folículos pilosos. Estos tejidos pueden ser dañados por alguna de estas drogas, causando efectos secundarios como las alteraciones gastrointestinales, mucositis, depresión medular, alopecia, entre otros. En la boca aparece a los 4-7 días de la administración de los citostáticos un eritema algo doloroso, que por el traumatismo que representa el paso del alimento se lacera y aparecen úlceras



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

que duran hasta 14-21 días. Son muy dolorosas y pueden impedir la ingestión de alimentos. La aparición y la gravedad de las complicaciones orales por quimioterapia siguen un curso similar al estado de los leucocitos del paciente. (5) (6) (7)

MUCOSITIS

El término mucositis oral ha sido utilizado desde 1980 para describir la inflamación de la mucosa oral inducida por quimioterapia y radioterapia, que representa una entidad distinta a aquellas lesiones orales causadas por otras vías patogénicas, que pueden denominarse estomatitis. (8) (9)

Se considera a la mucositis oral como uno de los efectos adversos más debilitantes de los tratamientos antineoplásicos donde el dolor adquiere un papel fundamental y el deterioro mucoso comienza desde el primer día de administración sin evidencia clínica. (10)

La mucositis es la reacción inflamatoria que tiene lugar en el epitelio de todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, 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. (11) En la cavidad oral, con la presencia de mucositis, se ven reflejados, los cambios que ocurren en todo el recubrimiento mucoso. (6)

Debemos destacar, que el paladar blando, la mucosa yugal, los labios y el piso de boca, son más vulnerables al daño tóxico directo por ser áreas de mucosa no queratinizada, si se compara con las encías, superficie dorsal de lengua y paladar duro. (13)

Las lesiones tienden a reaparecer en la misma localización en cada episodio de mucositis. Usualmente desaparecen sin dejar cicatrices, ya que se trata de un proceso autolimitante, comenzando su remisión luego de entre dos y cuatro semanas del cese de cada ciclo de quimioterapia citotóxica. Por otra parte, la boca alberga muchas bacterias que pueden facilitar el acceso a los microorganismos infecciosos los cuales pueden agravar el cuadro secundariamente. (13)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Teniendo en cuenta que el dolor y las incapacidades funcionales son potencialmente importantes por sus implicancias clínicas y de investigación, la cuantificación de estas variables puede presentar un reto importante.

Epidemiología

Tras la administración de quimioterapia oncológica, la prevalencia oscila entre el 30 al 70% y se puede incrementar hasta un 90% en los casos de trasplante de médula ósea. (13) (10)

Otros autores como López Castaño y otros (8) señalan una incidencia del 40 al 90%, con mayor proporción en pacientes jóvenes y en mujeres. En general, los pacientes de menor edad, parecen tener un riesgo aumentado a las complicaciones orales que los enfermos mayores. Mientras que el 90% de los pacientes con edades comprendidas entre 1 y 20 años son más susceptibles a los problemas orales tras la administración de quimioterapia, sólo el 18% de los pacientes superior a los 60 años son susceptibles. Cabe destacar, que esto se debe en parte, a la elevada incidencia de enfermedades hematológicas en pacientes jóvenes. Sin embargo, cuando la incidencia de mucositis se analiza en pacientes portadores de las mismas enfermedades y sometidos al mismo régimen de quimioterapia, persiste la diferencia. Los autores sostienen que en el paciente joven se encuentra un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio, contrastando con el hecho de que el recambio celular está disminuido en los pacientes de edad avanzada (15) (16) (17)

La mucositis oral se presenta tanto en pacientes sometidos a quimioterapia como a radioterapia, siendo más frecuente en los que padecen tumores hematológicos que tumores sólidos. Esto es debido a la severidad y la duración de la mielosupresión, es 2 a 3 veces mayor en pacientes con hemopatías y en los que son sometidos a trasplantes de médula ósea.

La severidad del cuadro es mayor cuando se realiza tratamiento simultáneo con quimioterapia y radioterapia. Hasta un 40% de los pacientes tratados con quimioterapia convencional, y más de un 70% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, presentan complicaciones orales. Un 18 a 20% de los pacientes presentan mucositis en el primer ciclo de quimioterapia. (14) (18)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Etiopatogenia

Las complicaciones orales del tratamiento oncológico son el resultado de interacciones complejas entre factores múltiples. Los factores contribuyentes más sobresalientes son la lesión letal y subletal de los tejidos orales, alteración del sistema inmunitario, de otros sistemas de protección, y la interferencia con el proceso normal de cicatrización.

La patogenia de la mucositis oral, entonces, pueden atribuirse tanto a la estomatotoxicidad directa como a la indirecta. (19) (20)

Este riesgo es el resultado de una multitud de factores, entre ellos las tasas altas de renovación celular del revestimiento mucoso, microflora diversa compleja, y trauma en los tejidos orales durante la función oral normal. Aunque debemos comentar que los cambios en la estructuras del tejido blando de la cavidad oral presuntamente reflejan los cambios que ocurren en todo el sistema gastrointestinal. (13) (18) (19)

Los efectos tóxicos directos comienzan por la lesión primaria en los tejidos orales. La mucosa oral esta sometida a un proceso de recambio rápido del epitelio que induce apoptosis; este proceso se realiza a lo largo de un ciclo de 7 a 14 días. La quimioterapia puede dar lugar a una disminución de la velocidad de recambio del epitelio basal y una posterior atrofia de la mucosa.

Los efectos tóxicos indirectos afectan secundariamente la cavidad oral, como la mielosupresión, la pérdida de células inmunitarias localizadas en los tejidos y la pérdida de constituyentes protectores salivales, que resultan de la liberación de mediadores de la inflamación, y la neutropenia inducida por la terapia con la subsiguiente aparición de infecciones bacterianas fúngicas y virales. (18) (21) (22)

Desde el inicio de la quimioterapia, el factor limitante ha sido su toxicidad, que inevitablemente alteran la integridad de la mucosa, la flora microbiana, la cantidad y composición salival. (23)

Características clínicas

Los signos y síntomas más tempranos de la mucositis oral incluyen eritema y edema, sensación de quemadura o quemazón con aumento de la sensibilidad a los alimentos calientes o picantes. Esas áreas eritematosas progresan a parches



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

blanquecinos descamativos, con exudado fibrinoso que darán lugar a las pseudomembranas que cubrirán las posteriores úlceras dolorosas.

El período crítico de manifestación se encuentra entre 10 y 14 días de iniciado el tratamiento; revirtiéndose, por lo general, en un lapso de 2 o 4 semanas, en ausencia de infección, por ser un proceso autolimitante.

El eritema se presenta en forma generalizada sobre la mucosa, seguida de ulceraciones que van a dificultar la alimentación por vía oral. ^{(24) (25)} En un grado más avanzado estas ulceraciones se van extendiendo y llegan a permitir sólo la alimentación blanda o líquida. Un aumento mayor de las lesiones a un grado máximo impedirá la alimentación por vía oral, debiendo recurrir a otros métodos.

^{(26) (27)}

Si bien cualquier zona puede ser afectada, las áreas de la mucosa no queratinizadas del paladar blando, las mejillas, los labios, la superficie ventral de la lengua y el piso de boca, son particularmente más susceptibles al daño tóxico directo por la terapia oncológica, si se comparan con las encías, la superficie dorsal de la lengua y el paladar duro. Las lesiones tienden a aparecer en la misma localización en cada episodio de mucositis y desaparecer sin dejar cicatrices.

El malestar, y el dolor asociados con mucositis puede alterar el consumo oral de líquidos y sólidos, dando lugar a una anorexia, caquexia, deshidratación, y malnutrición. ⁽²⁸⁾ Semejantes complicaciones pueden llevar sucesivamente a hospitalizaciones costosas, debido a la necesidad de administración de nutrición parenteral y reposición de líquidos y narcóticos para el control del dolor. Esta situación, altera la calidad de vida del paciente, limita sus funciones básicas normales como hablar, deglutir o alimentarse; y consecuentemente, puede requerir la interrupción del tratamiento, o en su defecto la reducción de la dosis de quimioterapéutica. ^{(5) (8) (12) (14) (22) (28)}

Fisiopatología

El modelo actual de la mucositis oral implica una trayectoria compleja de cambios moleculares, celulares y tisulares. Hay pruebas crecientes de que esas lesiones están regidas genéticamente, caracterizadas en parte por regulación ascendente del factor nuclear K β y citocinas inflamatorias (como factor de necrosis



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

tumoral α) e interleuquina 1 además de la lesión de células basales del epitelio.

(6) (14) (29)

En este proceso biológico y complejo de la mucositis oral, se describen cuatro fases, cada fase interdependiente a consecuencia del efecto de la quimioterapia o de la radioterapia en el epitelio y de la acción de citoquinas, así como del estado del sistema inmune del paciente y su flora bacteriana oral. (10) (18) (21)

- 1- Fase inflamatoria o vascular:** el daño tisular en el epitelio y en el tejido conectivo adyacente de la mucosa oral, que se genera después de la administración de quimioterapia o radioterapia, desencadena la liberación de radicales libres y algunas citoquinas como factor de necrosis tumoral α , interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). Estos mediadores inflamatorios pueden causar daño directo o a través del aumento de la permeabilidad vascular, lo que permite la acumulación de medicamentos citotóxicos; se evidencia por dolor con o sin eritema en la mucosa.
- 2- Fase epitelial:** se presenta reducción en la renovación epitelial, con atrofia y ulceración. Ocurre 4 o 5 días después del tratamiento citotóxico; es mediado por el efecto proapoptótico y/o citotóxico de la radio y la quimioterapia en la división de las células del epitelio basal oral. La atrofia y la ulceración se producen más por la producción de citoquinas que por el trauma directo. El grado de daño tisular en esta fase está directamente relacionado con la tasa proliferativa del epitelio oral. (10)
- 3- Fase ulcerativa y bacteriológica:** es más compleja y sintomática, ocurre generalmente una semana después de la iniciación del tratamiento antineoplásico. La pérdida del epitelio y el exudado fibrinoso, da lugar a la formación de pseudomembranas y úlceras. En esta fase la colonización microbiana de la superficie dañada de la mucosa por organismos Gram negativos y hongos, puede exacerbarse por la coincidencia del período máximo de neutropenia del paciente. Adicionalmente, la liberación de metabolitos bacterianos y endotoxinas, aumenta la liberación de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral α , la IL-1 y el óxido nítrico, el cual produce vasodilatación. El factor de necrosis tumoral (FNT), es un tipo de citoquina que estimula la respuesta inmunitaria y



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

puede provocar necrosis y muerte celular, y en el caso de FNT α es producida por macrófagos y actúa sobre células tumorales e inflamatorias.

- 4- Fase de curación:** su duración usualmente es de 12 a 16 días. Depende de la tasa de proliferación epitelial, la recuperación hematopoyética, el restablecimiento de la flora microbiana local y la ausencia de factores que pueden interferir con la curación, como infecciones e irritación mecánica.

Las **alteraciones orales** más comunes observadas luego de la oncoterapia son la infección por mucositis, la disfunción de las glándulas salivales, disfunción del sentido del gusto y el dolor. Estas complicaciones pueden a su vez, producir otras secundarias como la deshidratación, disgeusia y malnutrición. (10) (21) (30)

Un tema preponderante es la xerostomía, la saliva es el demulcente natural de la boca y proporciona protección y lubricación para que otras importantes funciones, como la fonación, la masticación y la deglución, puedan llevarse normalmente a cabo. (31) De lo expuesto anteriormente, se desprende que la xerostomía, jugaría un papel importante constituyendo un efecto colateral frecuente de algunos fármacos que afectarían el parénquima glandular, acelerando la aparición de mucositis. Normalmente es transitoria y reversible, y suele ir precedida de una sensación de gusto metálico y una disgeusia posterior. Esta alteración del gusto sería producto de neurotoxicidad directa de algunos quimioterápicos sobre las células gustativas. (21) (25) (26) Algunos pacientes además manifestarían glosodinia, producto de la desmielinización de las fibras nerviosas. (5) (26)

Se ha observado una alteración de los constituyentes de la saliva, la cual se haría más viscosa, con un aumento en los niveles de peroxidada y amilasa, una disminución del volumen total de IgA e IgG secretadas y la presencia del propio quimioterápico, factores asociados a la aparición de mucositis, según estudios realizados al respecto. (5) (26) (30)

Se manifestarían otros fenómenos de neurotoxicidad, como dolor dental de instalación brusca, generalmente en la región molar de la mandíbula en ausencia de patología odontológica, y que desaparecen una vez finalizado el tratamiento. (21) (26)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Como resultado del intenso dolor, los pacientes oncológicos, presentarían alteraciones en la dieta que agravarían el cuadro. (21) (26)

Estos pacientes son susceptibles de contraer infecciones debido a que sufren alteraciones en los mecanismos de defensa, ya sea por la enfermedad de base misma o por los agentes antineoplásicos utilizados. Es así que las infecciones representan la principal causa de morbilidad en esta población. (16) (21) (26)

Los pacientes que padecen cáncer y presentan neutropenia y fiebre constituyen el grupo de mayor riesgo y urgencia infectológica, ya que las infecciones pueden no revelar signos clínicos y ser de evolución rápida y fulminante. Se considera que por debajo de 500 granulocitos/mm³ es prácticamente segura la infección. Es muy importante valorar la función mieloide pues, aún en casos con menos de 500 leucocitos, los tejidos parecen normales al estar disminuidos los fenómenos inflamatorios de respuesta a los microorganismos. (13) (21) (26)

En su mayoría, las infecciones orales son de origen bacteriano, a pesar de que las infecciones fúngicas y víricas son relativamente frecuentes. La intensidad y duración del estado de granulocitopenia suelen determinar la incidencia y gravedad de las infecciones. (16) (21) (30)

La mayoría de las infecciones son producidas por flora normal; durante la fase de mielosupresión la flora de la boca experimenta un cambio, pasando a estar constituida básicamente por gérmenes Gram negativos (entre los organismos frecuentemente aislados se encuentran *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*). (16) (21) (31)

El 90% de las infecciones fúngicas son por *Cándida albicans*, la presencia de otros tipos de hongos es menos casual, aunque se han descrito infecciones por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus*. (21)

Las infecciones orales por *Cándida* son comunes en los pacientes que tienen alterado el flujo salival. Los signos clínicos suelen confundirse con los de la mucositis. Sin embargo es fácil y surge como consecuencia del cambio de la *Cándida* saprófita a la patógena, al alterarse la humedad del medio bucal, el calor y el pH. Se manifiesta en cualquiera de las formas clínicas habituales en la cavidad oral: pseudomembranosa, eritematosa aguda o crónica, hiperplásica y queilitis angular. En los pacientes portadores de placas protéticas pueden



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

desarrollarla debajo de éstas. El hecho de mayor trascendencia clínica sería el potencial de diseminación hacia el esófago y los pulmones. (10) (16) (21) (31)

Las infecciones víricas más frecuentes de la cavidad oral en fase de mielosupresión, son causadas por la reactivación de la familia del herpes virus como el Virus Herpes Simple 1 y el de Varicela Zoster; aunque el herpes simple puede dar lugar a la infección primaria en pacientes que no habrían tenido previamente ningún contacto con el virus. (10) (16) (21) (31)

La alteración de la hemostasia es un fenómeno relativamente común en algunas enfermedades neoplásicas, sobre todo las que afectan al tejido linfohematopoyético. La posibilidad de una hemorragia en cavidad bucal estaría en función de la plaquetopenia ocasionada tanto por la enfermedad como por la mielosupresión debida a la quimioterapia. (5) (21) (26) Clínicamente pueden manifestarse como petequias, equimosis, hematomas o hemorragias difusas. Se puede producir hemorragia en cualquier zona de la cavidad oral, pero generalmente se debe a un traumatismo por más leve que sea o a enfermedad periodontal previa. La hemorragia gingival espontánea es infrecuente con recuentos plaquetarios por encima de 20000/mm³. Hay autores que sostienen que con una cifra de recuento plaquetario por debajo de 40000/mm³ existe sangrado en pacientes con leucemia tratados con quimioterapia. (21)

Se ha observado que la quimioterapia tiene efecto sobre los dientes que están en formación. (21) Otros estudios han resaltado que existiría hipodoncia, y en algunos casos la medicación provocaría morfología atípica de las raíces dentarias de modo que si el niño es menor de 5 años se verían afectadas las raíces de los premolares superiores e inferiores, mientras que si el niño es mayor de 5 años se podrían ver afectadas las raíces de los caninos, premolares y molares superiores e inferiores.

En un orden general podemos agregar que desde el comienzo de la administración de la quimioterapia el paciente refiere náuseas, vómitos, diarrea y pérdida del cabello, dependiendo del fármaco que se aplique.

Debemos resaltar esencialmente el uso de un enfoque multidisciplinario para el tratamiento oral del paciente. El enfoque multidisciplinario se hace necesario ya que la complejidad médica de estos pacientes afecta la planificación del



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

tratamiento dental, su priorización y el momento oportuno para el cuidado de la cavidad oral. ⁽¹³⁾ Por lo tanto, la conformación de un equipo oncológico multidisciplinario que incluya oncólogos, enfermería oncológica, odontólogos generales y especializados, al igual que higienistas dentales, trabajadores sociales, nutricionistas y otros profesionales de la salud pertinentes, pueden lograr resultados terapéuticos y preventivos más eficaces. ⁽¹³⁾

Se han identificado algunos **factores predisponentes relacionados con el huésped** que pueden aumentar el riesgo de sufrir mucositis:

- Edad: en personas muy jóvenes el riesgo se incrementa por el aumento en la tasa de curación.
- Género: tendencia al incremento del riesgo en mujeres.
- Salud oral e higiene oral: una cavidad oral limpia y en buen estado disminuye el riesgo de problemas relacionados con la mucositis. Es fundamental mantener la higiene oral, libre de placa y por ende de inflamación en la mucosa. Controles continuos de cepillado y control de placa bacteriana. ⁽²⁾ ⁽¹⁰⁾
- Función secretora salivar: la xerostomía aumenta el riesgo de la mucositis debido a la disminución de saliva y la capacidad de su efecto buffer, además al aumento de la viscosidad y acidez, y la disminución de los niveles de inmunoglobulina A, lo que favorece el crecimiento de flora patógena y el desarrollo de caries.
- Factores genéticos: algunos individuos exhiben resistencia al desarrollo de mucositis.
- Índice de masa corporal: individuos con pobre estado nutricional presentan mayor incidencia de mucositis y retraso en la curación.
- Función renal: niveles elevados de creatinina pueden aumentar la toxicidad en la mucosa.
- Tabaquismo: afecta la microcirculación y retrasa la curación.
- Tratamiento antineoplásico previo: el antecedente de mucositis secundaria a tratamientos antineoplásicos aumenta el riesgo de sufrir nuevos episodios.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- Defectos de ciertas enzimas metabólicas y mecanismos de reparación del ADN, deficiencias de ácido fólico y vitamina B, retraso en la eliminación de agentes antineoplásicos debido a falla renal o hepática, efusiones pleurales o peritoneales, o la administración de antídotos. (10) (12) (20) (26)
- Desarrollo previo de enfermedades generales como la diabetes, enfermedades autoinmunes, y trasplante de órganos en general, que hacen propicio el medio para el desarrollo de mucositis.

Se han descrito **factores predisponentes** para la mucositis relacionadas con **el tipo de tumor y con el agente quimioterápico empleado.**

- La incidencia y severidad de la mucositis dependen del tipo y localización del tumor. Siendo más frecuente en los tumores hematológicos que en los tumores sólidos debido a la severidad y la duración de la mielosupresión que es de 2 a 3 veces mayor en pacientes con hemopatías y en aquéllos que son sometidos a trasplante de médula ósea.
- En el contexto de la quimioterapia, la toxicidad de la mucosa depende del agente antineoplásico, el régimen terapéutico, la duración del tratamiento, la dosis, medicación concomitante y tratamientos previos tóxicos para la mucosa.

Técnicas de diagnóstico de la mucositis oral

El diagnóstico de la mucositis se basa en los síntomas que sufre el paciente y en el aspecto de tejidos bucales tras la quimioterapia. (25)

La evaluación sistemática de la cavidad oral después del tratamiento permite identificar temprano las lesiones. (17)

En un esfuerzo por normalizar la medición de la integridad de las mucosas, se han desarrollado escalas de evaluación oral para clasificar el grado de mucositis. Estos instrumentos de evaluación varían en complejidad para valorar dimensiones funcionales y observables de las mucositis.

En los últimos 30 años se han desarrollado distintos modelos para documentar y cuantificar los cambios en los tejidos epiteliales de la cavidad oral y las



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

alteraciones de la 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. (8) (13) (14) 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 las mucositis?, ¿con qué frecuencia se realizarán las mediciones? Y ¿bajo qué condiciones clínicas? (14)

En las clasificaciones de las escalas, se pueden diferenciar en: - escalas generales de valoración de la mucositis; y - escalas de valoración de la mucositis con múltiples variables. 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. 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 (FHCR).
- 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.

Estos sistemas de medición se consideran válidos, pero cabe destacar que los más utilizados son el de la OMS y el del NCI.

1. Escalas Generales

Este tipo de escala es ventajosa por su simplicidad, lo que favorece su manejo rápido y fácilmente. Ejemplos de escalas generales son la escala de la OMS compuesta de 5 grados (0 - 4 de normal a severo), la escala de 4 grados, (0 - 3 de normal a severo), desarrollada por Lindquist y Hickey; y la escala del Instituto de investigación del Cáncer Fred Hutchinson. ⁽¹⁰⁾ ⁽¹⁴⁾

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

El Instituto de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson, 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. ⁽⁸⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽¹⁴⁾



1.2. Escala de Lindquist /Hickey:

La escala de Lindquist y Hickey, 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. (8) (10) (14)

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 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. (8) (10) (14)

Estas escalas proporcionan una visión general y global del estado bucal, 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 la capacidad de estas escalas para proporcionar una valoración inequívoca del daño tisular del tejido epitelial. (14)

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 bucal. 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. Dentro de este tipo de escalas, podemos encontrar: Escala de Beck, escala de Eilers y la escala de Walsh.



2.1. Escala de Beck:

La escala de Beck 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. (14) (16)

2.2. Escala de Eilers:

La guía de valoración oral desarrollada por Eilers et al. (21) 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. (17)

2.3. Escala de Walsh:

La escala presentada por Walsh et al. (22) 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 bucales, 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 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



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

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 bucal. 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 el dolor, y la presencia de otras complicaciones sistémicas. (16)

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.

3.1. Escala del Western

Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR): El Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR) (26) 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. (13) (14)



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

El Instituto Nacional del Cáncer, presentó en 1998 ⁽⁵⁾ 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. Esta escala es una de las más utilizadas junto a la de la OMS. ^{(8) (13) (14) (17)}

3.3. Oral Mucositis Rating Scale (ORMS):

La Oral Mucositis Rating Scale 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. para describir los cambios bucales tempranos post- TMO.

3.4. Índice de Mucositis Oral (OMI):

En 1992 Schubert et al. 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 odontólogos adiestrados por el grado de experiencia especializada y el conocimiento necesario para evaluar los parámetros. McGuire et al. trabajando estrechamente con Schubert, acortaron exitosamente el OMI en una versión de 20 ítems, para una valoración por profesionales no odontólogos, y sin entrenamiento específico en el campo. .Ambas versiones la de 34 y la de 20 ítems del OMI están limitadas para las medidas relativamente



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

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.

3.5. Escala de Spijkervet: La escala de Spijkervet

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 edema. Estas variables fueron valoradas en una escala de 0 a 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 bucal está dividida en siete áreas anatómicas con subáreas, incluidos la semimucosa de los labios (superior e inferior), mucosa labial (superior e inferior) mucosa yugal (derecha e izquierda), dorso lingual, borde lingual, cara ventral de la lengua, piso de la boca, paladar duro, velo de paladar, y encías. (14)

3.6. Escala RTOG/EORTC:

La escala del Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC), 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). (8) (13) (14) (17)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

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 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 necesita 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.

Quimioterapia del cáncer

La Oncología es la parte de la medicina que se ocupa del estudio de las enfermedades tumorales malignas, también denominadas neoplasias o cáncer. Se trata de un conjunto de enfermedades con etiología, evolución natural, pronóstico y tratamientos específicos que presentan como característica común el crecimiento celular indiscriminado, autónomo de los mecanismos de control celular del organismo y con capacidad de metastización.

El conjunto de tratamientos que se emplea contra el cáncer se denomina, quimioterapia antineoplásica (citostáticos o citotóxicos), que agrupa diversos fármacos, que actúan sobre las células tumorales de distinta forma y característica, inhibiendo el crecimiento celular, y se diferencia por su modo de actuación de otros tratamientos, como los hormonales, los inmunomoduladores o nuevas terapias biológicas (terapia antidiaria). (32)

Historia de la quimioterapia

El primer producto que se usó para la quimioterapia del cáncer no se usaba como medicamento. El gas mostaza se usó como arma química durante la Primera Guerra Mundial, y se estudió más a fondo durante la Segunda Guerra Mundial. En una operación militar de la Segunda Guerra Mundial, varias personas



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

quedaron expuestas accidentalmente al gas mostaza, y posteriormente se descubrió que tenían números muy bajos de glóbulos blancos. Los médicos razonaron que algo que dañaba los glóbulos blancos, células de crecimiento rápido, podría tener un efecto similar en el cáncer. Por lo tanto, en la década de los cuarenta, varios pacientes con linfomas avanzados (cánceres de ciertos tipos de glóbulos blancos) recibieron el medicamento por vía intravenosa, en lugar de respirar este gas irritante. Su mejora fue notable, aunque temporal. Esta experiencia condujo a los investigadores a buscar otras sustancias que tuvieran efectos similares contra el cáncer. Y el resultado ha sido el desarrollo de muchos otros medicamentos. (33)

El mecanismo de acción de los quimioterápicos, es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas, interfiriendo en el ciclo celular y así ocasionando la destrucción de las células. La acción de los diferentes citostáticos varía según la dosis que se administre. (34)

La quimioterapia se puede utilizar sola para combatir la enfermedad o combinada con cirugía y/o radioterapia, modalidad que se llama tratamiento combinado o multidisciplinar. (34) (35)

La vía habitual preferida, es la endovenosa, por bolos o perfusión continua; se administra en ciclos, esto incluye: un período de tratamiento más un período de recuperación, en el cual el cuerpo este preparado para una nueva administración. Es así que los esquemas o protocolos de tratamiento pueden corresponder a varios ciclos, dependiendo de las drogas utilizadas, de la localización, tipo, y estadio del tumor.

La frecuencia del ciclo varía, puede repetirse en forma semanal, quincenal o mensual. Un ciclo de tratamiento es un conjunto de sesiones que se repiten periódicamente, puede estar formado por una, dos o hasta cinco sesiones. (35) (36)

Las drogas utilizadas en la quimioterapia se agrupan en distintas categorías. Se ubican según cómo funcionan en la destrucción de las células cancerosas y en la parte del ciclo celular que interrumpen.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación.

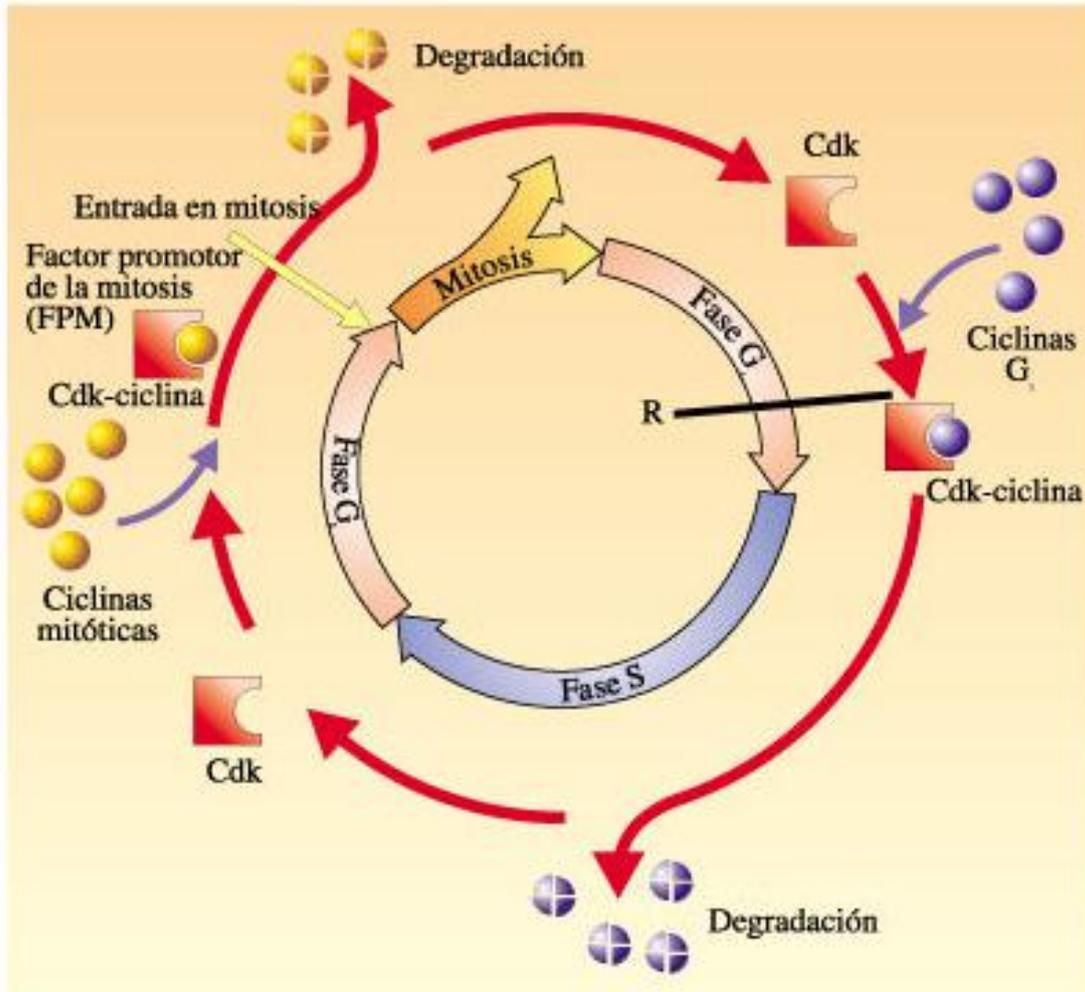
Cada célula proliferativa atraviesa un proceso secuencial de crecimiento y diferenciación con las siguientes fases:

- Fase G1: reposo presíntesis.
- Fase S : síntesis ADN
- Fase G 2: período postsíntesis de ADN, durante el cual se sintetiza ARN y proteínas.
- Fase M: mitosis.

Una vez terminada la división celular, la célula puede entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente (fase 0), entrar en el período de reposo relativo postmitótico G1 o perder totalmente su capacidad reproductora y sufrir un proceso de diferenciación. Las células en fase G0 contribuyen a la masa tumoral, son rebeldes a la terapia farmacológica, no están diferenciadas y perduran mientras las condiciones nutritivas lo permitan, en determinadas circunstancias pueden pasar a la fase G1 contribuyendo a la actividad proliferativa. (37) (38)



CICLO CELULAR



(<http://fundacionannavasquez.files.wordpress.com/2007/10/10-9.jpg>)

El objetivo final de la terapéutica anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante los distintos métodos, quirúrgicos, radiantes o farmacológicos. La terapia antineoplásica tiene una gran limitación; su escasa especificidad. Su mecanismo de acción provoca una alteración celular. Por eso es lógico que afecte a otras células y tejidos del organismo especialmente si se encuentran en división activa.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

En la actualidad se utilizan más de 100 quimioterápicos en varias combinaciones. Muchos de ellos presentan una acción variable según la dosis que se administre.

Clasificación: (RODOE) ⁽³⁹⁾

1. Farmacos Antimetabolitos.

Actúan en la fase de síntesis del ciclo celular porque interfieren en la síntesis de ADN y ARN.

Dentro de estos podemos encontrar distintos análogos de ácidos, de bases, como lo describe la farmacología.

-Análogos del ácido fólico: el más utilizado es el **metotrexato** o ametopterina (MTX); producto derivado del ácido fólico, que se comporta como un inhibidor de dihidrofolato-reductasa, enzima limitante de la vía que transforma el ácido fólico en ácido polínico, metabolito activo que actúa como cofactor en reacciones de transferencia de grupos monocarbonados. Algunas de estas reacciones afectan la proliferación celular, incluyendo la síntesis de ácido timidílico y de los precursores nucleótidos del ADN y ARN. La inhibición de la timidilato-sintasa es el efecto más importante del metotrexato resultando en una inhibición de la síntesis del ADN. El metotrexato inhibe la proliferación celular en la fase S del ciclo celular. En dosis altas, inhibe las células en la fase S y ralentiza la entrada desde G1 a S. Por otro lado, cabe destacar, que este medicamento fue utilizado inicialmente, en 1948, en el tratamiento de la leucemia linfocítica de la infancia, y desde entonces ha sido empleado contra numerosas enfermedades malignas. Es uno de los pocos fármacos que puede ser administrado intratecalmente y atizado en los casos de metástasis que afectan al sistema nervioso central. El metotrexato también posee efectos inmunosupresores y es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, en la prevención de la enfermedad injerto contra el huésped y en otras enfermedades autoinmunes como la psoriasis.

-Análogos de las bases pirimidínicas; del uracilo se destaca el **5-fluoracilo** (5-FU) es un potente antimetabolito utilizado en algunas formas de cáncer. Se considera que el 5-fluoracilo tiene acción específica en la fase S del ciclo de división celular. La actividad se produce como resultado de su conversión a un



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

metabolito activo en los tejidos e incluye la inhibición de la síntesis de ADN y ARN. Interviene en la síntesis de ADN e inhibe en poco grado la formación de ARN. Ambas acciones se combinan para promover un desequilibrio metabólico que resulta de la muerte de la célula. La actividad inhibidora del fármaco, por su analogía con el uracilo del ácido nucleico, tiene afectación sobre el veloz crecimiento de las células neoplásicas que aprovechan preferentemente la molécula del uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico. Los efectos de una privación de ADN y ARN atacan más a las células que crecen y se multiplican sin control que a las normales.

-Como análogo de la citosina se destaca el arabinósido decitosina, citarabina o ara-C (arabinósido de citosina). Otro análogo de la citosina de más reciente utilización es la **gemcitabina**, que inhibe la síntesis de ADN.

-Existen otros análogos de las bases purinas: 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina que son los análogos azufrados de la hipoxantina y guanina respectivamente que se emplean en ciertas formas de leucemia por vía oral. Ocasionan una gran inhibición de la inducción coordinada de las diversas enzimas necesarias para la síntesis del ADN.

-La azatioprima es un derivado de la 6-mercaptopurina que se utiliza como inmunodepresor.

-Otros fármacos están en forma de nucleósidos, como la fludarabina, la cual inhibe la actividad de varias enzimas y sobre el ADN y ARN. (32) (33) (34) (35) (36)

2. Fármacos que se fijan a la Tubulina

- Los alcaloides de la vinca, es uno de los dos grupos que integran éstos fármacos, representados por vinblastina y vincristina son dos alcaloides de vinca rosea, vindesina y vinorelbina son análogos semisintéticos. Los alcaloides penetran en las células merced a un sistema transportador, dentro de ella interaccionan con la tubulina, proteína que forma los microtúbulos del huso acromático en la mitosis, mediante asociación específica con los dímeros proteicos impidiendo su polimerización para formar los microtúbulos. Detienen la mitosis en metafase.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- El otro de los grupos, son los taxanos (toxoides). El paclitaxel y el docetaxel se unen de manera reversible a la subunidad de la tubulina, favoreciendo la polimerización en microtúbulos estables pero poco funcionales. Son activos sobre tumores sólidos frecuentemente rebeldes a otros fármacos. (37) (38)

3. Inhibidores de Topoisomerasas

Las topoisomerasas del ADN son enzimas nucleares que controlan, mantienen y modifican las estructuras y la topología del ADN durante los procesos de replicación y traslación del material genético. Los fármacos anticancerosos que ejercen su acción a este nivel estimulan y estabilizan los complejos ADN-enzimas provocando la escisión mantenida de la cadena de ADN y la pérdida de su función. Son inhibidores de la topoisomerasa I el irinotecán y el topotecán. Son inhibidores de la topoisomerasa II el **etopósido** y el tenopósido, glucósidos semisintéticos de la podofilotoxina.

4. Agentes Alquilantes

Los fármacos alquilantes producen mielosupresión aguda, con una cuenta mínima de granulocitos en sangre periférica a los 6 a 10 días y recuperación en 14 a 21 días.

Estos fármacos suprimen tanto la inmunidad celular como la humoral y se han utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes. La inmunosupresión es reversible en las dosis que se utilizan en la mayor parte de los protocolos anticáncer. (40)

Dentro de los fármacos alquilantes hay cuatro subgrupos. Estos agentes provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleofílicas presentes en las células. Actúan preferentemente a nivel del ADN y de las bases nitrogenadas. También pueden reaccionar con los grupos fosfato y alquilar bases del ARN.

-Las mostazas nitrogenadas, su actividad biológica reside en la existencia del grupo bis-cloretilamina unido a un nitrógeno trivalente. Dentro de éste grupo la primera mostaza nitrogenada descubierta, fue mecloretamina, seguidas de



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

clorambucilo, melfalán, ifosfamida; siendo la más representativa: la ciclofosfamida. (32) (40) (42)

La **ciclofosfamida** es un agente alquilante ampliamente utilizado para el tratamiento de diferentes tipos de tumores, así como también en enfermedades autoinmunes. Numerosos estudios, tanto experimentales como clínicos, han demostrado un aparente efecto paradójico de esta droga sobre la respuesta inmune antitumoral. Dosis altas de la droga producen reducción de las masas tumorales pero son inmunosupresoras, favoreciendo infecciones oportunistas e incluso segundas neoplasias. Por otro lado, la administración de dosis bajas de ciclofosfamida ha demostrado potenciar la respuesta inmune, logrando en algunos casos la eliminación de tumores primarios. Este último fenómeno no se debería a una acción citotóxica directa de la droga, sino a un mecanismo de rechazo inmunológico. Actualmente se acepta que este efecto bimodal es altamente dependiente de la dosis y el esquema de administración.

-Nitrosoureas, representadas por la carmustina y la estreptozotocina.

-Otros alquilantes, bisulfato, tiotepa y altretamina.

-Otros alquilantes atípicos los cuales carecen de grupos cloretilos, pero pueden formar enlaces covalentes con macromoléculas biológicas a través de grupos alquilo, amonio, sulfonio y formadores de epóxidos. Se destacan procarbazona y dacarbazona.

5. Derivados del Platino

El **cis-platino** es un compuesto inorgánico cis-diaminodicloroplatino en el que el platino se encuentra en estado de oxidación. Actúan preferentemente sobre las bases del ADN, alterándolo en forma tridimensional, en particular con el nitrógeno en posición 7 de la guanina debido a su gran nucleofilia. Además, se comporta como un agente bifuncional produciendo enlaces cruzados entre las dos hebras del ADN. Este compuesto es muy activo en la fase G1; aunque puede actuar también en la fase G0. (38)

La mayor toxicidad es renal, aunque puede ser neurológica, quedando en evidencia con la neuropatía periférica.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Derivados del **cisplatino** que mejoran su toxicidad son el carboplatino y el oxaliplatino.

6. Antibióticos

De los antibióticos, las Antraciclinas, dentro de las cuales se encuentra la **doxorubicina**; una de las más usadas, tiene un múltiple mecanismo de acción:

- Sobre el ADN donde produce alteraciones de la replicación y la transcripción proteica.
- Por otro lado, da lugar a la ruptura de ADN y alteración de los procesos de reparación (muerte celular).
- Por último produce creación de radicales libres y alteración de la membrana celular, inhibe diversas enzimas relacionadas con el ADN.

El mecanismo de acción más importante parece ser la inhibición de la topoisomerasa II. El efecto antitumoral es específico de ciclo, inespecífico de fase, pero máximo sobre la fase S.

La mayor toxicidad la produce en el hígado. (38)

Otros antibióticos como la Bleomicina, actúan produciendo rupturas en las hebras del ADN de manera específica. La susceptibilidad a la bleomicina es máxima en fase G2 o mitosis, pero también actúa en la fase G1.

La Mitoxantrona, la Mitomicina C; el primero causa enlentecimiento en la progresión del ciclo celular. Provoca rotura de las hebras del ADN al inhibir la topoisomerasa II y producir radicales libres. El segundo puede actuar a través de los radicales libres que forma o por su capacidad alquilante sobre el ADN.

7. Hormonas

Determinadas líneas celulares muestran una específica dependencia hormonal para su crecimiento y desarrollo (mama, endometrio y próstata) mientras que otras (tejido linfoide) son fuertemente inhibidas por los glucocorticoides. Podemos destacar:

- Antiestrógenos (tamoxifeno) en el cáncer de mama con receptores estrogénicos.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- Inhibidores de la aromatasas como el anastrozol (Arimidex), que bloquean la conversión de andrógenos en estrógenos, por lo que se emplean en el cáncer de mama estrógeno-dependiente.
- Gestágenos, como la medroxiprogesterona (progevera) y el megastrol (Megefren, Borea) en el cáncer de endometrio con receptores gestagénicos y en el de mama.
- Andrógenos para el cáncer de mama.
- Andrógenos como la flutamida y ciproterona para el cáncer de próstata.
- Inhibidores de la 5-reductasa, finasterina, para cáncer de próstata.
- Glucocorticoides en la leucemia linfoblástica aguda.
- Inhibidores de la síntesis de cortisol, mitotano en el carcinoma adrenocortical.
- Agonistas dopaminérgicos en prolactinomas. (37)

8. Modificadores de la respuesta biológica

Conjunto de compuestos que poseen la capacidad de modificar las interacciones entre un tumor y el organismo en que se aloja.

El conocimiento molecular y celular de los procesos malignos ha permitido el diseño y aplicación de la terapia biológica del cáncer, constituyéndose en una nueva modalidad terapéutica en Oncología. La inmunoterapia es una de ellas.

-Agentes Inmunomoduladores, que facilitan la respuesta frente a las células tumorales; entre ellos los obtenidos por microorganismos y hongos, compuestos sintéticos como levamisol y agentes citostáticos.

-Citocinas, productos liberados por una célula que ejerce actividad biológica sobre otras células o sobre si misma y son producidos en respuesta a varios estímulos endógenos o exógenos. Entre ellos destacamos, Interferones, Interleucina 2 y anticuerpos monoclonales. (32) (33) (38) (40)

-Terapia Angiogénica. El conocimiento de las moléculas y células involucradas en proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos, como el anticuerpo humanizado anti-VEGF, bevacizumab, el cual fue el primer agente angiogénico aprobado por la FDA (Food & Drug Administration) para el tratamiento de cáncer de pulmón, mama y colorrectal, o las drogas orales de bajo peso molecular, sorafenib y sunitinib, para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado. (41)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

De esta amplia variedad de fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, la toxicidad, continúa siendo el inconveniente. En la actualidad, se suele utilizar dos o más fármacos en combinación; el motivo principal de la quimioterapia combinada es utilizar fármacos que actúen sobre diferentes partes del proceso metabólico de las células, incrementando así la probabilidad de que puedan entrar en apoptosis una mayor cantidad de células cancerosas. Además, los efectos tóxicos de la terapia se pueden minimizar cuando se combinan fármacos con diferentes toxicidades, cada uno en una dosis más baja de la que se hubiera necesitado utilizándola como monoterapia.

ESTADO ACTUAL DE LAS DISTINTAS TERAPIAS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS MUCOSITIS.

Durante los últimos años no ha habido grandes avances en el tratamiento de la mucositis, no existiendo ningún principio activo o asociación que suponga una mejora importante en aquél. A pesar de ello, la mayoría de los autores coinciden en la realización de una correcta higiene bucal para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento oncológico. (42)

La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones de la cavidad oral antes de iniciar la terapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y usando medidas preventivas durante todo el tratamiento oncohematológico. Los factores de mayor riesgo son: una cavidad bucal mal cuidada, patología dental y prótesis defectuosas que deberán ser solucionadas antes del inicio de la terapia. En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo ha demostrado su superioridad respecto a los demás, sin embargo, una correcta higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad.

Consideraciones del cuidado de la boca: La higiene oral rutinaria y sistemática es extremadamente importante para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento oncológico. (13) (21) (31) El paciente debe mantener una correcta higiene bucal con cepillado diario de los dientes, lengua y encías, después de las comidas y al acostarse utilizando un dentífrico no irritante, un



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

cepillo suave y seda dental para la limpieza interdental. Posteriormente deberá realizar enjuagues orales con colutorios. Ante signos de sangrado o en pacientes con plaquetopenia, se utilizará una torunda de gasa o bastoncillos de algodón para el cuidado de la boca. (10) (12) (17)

Los enjuagues eliminan las partículas de alimentos que se pueden acumular ocasionando crecimiento bacteriano. Se utilizarán preferentemente solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar aquellos que contienen alcohol, ya que resecan la mucosa. (10) (12) (17) (28) Algunos estudios concluyen que se debe evitar el uso de bicarbonato porque aumenta la alcalinidad de la mucosa oral y disminuye las propiedades bactericidas de la saliva. (11) (16) Para la remoción mecánica de la costra, en bocas con gran cantidad de detritus, se usará agua oxigenada diluida con agua o con solución salina durante un tiempo limitado (1 o 2 días máximo), ya que su uso crónico podría dificultar la curación de la mucositis. (10) (11) (16) Las prótesis dentales deben ser limpiadas y cepilladas igual que la boca, y sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico al 1% (si no hay metal) o en solución de povidona yodada. (13) (15) (16)

Los labios deben conservarse perfectamente hidratados con cremas labiales (de cacao), soluciones de metilcelulosa, crema hidratante o aceite de oliva. Evitar la utilización de vaselina o glicerina, por los efectos deshidratantes que producen sobre el tejido labial. (16) (23) (31)

Además de todos estos cuidados generales, existen unas recomendaciones específicas según el tipo de patología que presenta el enfermo. En el paciente con mucositis ya instaurada las medidas a seguir son: 1. Enjuagues con solución salina, bicarbonato o ambos cada 2-4 horas. (6) (12) 2. En mucosa ulcerada evitar el uso de agua oxigenada que impediría la granulación del tejido y su curación (6) 3. No utilizar productos que contengan alcohol, glicerina o limón, ni dentífricos de acción abrasiva (6) (12) 4. Evitar alimentos que desencadenen dolor: ácidos, picantes y comidas calientes. (6) (16) (17) 5. Procurar la ingestión de una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos fríos y nutritivos 6. Abstenerse de irritantes como alcohol y tabaco. (6) (15) (17)

En el paciente con candidiasis las consideraciones a tener en cuenta son: 1. Limpieza de la cavidad bucal antes de tomar la medicación antimicótica. No usar



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

bicarbonato ⁽¹⁶⁾ ni clorhexidina ⁽¹⁵⁾ si se están administrando antifúngicos tópicos por sus interacciones con éstos. 2. Quitar las prótesis dentales cuando se aplique la medicación a tejidos bucales. ⁽¹⁰⁾ 3. Desinfectar y tratar tanto la dentadura como la boca. En el caso de prótesis dentales, sumergir la dentadura cada noche en solución de hipoclorito sódico, si no hay metal, o en solución de nistatina. ⁽¹⁰⁾ ⁽²³⁾

En el paciente con xerostomía los cuidados principales son: 1. Higiene bucal sistemática como mínimo 4 veces al día (después de las comidas y antes de acostarse) 2. Cepillado con pasta dental fluorada. 3. Enjuagar con solución salina y/o bicarbonato sódico de 4 a 6 veces al día para limpiar y lubricar los tejidos de la boca y neutralizar el medio bucal 4. Evitar alimentos y líquidos con alto contenido de azúcar 5. Beber frecuentemente agua o zumos de fruta ácida con hielo para aliviar la sequedad de boca 6. Masticar trozos de piña y/o chicle sin azúcar, chupar caramelos ácidos sin azúcar (evitar los de menta o canela porque pueden irritar la mucosa) y/o cubitos de hielo, beber tónica helada o tomar pastillas efervescentes de vitamina C 7. Puede requerir tratamiento con saliva artificial o pilocarpina oral. ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾ ⁽¹³⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽³¹⁾

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Se han usado tanto fórmulas magistrales como medicamentos ya comercializados o también terapias no farmacológicas. A continuación se presenta una revisión de los más significativos.

Los tratamientos más utilizados son:

1. Anestésicos: lidocaína.
2. Antisépticos bucales: clorhexidina, benzidamina.
3. Coadyuvantes: nistatina.
4. Especies vegetales: cocimiento de llantén, manzanilla.
5. Crioterapia.
6. Protectores de la mucosa: sucralfato.
7. Otras terapias (por orden alfabético): alopurinol, antibióticos no absorbibles, capsaicina, corticosteroides, factores de crecimiento, glutamina, inmunoglobulinas, láser, mesalazina, pentoxifilina, propantelina, prostaglandinas, vitamina E. ⁽¹¹⁾



Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren su eficacia en esta patología. Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos. También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo que obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas). Esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias. (6) (11) (13) (17) (18)

Clorhexidina

La clorhexidina es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre Gram positivos, esporostático y fungistático. Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral. Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día. Hay bastantes ensayos clínicos publicados con conclusiones dispares sobre el uso de enjuagues de clorhexidina para reducir la incidencia y severidad de la mucositis y la colonización oral en pacientes que reciben radioterapia, quimioterapia y los trasplantados de médula ósea.

Diversos ensayos clínicos, todos ellos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, concluyen que los enjuagues de clorhexidina, usados profilácticamente en pacientes que reciben quimioterapia intensiva y/o radioterapia, reducen significativamente la incidencia y severidad de la mucositis y la carga microbiana oral. Epstein y cols. realizaron un ensayo clínico donde demostraron la no eficacia del tratamiento profiláctico con clorhexidina en la



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

reducción de la mucositis, indicando sin embargo su uso potencial para reducir la colonización oral. (11) (18)

Los resultados de otros ensayos clínicos no apoyan el uso de la clorhexidina en pacientes que presentan una buena higiene oral al no encontrar diferencias entre los dos grupos (clorhexidina *versus* placebo) en el desarrollo y severidad de la mucositis. Además observaron que en el grupo tratado con clorhexidina se produce una alteración de la microflora oral y aparecen más efectos adversos tales como: sensación de ardor bucal, tinción en los dientes y alteración del gusto (11)

Bencidamina

La bencidamina es una sustancia antiinflamatoria no esteroídica que posee también propiedades analgésicas y anestésicas locales. Para su uso tópico como colutorio se utiliza a una concentración del 0,15%, 15 ml cada 2-3 horas. Diversos ensayos clínicos, a doble ciego controlados con placebo, demuestran la eficacia de los enjuagues con bencidamina, para aliviar el dolor producido por la mucositis y reducir el área y la severidad de ésta. (11) (18)

Nistatina

La nistatina es un antifúngico (fungistático) de amplio espectro. La dosis usual es de 250.000-500.000 U.I. cada 6 horas. La nistatina en suspensión ha sido estudiada para la profilaxis de *Candida* en pacientes tratados con fármacos antineoplásicos y/o inmunosupresores. La adherencia a la cavidad bucal depende de muchos factores, como: movimientos bucales, salivación, ingesta de alimentos y bebidas, etc. (11) Se suele aplicar después de las principales comidas. Diversos estudios clínicos concluyen que no se recomienda el uso profiláctico de nistatina suspensión. Sin embargo, en candidiasis ya instaurada el uso de nistatina ha demostrado ser eficaz.

Especies vegetales

Cocimiento de llantén

El Llantén mayor, *Plantago major* o Llantén común es una planta de la familia de las plantagináceas cuyas hojas poseen propiedades antisépticas, astringentes y



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

emolientes. En muchos hospitales se utiliza una formulación para enjuagues bucales a base de hojas de Llantén para la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia, pero no se han encontrado estudios que evalúen su eficacia. (11) (44)

Manzanilla

La manzanilla, especie vegetal con acción antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulante de la cicatrización de heridas, se utiliza en la inflamación bucal, irritación de garganta y cicatrización de heridas, mediante enjuagues, que se preparan con 20 ml de una infusión con 100 ml de agua y media docena de cabezuelas de manzanilla romana. En un ensayo clínico randomizado y doble ciego en pacientes tratados con 5-FU y a los que se les administró crioterapia en la boca durante 30 minutos, se concluyó que no existían diferencias significativas entre el grupo que recibió la manzanilla y el grupo placebo. (11) (18)

Crioterapia

Consiste

en masticar suavemente trocitos de hielo, ha sido usada para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. Es simple, económica y generalmente bien tolerada. (11) (17) (18)

Diversos estudios realizados en pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) demuestran que la administración de crioterapia iniciada 5 minutos antes del bolus de 5-FU y durante un total de 30 minutos reduce significativamente la mucositis. Un estudio realizado por Rocke y cols. que incluye 178 pacientes, compara la administración de crioterapia durante 30 y 60 minutos en enfermos tratados con 5-FU en bolus. Se obtuvieron resultados semejantes en los dos grupos concluyendo que la administración de crioterapia durante 30 minutos era suficiente. (24) (30) (35)

También existen estudios piloto con pacientes tratados con melfalán y edatrexato donde dicha técnica parece ser efectiva en la prevención de la mucositis. (35) (46)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

En conclusión, la crioterapia parece ser efectiva en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia y en concreto por los fármacos 5-FU, melfalán y edatrexato. (11)

Sucralfato

El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva. Actúa principalmente uniéndose a dicha mucosa formando una barrera protectora contra sustancias o situaciones que puedan dañarla. Aparte de esta función directa de barrera, parece ser que el sucralfato ejerce una acción protectora de la mucosa de forma indirecta al incrementar la producción local de prostaglandina E2, conduciendo a un aumento en la producción de mucus y bicarbonato y a un incremento del flujo sanguíneo y de la actividad mitótica de la mucosa. (11) Todos estos efectos justificarían la utilidad de este fármaco en la prevención y tratamiento de la mucositis asociada a quimioterapia y radioterapia. Se han realizado diversos estudios con el fin de demostrar la utilidad de sucralfato en estas situaciones, pero los resultados obtenidos no son coincidentes. La dosificación utilizada en la mayoría de los estudios es de 1 g de sucralfato en suspensión administrado 4 veces al día (1 hora antes de las comidas y antes de acostarse, y siempre separado 30 minutos antes y después de los antiácidos).

Tres importantes estudios randomizados y a doble ciego han evaluado la utilización de sucralfato en la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia. En el primero de ellos el sucralfato es utilizado profilácticamente observándose una importante reducción en la incidencia de la mucositis sin embargo, los otros dos estudios muestran resultados no satisfactorios cuando es utilizado como tratamiento de la mucositis ya instaurada.

(11) (17) (18)

En dos estudios piloto se han observado resultados positivos tras el uso de sucralfato en mucositis inducida por quimioterapia. Igualmente los resultados preliminares de un ensayo en fase III sugieren superioridad de una solución de sucralfato frente a una solución de difenhidramina + antiácidos + lidocaína. (11)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

El sucralfato ha sido también estudiado en mucositis inducida por radioterapia. Utilizado profilácticamente, comparado con placebo en cuatro importantes estudios randomizados, se han obtenido resultados contrapuestos. (47)

Otro estudio compara una solución que contiene difenhidramina, un antiácido y lidocaína viscosa con la misma solución a la que se le añade sucralfato, observándose un grado de mucositis ligeramente inferior en el grupo de pacientes que recibieron sucralfato.

Allison y cols. muestran los beneficios de la combinación de sucralfato y fluconazol administrados profilácticamente antes de la aparición de los síntomas. Sin embargo, otro estudio no presenta diferencias entre los dos grupos en cuanto a grado de mucositis, pérdidas de peso y dolor cuando se compara una solución de sucralfato con una solución de difenhidramina y caolín-pectina. (11)

De manera resumida y ante todos estos resultados se puede concluir que el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que en su tratamiento una vez ya instaurada. En el caso de su uso en la terapia de la mucositis originada por radioterapia los resultados son contrapuestos.

Alopurinol

El alopurinol es un inhibidor competitivo de la xantinaoxidasa y de la orotidilato decarboxilasa, enzimas implicadas en el metabolismo tóxico del 5-FU. El alopurinol ha sido utilizado a dosis bajas (100 mg), en forma de enjuagues, en la profilaxis de la estomatitis producida por 5-FU, demostrándose su ineficacia. Sin embargo, en otros estudios en los que se utiliza a dosis superiores (300-600 mg/día en enjuagues o 900 mg/día en cápsulas) parece ser eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la estomatitis producida por 5-FU. (11)

Antibióticos no absorbibles

Un factor implicado en la patogénesis de la mucositis es la colonización microbiana de la orofaringe. Para erradicar selectivamente las bacterias Gram negativas aerobias y los hongos de esta colonización, algunos autores han utilizado comprimidos de antibióticos poco absorbibles. Estos comprimidos



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

contienen tobramicina, anfotericina B y polimixina E y se administran cada 6 horas desde el inicio de la radioterapia, finalizando a las dos semanas de éste. Dos estudios randomizados y a doble ciego han evidenciado una disminución de la mucositis oral, permitiendo así aumentar la tolerancia a la radioterapia radical de cabeza y cuello. (11)

Capsaicina

La capsaicina es el ingrediente activo (picante) de los chiles pimientos. Estimula los nociceptores polimodales produciendo una depleción de los neurotransmisores que actúan sobre los receptores predominantes del dolor de la piel y membranas mucosas. Desensibiliza algunas neuronas y alivia el dolor moderado cuando se aplica por vía tópica.

Berger y cols. han formulado unos caramelos de capsaicina, los cuales no suprimen totalmente el dolor pero lo alivian. Parece ser que altas concentraciones de capsaicina podrían suprimir el dolor, pero están asociadas a una quemazón inicial muy elevada. Los pacientes pueden ser desensibilizados de forma progresiva empezando con soluciones de capsaicina a bajas concentraciones, o combinándolo con anestésicos tópicos. (11) (17) (50)

Corticosteroides

Los corticosteroides son hormonas segregadas por el córtex adrenal o análogos sintéticos de éstas. Tienen diferentes actividades farmacológicas debido a su mecanismo de acción. En el caso de la mucositis, disminuyen la reacción inflamatoria que se produce en esta patología, probablemente por una inhibición de la producción de leucotrienos y prostaglandinas. No existen estudios controlados con placebo de la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia, pero está descrito su uso para esta indicación aunque no hay estudios concluyentes de su eficacia. Los regímenes terapéuticos tópicos más comunes con glucocorticoides incluyen hidrocortisona, triamcinolona, flucinonida, betametasona y flumetasona. En el caso de lesiones refractarias a diferentes tratamientos o de más larga duración son más eficaces los glucocorticoides de potencia muy alta, como la pomada de



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

clobetasol al 0,05%. Algunos casos más severos pueden requerir el uso de corticosteroides por vía sistémica como la prednisona con el siguiente régimen terapéutico: 60 mg dos dosis, disminuyendo cada dos dosis a 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg/6 h. El tiempo de utilización de los corticosteroides se recomienda que sea inferior a tres semanas para evitar la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal ⁽¹¹⁾ ⁽⁵⁰⁾

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento comercializados en España son el filgrastim y lenograstrim, rHU G-CSF (estimulan el crecimiento de colonias de granulocitos) y molgramostim, rHU GM-CSF (estimula el crecimiento de colonias de granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos T). Los tres son proteínas, filgastrim y molgramostim no glicosiladas y lenograstrim glicosilada; son solubles en agua y se obtienen por recombinación genética. Están indicados en la actualidad para reducir la duración de la neutropenia que aparece en pacientes con neoplasia maligna no mieloide sometidos a tratamiento quimioterápico (QT) que se asocia con incidencia elevada de neutropenia grave y en la aceleración de la recuperación mieloide en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). También están indicadas en la movilización de células progenitoras de sangre periférica. Actualmente están siendo evaluados por su poder en la prevención de mucositis inducida por QT y radioterapia (RT) en base a una serie de observaciones clínicas. En primer lugar se ha observado una resolución de la mucositis que coincide con una recuperación de la neutropenia. Un segundo aspecto es que en pacientes con neutropenia congénita las ulceraciones son frecuentes y la resolución de las mismas se produce cuando se les administra G-CSF. ⁽¹¹⁾ Por último, en numerosos estudios retrospectivos se ha observado que la duración y severidad de la mucositis pueden disminuir significativamente administrando G-CSF o GM-CSF. Por el contrario, estudios prospectivos en los que el empleo G-CSF no ha reducido la severidad de la mucositis en pacientes tratados con altas dosis de doxorubicina para el tratamiento del carcinoma de ovario. ⁽¹¹⁾ ⁽⁴⁶⁾ Existen evidencias preclínicas de que estas citocinas hematopoyéticas actuarían, también, de una manera directa en la proliferación



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

de la mucosa, identificándose receptores para GM-CSF en líneas celulares no mieloides.

Se incluye dentro de los tratamientos por factores de crecimiento de queratinocito-1 a la palifermina, utilizada a partir de la aprobación de la FDA (Federación Dental Argentina) en 2004 para disminuir la incidencia y duración de mucositis severa. (17)

Glutamina

La glutamina es un aminoácido no esencial que ayuda a mantener la integridad de la mucosa intestinal. Actúa como precursor de la síntesis de ácidos nucleicos y es la principal fuente de energía de las células de las mucosas del tracto digestivo.

Se han realizado diversos estudios randomizados y a doble ciego, en los que se ha administrado L-glutamina por vía oral, en forma de suspensión a diferentes dosis y pautas (8-16 g/día). En uno de ellos no se observaron diferencias significativas respecto a placebo. Por el contrario, otros autores confirmaron una disminución en la severidad y duración de la mucositis producida por quimioterapia, exceptuando aquellos casos en que el tratamiento quimioterápico incluía metotrexato ya que la eliminación de éste es disminuida por la glutamina, incrementándose así su toxicidad. (11)

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Ig) son moléculas del sistema inmunitario producidas por los linfocitos B tras su estimulación por un antígeno. Varios autores han descrito en la literatura científica la aplicación terapéutica de las Ig en la mucositis oral y orofaríngea. No se conoce muy bien el mecanismo por el cual las Ig ejercen su acción en esta patología. El efecto observado después de su aplicación, tanto profiláctica como terapéuticamente, muestra una reducción de la inflamación local de la mucosa y un incremento de las defensas inmunológicas locales. (11)

Se han utilizado diferentes pautas de administración, una de 800 mg/semana por vía intramuscular profilácticamente, antes del tratamiento citostático, o bien cuando la mucositis empieza a aparecer, y otra pauta con 0,2 g/kg de peso en



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

perfusión de 24 horas tras la administración del citostático. No existen estudios a doble ciego ni controlados con placebo para esta indicación, pero parece ser que el tratamiento profiláctico con Ig aumenta las defensas inmunológicas de la mucosa y puede reducir el grado de mucositis. Además, se especula que, la aplicación de las Ig en fases iniciales (cuando la mucositis está en grado 1 o 2) o profilácticamente, utilizando dosis más altas y siguiendo una pauta fraccionada, podría dar mejores resultados, aunque también se ha visto que, en los pacientes tratados sólo con radioterapia, el efecto de las Ig es menor, siendo necesarios nuevos estudios para comprobarlo. Por otro lado, debe tenerse en cuenta la relación coste-beneficio de un tratamiento que, económicamente, supone un gasto elevado. (11) (31)

Láser

Las radiaciones láser aceleran la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral. Existen varios estudios, uno de ellos randomizado y doble ciego, donde muestran que la aplicación de radiaciones láser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea. (11) (23)

Mesalazina

La mesalazina es un fármaco de conocida eficacia en la enfermedad inflamatoria intestinal. Su mecanismo de acción no está bien definido, probablemente actúa reduciendo la producción de leucotrienos y la liberación de interleukina-1.

En un estudio abierto no randomizado con pocos pacientes, se utilizó la mesalazina para el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia, la mayoría de pacientes encontró mejoría, comparándolo con el tratamiento recibido previamente. Los resultados parecen indicar que puede ser efectiva pero sería necesario realizar estudios controlados para evaluar objetivamente la eficacia.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un vasodilatador periférico y cerebral. Se ha utilizado en la prevención de la mucositis a dosis de 400 mg, por vía oral, durante 15 días. En un ensayo clínico, randomizado y a doble ciego, en pacientes tratados con cisplatino y 5-FU, se llegó a la conclusión de la ineffectividad de la pentoxifilina como citoprotector en la prevención de la mucositis. (49)

Propantelina

La propantelina (Pro-Banthine®), es un anticolinérgico que produce xerostomía por disminución de la salivación y en consecuencia evita la toxicidad de fármacos que, como el etopósido, producen mucositis al ser secretados por la saliva. La dosis utilizada de propantelina es de 15 a 30 mg cada 6 horas vía oral, iniciándose la administración junto con la infusión de etopósido y continuando hasta 24 horas después del tratamiento quimioterápico. En dos ensayos clínicos randomizados se llegó a la conclusión de que la propantelina reduce la mucositis asociada a dosis elevadas de etopósido, no obstante su efecto protector queda restringido a la cavidad oral. Por otra parte, debe destacarse que la retención urinaria, importante efecto adverso de la propantelina, puede conllevar un aumento del riesgo de padecer cistitis hemorrágica si el tratamiento incluye ifosfamida. (11)

Prostaglandina E2

La prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide, que por sus efectos citoprotectores, se ha utilizado en algunos estudios como protector de la mucosa digestiva en pacientes que reciben quimioterapia. (11) Se ha utilizado en forma de comprimidos para disolver en la boca y en forma de gel, como fórmulas magistrales. Los resultados han sido contrapuestos. Se necesitan más estudios controlados y en un mayor número de pacientes para determinar la eficacia de la PGE2 tópica en el tratamiento y prevención de la mucositis en pacientes oncológicos. (51)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Vitamina E

La vitamina E es un antioxidante potente que protege de la oxidación a ciertos componentes necesarios para el metabolismo celular. Se utiliza alfa-tocoferol sobre la cavidad bucal a dosis de 200-400 mg de 1 a 2 veces al día, después de las comidas, en pacientes con mucositis grado III y IV secundaria a tratamiento quimioterápico. En dos ensayos randomizados y a doble ciego se concluye que su uso disminuye la duración de la mucositis sin observarse toxicidad al aplicarla tópicamente. Dado que el número de pacientes estudiados en estos ensayos clínicos es muy limitado, deberían realizarse nuevos estudios con un mayor número de enfermos. (6) (11) (18)

TÉ VERDE

El té después del agua es la bebida de mayor consumo mundial. (52) Sin embargo, no siempre fue así, particularmente en occidente, es relativamente reciente. La historia del té está revestida de misterio, fábula y misticismo, pero también de acontecimientos con respaldo histórico. China es el país de origen del té y según la leyenda habría sido un monje budista, quien lo descubrió hacia el año 520 A.C. El té es una bebida de gran consumo y muchos de sus componentes se asocian con beneficios para la salud. El té, en sus diferentes formas de consumo, té verde, oolong y negro, contiene una alta concentración de catequinas y de polifenoles. La variedad y cantidad de estos compuestos está determinada por el grado de oxidación a que se somete la hoja de té recién cosechada (té verde) o con diverso grado de oxidación (oolong y negro).

El té se obtiene de diferentes variedades de una laurácea clasificada como *Camellia sinensis*, un árbol que puede alcanzar varios metros de altura de la familia *camelliae*, que se produce en zonas de humedad alta y de temperaturas no extremas. Sus hojas son de color verde oscuro, lanceoladas y dentadas en sus 2/3 partes superiores; miden de 4-15cm de longitud y 2-5cm de ancho. Las flores son blanco-amarillentas-rosáceo, que desprenden un agradable aroma, son pequeñas y se disponen en forma solitaria o en grupos de 2 o 3 flores. Cada flor consta de 7-8 pétalos, con un diámetro entre 2-4cm. El fruto es una pequeña



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

cápsula redondeada la cual tiene en su interior tres celdas y hasta 2 semillas en cada una de ellas; que al prensarse, secretan una sustancia aceitosa. (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58)

Las partes útiles de la planta de té verde son las yemas, hojas y tallo. Se elabora por cocción al vapor de las hojas frescas a altas temperaturas, presentándose como masas arrugadas, de color verde oscuro negruzco, aromático, astringente y amargo. Este proceso impide la fermentación, y por esa razón el té verde es capaz de conservar a los polifenoles, sustancias químicas responsables de tantos beneficios.

En China, se ha utilizado, desde hace 3.000 años, por sus propiedades estimulantes, para prevenir y mejorar numerosas dolencias. Dentro de la medicina tradicional china, se usa para aliviar los dolores de cabeza, ayudar a eliminar las toxinas y para prolongar la juventud. Ya en el siglo XVII se extendió en Europa, convirtiéndose en una bebida popular.

La leyenda señala que el líder comunista chino Mao Tsé Tung tenía una de las dentaduras más manchadas que se podían encontrar en toda Asia, pero también una de las más sanas, sin ningún tipo de caries, gracias a la masticación del té verde. (54) (55)

Este mito se pudo comprobar científicamente, con los años, cuando fue captando la atención de distintos investigadores de diversas universidades mundiales.

En China y Japón, el té verde se obtiene, por secado rápido de las hojas recién cosechadas, que se calientan ligeramente en bandejas de cobre; de esta forma las hojas se inactivan por exposición al calor del vapor de agua para evitar la oxidación enzimática. En cambio si esas hojas se mantienen enrolladas y se permite su oxidación parcial por efecto de enzimas polifenol oxidasas presentes en las mismas hojas, se obtiene el oolong (té rojo). Si la oxidación se produce durante períodos más prolongado, se obtiene el té negro, que es la forma de consumo más difundida en Occidente. (52) De esta forma, el té verde, el oolong y el té negro tienen el mismo origen pero diferente modalidad de procesamiento. El grado de oxidación o de fermentación será determinante en el tipo de componentes activos del té y en la proporción en que estos se encuentren en el producto final.



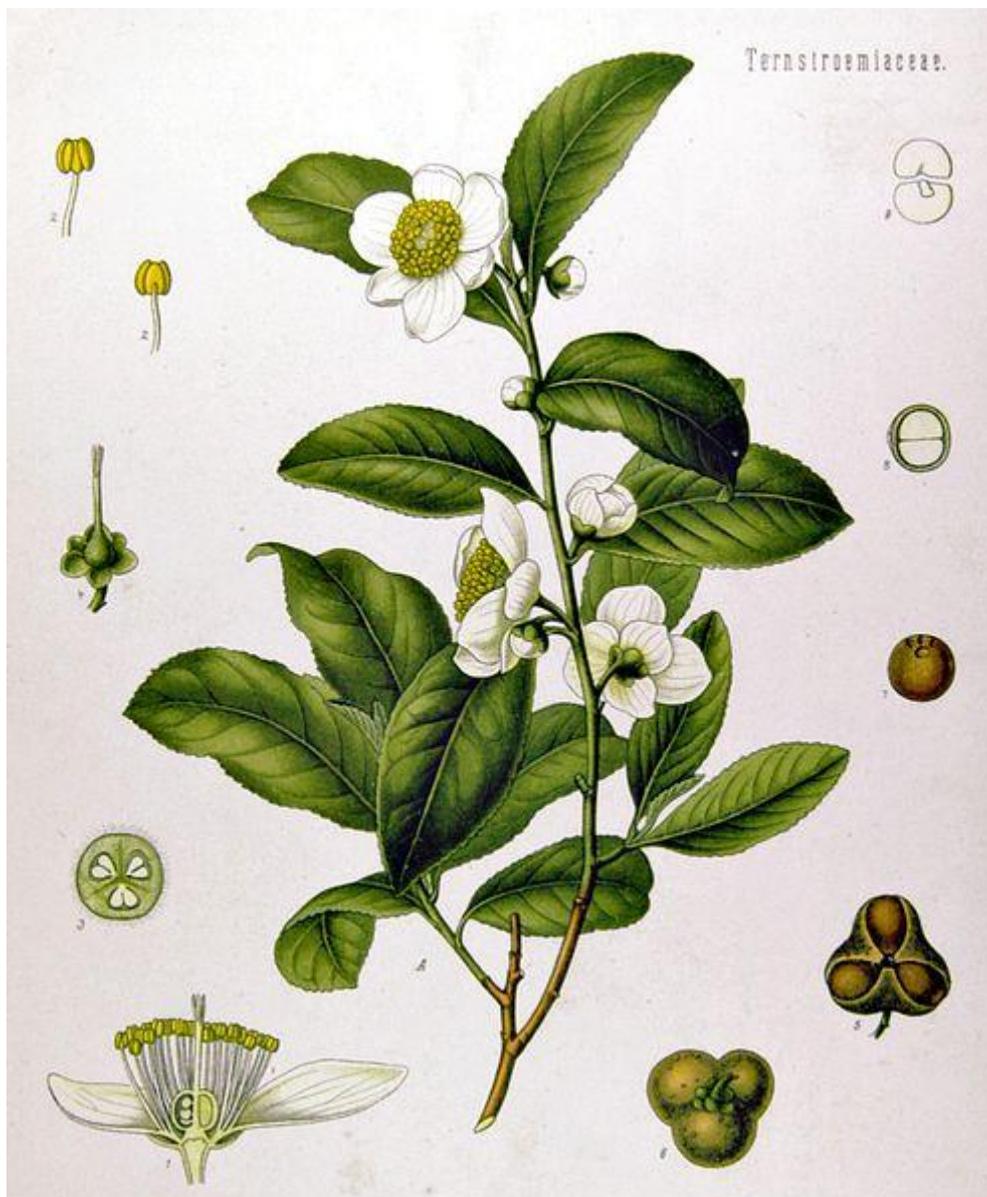
Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

El **té verde** es el té que, para su elaboración, las hojas recogidas se secan casi inmediatamente, lo que permite que las enzimas se inactiven parando el proceso natural de oxidación enzimática o de fermentación. De esta manera conserva intactos los componentes vitamínicos, antioxidantes y medicinales. Es una bebida rica en compuestos fenólicos, muchos de ellos, **polifenoles**. Estas sustancias orgánicas son responsables del color verdoso y ese característico sabor astringente del té. Entre los polifenoles se destacan las **catequinas**, especialmente las **epigalocatequinas galato-3** ó **EGCG**, con gran capacidad **antioxidante**; aunque debemos destacar que esa composición depende de varios factores como el lugar de cultivo, la diversidad de las plantas utilizadas, la estación del año de recolección y naturalmente, como ya se mencionó, el proceso de fabricación



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

CAMELLIA SINENSIS



De Wikipedia, enciclopedia libre.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Algunos científicos aseguran que el té verde japonés contiene más catequinas que el té verde chino. (59)

Esas sustancias, conocidas genéricamente como catequinas del té son cuatro las principales: EC, ECG, EGC y la más potente en contenido: EGCG; Se trata de nutrientes, distintos a las vitaminas y a los minerales, entre cuyas funciones está la de actuar como antioxidantes, protegiendo a los tejidos del deterioro causado por los radicales libres.

En los últimos cincuenta años se ha investigado en ensayos clínicos, a éstos poderosos antioxidantes del té en su función neutralizadora de los radicales libres que producen efectos dañinos en el organismo. Los radicales libres están asociados con el envejecimiento, cáncer, enfermedad de Parkinson; daño hepático por el alcohol, enfermedades relacionadas con el cigarrillo, etc. (60)

Los estudios demuestran que el EGCG puede desarrollar un papel clave en la defensa de los riesgos de salud asociados con los radicales libres y en la reparación de los daños que crean las enfermedades más comunes que asedian a la población en general. (60) Para comprender mejor las propiedades y o los beneficios de esas sustancias que contiene el té verde debemos comprender dos conceptos. (61) (62)

- Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado en capacidad de aparearse, por lo cual son muy reactivos. Estos radicales recorren nuestro organismo intentando robar un electrón de las moléculas estables, con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. Una vez que el radical libre ha conseguido robar el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable que se lo cede se convierte a su vez en un radical libre, por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células.

La vida biológica media del radical libre es de microsegundos; pero tiene la capacidad de reaccionar con todo lo que esté a su alrededor provocando un gran daño a las moléculas y a las membranas celulares. Los radicales libres no son intrínsecamente malos. De hecho, nuestro cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus. Esos radicales libres que



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

produce el organismo para llevar a cabo determinadas funciones son neutralizadas fácilmente por nuestro propio sistema y las encargadas de esa función son la catalasa y dismutasa. Estas enzimas no sólo las neutralizan, sino que además tienen la capacidad de desarmar los radicales libres sin desestabilizar su propio estado. (64)

Los radicales libres se producen en la respiración con la presencia de oxígeno que aunque es imprescindible para la vida celular de nuestro organismo, también induce la formación de éstas moléculas reactivas, que provocan a lo largo de la vida efectos negativos para la salud debido a su capacidad de alterar el ADN, las proteínas y los lípidos o grasas (oxidación). Por otro lado sabemos de la existencia de células que se renuevan continuamente como las de la piel, del intestino, y el hígado, y otras sin capacidad de renovación como las neuronas. En el transcurso de los años, los radicales libres pueden producir una alteración genética sobre las células que se dividen continuamente contribuyendo a aumentar el riesgo de cáncer por mutaciones genéticas o bien, disminuyen la funcionalidad de las células que se dividen tanto, disminuyendo el número de mitocondrias, que es característico del envejecimiento.

Hay situaciones en que aumenta la producción de radicales libres; como la contaminación ambiental o atmosférico, el tabaquismo, pues el humo de cigarrillo contiene hidrocarburo y aldehídos, las dietas ricas en grasas trans como los de la carne y leche, exposición excesiva a las radiaciones solares, la ingesta de aceites vegetales refinados hidrogenados tales como la margarina y el estrés entre otros. (63)

- Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan reacciones en cadena que dañan las células. (61)

Los antioxidantes se encuentran contenidos en el olivo, ajo, arroz integral, café, coliflor, brócoli, jengibre, perejil, cebolla, cítricos, semolina, tomates, aceite de semillas de vid, té verde, rojo, negro, romero, entre otras sustancias; también la leche materna. (56)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Diferentes investigaciones han demostrado que las EGCG por si sola concentran el 32% de toda la actividad antioxidante del té verde. ⁽⁵²⁾ Las catequinas del té verde son 100 veces más efectivas que la vitamina C y 25 veces más potentes que la vitamina E.

Los polifenoles no son los únicos antioxidantes que contiene el té verde, también presenta vitamina A, vitamina B2, vitamina C y carotenoides. La vitamina A ejerce un efecto protector sobre las mucosas. La vitamina B2 ayuda a mantener una mucosa sana. La vitamina C protege del cáncer de la cavidad bucal, de esófago, estómago y páncreas, al tiempo que evita la oxidación de las vitaminas A y E, prolongando su efectividad. La vitamina E es también un potente antioxidante, que cumple la función de proteger las membranas celulares del daño causado por los radicales libres. Debido a estos componentes, se le adjudican propiedades inmunológicas, antioxidantes, que protegen el epitelio y el endotelio. Teniendo en cuenta estas características podría utilizarse en forma preventiva, como colutorio en aquellos pacientes que reciban tratamiento quimioterápico.

Cabe destacar, que los minerales presentes en el té son realmente numerosos. Entre ellos está el calcio, cromo, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, molibdeno, sodio, fósforo, cobalto, estroncio, níquel, potasio, aluminio, flúor y selenio. ⁽⁵²⁾

Contiene también numerosos aminoácidos como el triptofano, la glicina, la serina y la teanina.

Las últimas publicaciones sobre el té verde muestran un amplio rango de efectos fisiológicos y farmacológicos. ⁽⁶⁵⁾ Dentro de las acciones no microbiológicas se puede mencionar la disminución del catabolismo de las catecolaminas, el efecto antiinflamatorio uniéndose a la efectividad del ácido ascórbico, el de actuar como antioxidante inhibiendo la enzima convertora de angiotensina, acción hipocolesterolemica, la inhibición de células implantadas y su potencial utilidad en la prevención del cáncer por su acción inhibidora sobre la carcinogénesis. Cabe destacar que en el área microbiológica también se ha investigado una acción antimicrobiana; como así también la utilidad para prevenir infecciones por rotavirus y enterovirus.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Dentro del campo odontológico, como publica el Journal of Periodontology, es capaz de ayudar y promover la salud de dientes y encías. (66)

Las infusiones de té verde contienen flúor; como sabemos este mineral actúa fortaleciendo los tejidos duros dentarios, por lo cual se describen propiedades anticariogénicas, así como por su concentración de flavonoides, que actúan también como antibacterianos. El consumo de infusiones de té verde especialmente sin azúcar refinado, contribuyen a una adecuada salud bucodental. (67)

La forma de uso más común es como infusiones; aunque se pueden presentar en ungüentos, cremas, caramelos, cápsulas o comprimidos. (68) Medline Plus ha publicado recientemente las siguientes dosis de algunas formas farmacéuticas, las cuales han sido estudiadas en investigaciones científicas.

Como una bebida: las dosis de té varían en forma significativa, pero generalmente están en rango de 1 a 10 tazas por día. La dosis que se usa está basada típicamente consumida en los países Asiáticos, la que es alrededor de 3 tazas por día, que proveen entre 240 a 320mg de polifenoles que son los ingredientes activos. Para preparar el té, la gente típicamente usa 1 cucharadita de hojas de té en 8 onzas de agua hirviendo.

- Para dolor de cabeza o mantenerlo alerta: se toma una cantidad de té que proporcione hasta 250mg de cafeína al día, o aproximadamente 3 tazas al día.
- Para mejorar el pensamiento: tomar una cantidad de té que proporcione 60mg de cafeína, o aproximadamente 1 taza.
- Para bajar el colesterol: el beber 10 o más tazas de té por día ha sido asociado con niveles reducidos de colesterol. Para bajar el colesterol también se ha usado 375mg diarios de un extracto de té verde enriquecido con Theaflavina que se toma por 12 semanas.
- Para las infecciones de cerviz debidas al virus del papiloma humano (VPH): se toman 200 mg diarios de un extracto de té verde solo o en combinación con ungüento de té verde por 8 a 12 semanas.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- Para prevenir enfermedad de Parkinson. Los hombres que consumen entre 421 y 2716 mg de cafeína total diarias (entre 5 y 33 tazas diarias) tienen menor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson. Sin embargo, un riesgo significativamente menor también está asociado con el consumo de 124 a 208 mg de cafeína (1 a 3 tazas al día). En las mujeres, el consumo más moderado de cafeína parece ser mejor, equivalente a aproximadamente 1 a 4 tazas de té por día. ⁽⁶⁸⁾

Como un ungüento

- Para las displasias de cervix por el (HPV), se usa un ungüento de té verde solo o en combinación con extracto de té verde por vía oral y se usa 2 veces a la semana por 8 a 12 semanas.
- Para las verrugas genitales, se ha usado un ungüento específico de extracto de té verde (Verengen, Bradley Pharmaceuticals) que proporciona 15% de kunecatechinas y se aplica tres veces al día a las verrugas externas por 16 semanas. ⁽⁶⁸⁾

Acerca de las experiencias médicas/odontológicas en base al uso del té verde:

- En 2011 una investigación llevada a cabo por el Instituto Linus Pauling de la Oregon State University, concluyó que la EGCG presente en el té verde tiene una poderosa capacidad para aumentar las células T estimulando el sistema inmunológico y suprimiendo los trastornos autoinmunes. ⁽⁶⁹⁾

- Un estudio publicado en septiembre de 2006 de la revista Journal of the American Medical Association concluyó: El consumo de té verde se asocia con reducción de la mortalidad por todas las causas y por enfermedad cardiovascular, pero no con la reducción de la mortalidad por cáncer. Estudio realizado en Universidad de Japón, con 40.530 adultos japoneses, de 40-79 años de edad, sin antecedentes de acciones cerebrovascular, enfermedad coronaria o cáncer al inicio de referencia en 1994. Los participantes que consumían 5 o más tazas de té verde al día tenían un riesgo 16% más bajo de todas las causas



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

de mortalidad y un riesgo de 26% más bajo de enfermedad cardiovascular que los pacientes que consumían menos de una taza de té por día. (69)

El estudio también afirma: Se espera que el consumo de esta bebida contribuya sustancialmente a la prolongación de la esperanza de vida, teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son las dos causas principales de muerte en todo el mundo. (69)

- Un estudio realizado en la edición de febrero de 2006 de la revista *American Journal of Clinical Nutrition* concluyó que un mayor consumo de té verde se asocia con una menor prevalencia de deterioro cognitivo en los seres humanos.

- En mayo de 2006, los investigadores de la Yale University School of Medicine realizaron un artículo de revisión evaluando más de 100 estudios sobre los beneficios de té verde. Hace referencia a las bajas tasas de enfermedades cardíacas y cáncer en Asia a pesar de las altas tasas de consumo de cigarrillos. Se especuló con que los 1,2 litros de té verde consumidos diariamente por muchos asiáticos proporcionan altos niveles de polifenoles y otros antioxidantes. Estos compuestos pueden funcionar de varias maneras para mejorar la salud cardiovascular, incluyendo la prevención de que las plaquetas se peguen entre sí (efecto anticoagulante) y la mejora de los niveles de colesterol, comentaron los investigadores cuyo estudio apareció en la edición de mayo de la revista de la American College of Surgeons. El té verde puede prevenir la oxidación del colesterol LDL, que, a su vez, puede reducir la acumulación de placa en las arterias, afirmaron los investigadores. (69)

- Un estudio publicado el 22 de agosto de 2006 en *Psicología Biológica* observó la modificación de la respuesta al estrés por la L-teanina, un químico que se encuentra en el té verde. Se sugiere que la ingestión oral de L-teanina podría causar efectos antiestrés a través de la inhibición de la oxidación de las neuronas corticales. (69)

- En un estudio doble ciego aleatorio controlado con placebo llevado a cabo por la División de Medicina Cardiovascular, Centro Médico Universitario Vanderbilt, Nashville, Tennessee, se les dio a 240 adultos extracto de teaflavina enriquecida



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

con té verde en forma de cápsulas de 375 mg al día o un placebo. Después de 12 semanas, los pacientes en el grupo de extracto de té tuvieron significativamente menos lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y el colesterol total (16,4% y 11,3% inferior al de referencia, $p < 0,01$) que el grupo placebo. El autor concluyó que la teaflavina enriquecida con extracto de té verde puede ser utilizada junto con otros productos dietéticos para reducir el LDL-C.

- Otro estudio semejante fue realizado recientemente en Brasil. Estudio prospectivo, doble ciego y cruzado de la *Camellia Sinensis* (té verde) en las dislipidemias. Se implicaron 33 pacientes entre 21 a 71 años de edad a los que se sometió a tratamiento con cápsulas conteniendo 252 mg de extracto seco del té verde o placebo, administrada por 16 semanas. Se evidenció el efecto, el cual redujo significativamente, en 8 semanas, los niveles de colesterol total y LDL-colesterol en ese grupo de pacientes. (70)

- Un estudio publicado en enero de 2005 de la revista *American Journal of Clinical Nutrition* concluyó que el consumo diario de té que contiene 690 mg de catequinas durante 12 semanas redujo la grasa corporal, lo que sugiere que las catequinas podrían ser útiles en la prevención y la mejora del estilo de vida las relacionadas con la obesidad. (69)

En odontología los estudios realizados se inclinan a procesos de etiología infecciosa como la caries dental y la enfermedad periodontal.

- En la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario, Argentina, se realizó un estudio experimental evaluando 50 pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de periodontitis crónica. Se utilizó el té en forma de gel y un placebo. La aplicación del tratamiento fue en ambos casos de una sola vez, se extrajeron muestras de placa subgingival para determinar la eficacia microbiológica del tratamiento. Los intervalos de evaluación clínica y microbiológica se realizaron a los 30 días; por tanto sus autores concluyeron que el uso de extracto de té verde asociado a la terapia periodontal mecánica ha sido sensiblemente eficaz en la reversión de las variables clínicas en el tratamiento de periodontitis crónica. (65)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- En la Facultad de Odontología Universidad Nacional Mayor de San Marcos, se realizó un estudio para determinar la efectividad in vivo de un gel elaborado con carboximetilcelulosa y extracto alcohólico de té verde, e in vivo sobre microorganismos relacionados con la enfermedad periodontal. En lo referente a los resultados en los pacientes se observó una mejoría del índice gingival luego de la exposición al gel con extracto de té verde hasta 2 semanas. Se concluye que el extracto de té verde tiene acción antimicrobiana sobre las cepas ATCC de *P. loechi*, *P. anaerobius* a diversas concentraciones utilizadas, pero el gel sólo manifiesta un efecto en el sitio de contacto. Hubo mejoras de los índices gingivales en los pacientes tratados con el gel hasta las 2 semanas de evaluación. (71)



MATERIAL Y MÉTODO

- ❖ Se realizó un estudio transversal en el Servicio de Oncología del Hospital Interzonal de Enfermos Neuropsiquiátricos de Agudos y Crónicos Alejandro Korn (HIEN), seleccionando una muestra de 100 pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico.
- ❖ Los criterios de inclusión fueron:
- ❖ Pacientes con tumores no localizados en cabeza y cuello
- ❖ Pacientes que concurren 1 o 2 semanas antes de recibir el primer ciclo de quimioterapia.
- ❖ A todos los pacientes se les pidió el consentimiento informado.
- ❖ Se utilizó un instrumento de recolección de datos (Anexo 1)
- ❖ Se recogieron los siguientes datos de las historias clínicas: tipo de tumor maligno, localización, estadificación, tratamientos anteriores, protocolo de tratamiento citotóxico, cantidad de ciclos previsto.
- ❖ Se enseñaron técnicas de cepillado. Se utilizaron pastillas de fucsina que son reveladoras de placa bacteriana. Se les pidió a los pacientes que mastique una durante 1 minuto, haciendo que se mezcle con la saliva; ésta debe pasar por todos los dientes y por todas sus superficies. Luego se enjuagaron con agua y posteriormente visualizaron la placa ante un espejo. De esta manera se mostraron las zonas donde el cepillado era deficiente.
- ❖ Se controló a todos los pacientes la higiene bucal por medio del índice de O'Leary. Este índice valora sencillamente la presencia o ausencia de placa en las cuatro superficies del diente (todas, menos la oclusal en dientes posteriores). En las superficies proximales se examinó la presencia de placa fundamentalmente a nivel gingivodental en las zonas mesio y disto vestibular y mesio y disto palatina o lingual. Se determinó sumando los sectores con placa, dividiendo por el número de sectores presentes (número de dientes multiplicado por 4) y multiplicando por 100. (Anexo 2)
- ❖ Posteriormente se dividió la muestra en dos grupos: A y B. Al grupo A se le indicó enjuagatorios con té verde, "La Virginia", realizado con un saquito



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

de té en 100 cc de agua hirviendo durante 5 minutos, seis veces por día, desde 5 días antes del tratamiento quimioterápico hasta 15 días después. El grupo B se tomó como control y testigo.

- ❖ Se verificó la presencia o no de mucositis y su grado registrando en un instrumento de recolección (Anexo 1)
- ❖ Se realizó la observación clínica e iconográfica de la mucosa bucal, para detectar cualquier manifestación clínica de mucositis; desde el ingreso del paciente y con un seguimiento sistemático hasta el final de la terapia oncológica. El sistema de medición utilizado es el de la OMS, el cual se encuentra dentro de las escalas generales y por tal motivo hemos incluido algunos criterios más puntuales que surgieron del interrogatorio realizado en los seguimientos a los pacientes a lo largo del tratamiento.
- ❖ Finalmente, se realizó la sistematización de los datos en tablas ad hoc y el análisis estadístico de los resultados obtenidos con un test de significancia.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Grado 0: Normalidad

Grado 1: Eritema generalizado -Mucosa enrojecida – No dolor-Voz normal

Grado 2: Eritema - Ulceras poco extensas - Se mantiene la deglución de sólidos - Dolor ligero

Grado 3: Ulceras extensas - Encías edematosas - Saliva espesa - Se mantiene la capacidad para deglutir líquidos – Dolor - Dificultad para hablar

Grado 4: Ulceras extensas - Encías sangrantes – Infecciones - No hay saliva - Imposibilidad de deglutir - Soporte enteral o parenteral - Dolor muy extenso.

CRITERIOS INCLUIDOS EN EL GRADO 1

- 1a Eritema generalizado
- 1b Ligera sensación quemante, soporta alimentos tibios
- 1c Franca sensación de quemazón, sólo soporta alimentos naturales o fríos.



ANEXO 1: Índice de O'Leary

Diagrama para el Índice de O'Leary de la ficha: cada diente esta dividido en cuatro sectores, que corresponden a sus caras: mesial, vestibular, distal y palatino o lingual.

Índice de O'Leary

| | | |
|--------------------------------|---|-------------------|
| Índice primera consulta | % | Fecha: / / |
|--------------------------------|---|-------------------|

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Índice Alta

| | | |
|--|---|-------------------|
| | % | Fecha: / / |
|--|---|-------------------|

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

El resultado se obtiene sumando el número de superficies teñidas con sustancia revelante dividiendo a este número por la cantidad total de superficie dentarias presentes en boca y multiplicando por cien.

Número de superficies teñidas
 ----- x 100= ----- %
 Número de superficies presentes

En condiciones normales la placa no es visible. El interés de poderla visualizar se debe a que permite el perfeccionamiento y control de la higiene bucodental. Los reveladores de placa son sustancias que tiñen la placa haciéndola visible. Los procedimientos de visualización pueden ser básicamente de dos tipos:

- * Físico-químicos: Isotiocianato de fluoresceína + lámpara ultravioleta (poco utilizado).
- * Químicos: Son los más utilizados por ser los más sencillos. Para visualizar la placa se pueden utilizar diversos colorantes que pueden emplearse solos o en combinación, tales como:
 - Eritrosina (en forma de tabletas o soluciones)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- Fucsina básica (tabletas o soluciones)
- Colorantes alimenticios (añadir 3 gotas en una cucharadita de agua)
- Eritrosina + verde malaquita (nombre comercial "Displaque"): es un test bicolor. Tiñe de azul la placa antigua (de más de tres días) y de rojo la placa reciente.

Técnica

1. Si se utilizan tabletas, se le pide al paciente que mastique una durante 1 minuto, haciendo que se mezcle con la saliva; ésta debe hacerse pasar por todos los dientes y por todas sus superficies. El paciente se enjuaga con agua y posteriormente puede visualizar la placa ante un espejo.
2. En el caso de soluciones se colocan 2-3 gotas en la punta de la lengua y se pide al paciente que pase la lengua por todas las superficies de los dientes.
3. Con los colorantes alimenticios, si éstos han sido disueltos, el paciente se debe enjuagar la boca con ellos.
4. Es posible utilizar los colorantes en solución haciéndolos pasar sobre los dientes en una torunda de algodón, por ejemplo en niños y pacientes discapacitados

Para realizar un control de placa, es conveniente utilizar el revelado de placa después del cepillado para que el paciente pueda determinar en qué dientes o superficies dentarias persiste la placa después de cepillarse, de forma que pueda mejorar la técnica.

ÍNDICES DE PLACA

* Índice de O'Leary: Es muy sencillo, práctico y rápido de hacer. Valora sencillamente la presencia o ausencia de placa en las cuatro superficies del diente (todas, menos la oclusal en dientes posteriores). En las superficies proximales se examinará la presencia de placa fundamentalmente a nivel gingivodental en las zonas mesio y disto vestibular y mesio y disto palatina o lingual. Se determina sumando los sectores con placa, dividiendo por el número de sectores presentes (número de dientes multiplicado por 4) y multiplicando por 100).



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

ANEXO 2: Ficha control

Ficha Nº:

Fecha:

| | |
|---------------------------------|----------------|
| Apellido y Nombre | |
| Sexo | |
| Edad | |
| Domicilio | |
| Teléfono | |
| Ocupación | |
| Diagnóstico | |
| Localización | |
| Estadificación | |
| Tratamientos anteriores | |
| Protocolo quimioterápico | |
| Dosificación | |
| Ciclos/fechas | |
| Colutorios de té verde | Si / No |

| | |
|---------------------------|----------------|
| Mucositis | Si / No |
| Fecha de aparición | |
| Grado | |

Observaciones:



ICONOGRAFÍAS



GRUPO A: G1a



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1a



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1a



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1a



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1a



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO A: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO B: G1a



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO B: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO B: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO B: G1b



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO B: G1b



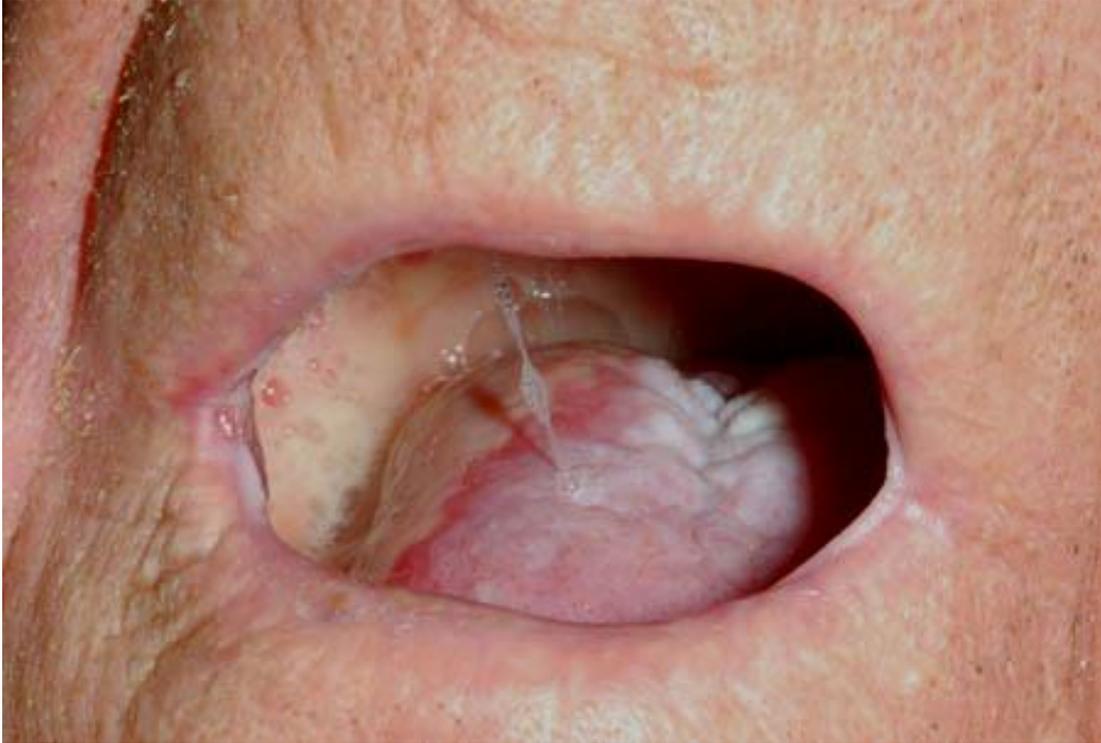
Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO B: G2



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico



GRUPO B: G3



GRUPO B: G3



RESULTADOS

Se analizaron 100 fichas provenientes de un estudio transversal realizado en el Servicio de Oncología del Hospital Interzonal de Enfermos Neuropsiquiátricos de Agudos y Crónicos Alejandro Korn (HIEN)

De las 100 fichas, 65% correspondieron al género femenino, y 35% al género masculino. (Gráfico I)

Las edades oscilaron entre 16 y 77 años para el género femenino y entre 21 y 82 años para el género masculino. (Gráfico II)

La localización más frecuente del tumor en el género femenino fue mama con 66% (33/50) seguido de útero con 24% (12/50). (Gráfico III) En el género masculino, la localización más frecuente del tumor fue pulmón con 22% (11/50) seguida por próstata con 12% (6/50). (Gráfico IV)

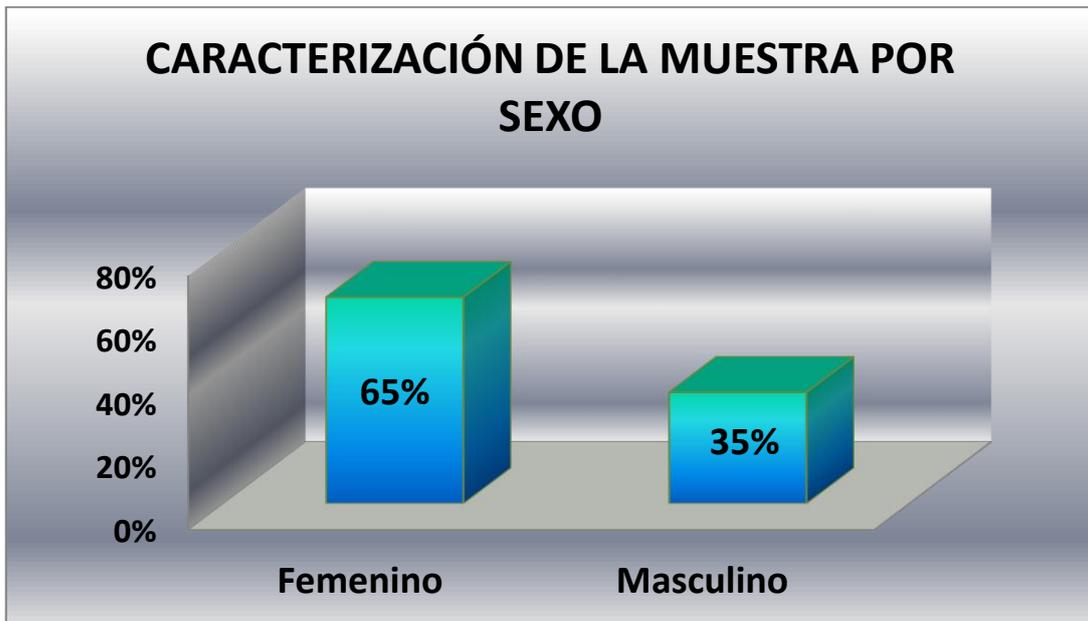


GRÁFICO I

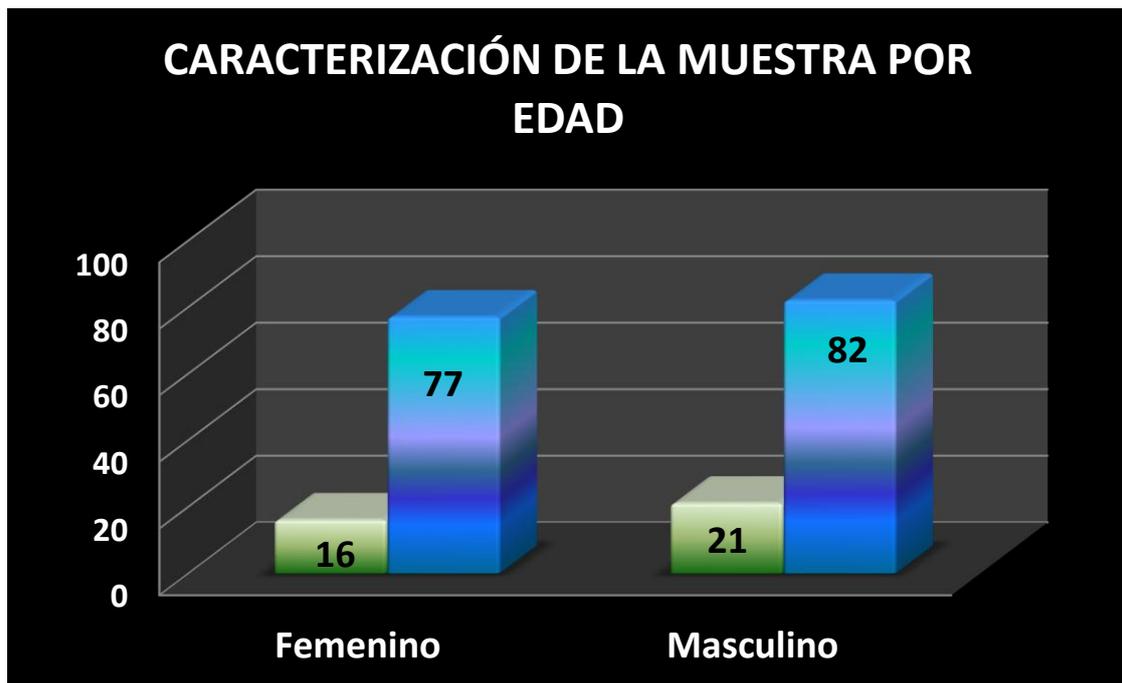


GRÁFICO II

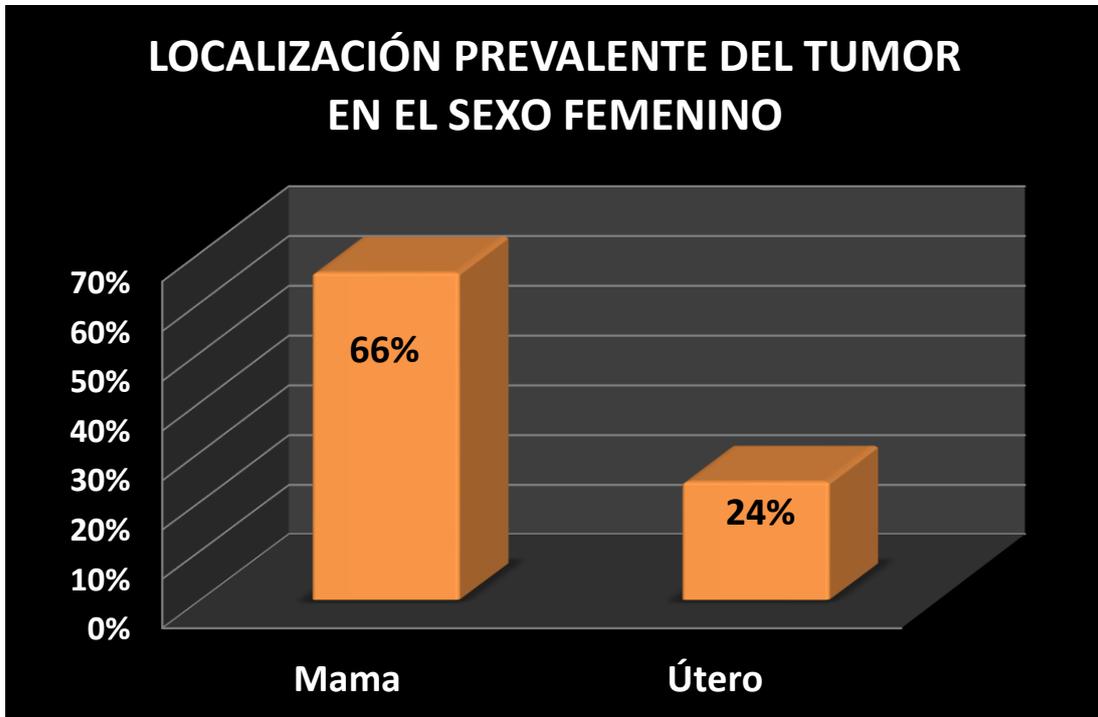


GRÁFICO III

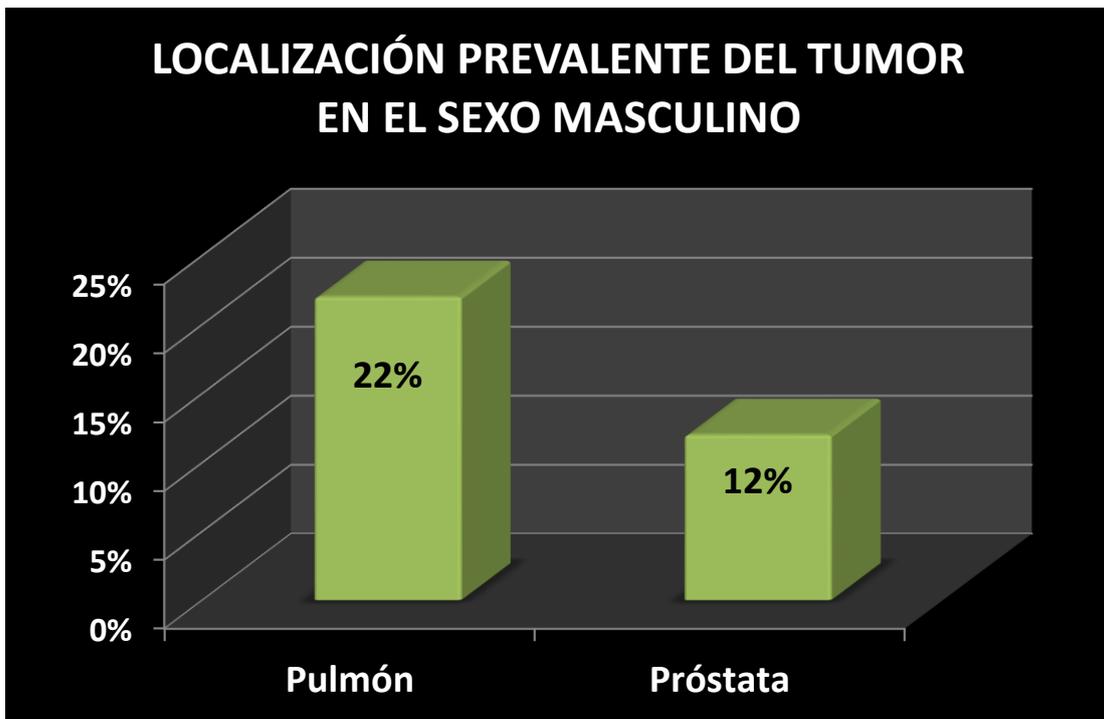


GRÁFICO IV



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

La muestra de 100 pacientes se dividió en dos grupos: A (tratado) y grupo B (control y testigo).

Índice de O'Leary

A continuación se presenta el índice de O'Leary según grupo tratado

Se dividió la interpretación de la escala en tres categorías 0-12% aceptable, cuestionable 13-23% y deficiente 24-100%

| Grupo | O'LEARY | | | Total |
|---------|--------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| | 0-12% Aceptable | 13-23% Cuestionable | 24-100% Deficiente | |
| Control | 2% (1/50) | 30% (15/50) | 68% (34/50) | 100% |
| Tratado | 4% (2/50) | 20% (10/50) | 76% (38/50) | 100% |

Se aplicó la prueba de Chi cuadrado para comprobar si hay diferencias significativas entre grupo control y Grupo tratado, con respecto al índice O'Leary. Resultado: $\chi^2 = 1.56$, $p = 0.45$.

Conclusión: no se observan diferencias significativas ($p > 0.05$) entre ambos grupos

Mucositis

En el grupo Control se observó que 84% (42/50) presentaron mucositis siendo el grado más frecuente el G1a

En el grupo Tratado se observó que 26% (13/50) presentaron mucositis siendo el grado más frecuente el G1a (Gráfico V)

| Grados | CONTROL | TRATADO |
|--------|---------|---------|
| No | 8 | 37 |
| G1a | 29 | 9 |
| G1b | 6 | 2 |
| G1c | 3 | 2 |
| G2 | 3 | 0 |
| G3 | 1 | 0 |
| Total | 50 | 50 |



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

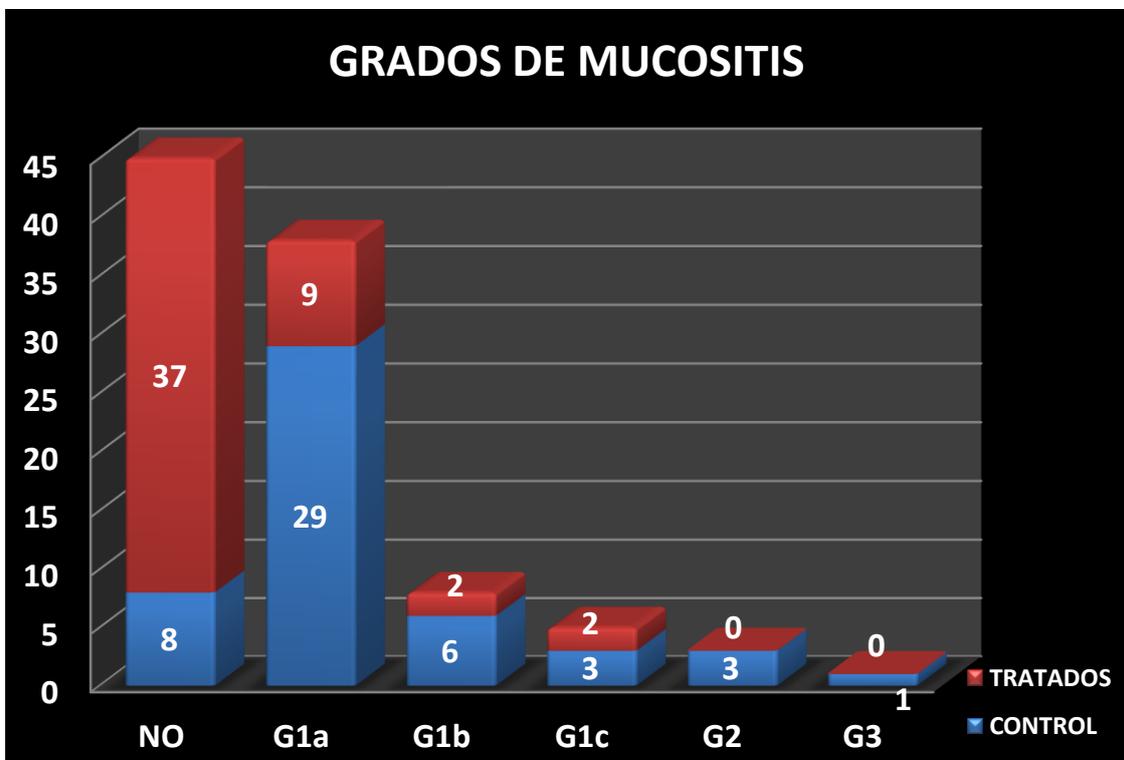


GRÁFICO V



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Luego de aplicar la prueba de Chi cuadrado para comprobar si hay diferencias significativas entre grupo Control y Grupo tratado, con respecto a presencia de mucositis, se obtuvo un resultado de $\chi^2= 33$, $p=0.001$

Conclusión: se observan diferencias significativas ($p<0.001$) entre ambos grupos.

Análisis según droga utilizada

Para cada droga más frecuentemente utilizada, se realizaron tablas tetracóricas teniendo en cuenta la presencia o no de mucositis (sin tener en cuenta el grado, porque se disgregaría mucho la información) en la Muestra Real y en la Muestra Control

Utilizando Epilnfo, se calculó el valor de Chi cuadrado ($p=0,05$) o el Test Exacto de Fisher, según correspondiera. También se calculó el valor de RR (riesgo relativo) para comprobar asociación entre uso del colutorio de té verde y presencia de mucositis.

| CISPLATINO | | | |
|-----------------|---------------|---------------|-------|
| Grupos | Sin Mucositis | Con mucositis | Total |
| Muestra Real | 7 | 6 | 13 |
| Muestra Control | 3 | 13 | 16 |
| Total | 19 | 10 | 29 |

Test Exacto de Fisher= 0,06
RR= 0,57 (0,3<RR<1,07)

Conclusión: no se observan diferencias significativas entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

| CICLOFOSFAMIDA | | | |
|-----------------|---------------|---------------|-------|
| Grupos | Sin Mucositis | Con mucositis | Total |
| Muestra Real | 10 | 4 | 14 |
| Muestra Control | 1 | 14 | 15 |
| Total | 11 | 18 | 29 |

$\chi^2= 12$ ($p<0,001$)
RR= 10,7 (1,5<RR<73)

Conclusión: se observan diferencias altamente significativas ($p<0,01$) entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis. La muestra Real tiene una probabilidad 10 veces mayor de no tener mucositis que la muestra Control

| FLUORACILO | | | |
|-----------------|---------------|---------------|-------|
| Grupos | Sin Mucositis | Con mucositis | Total |
| Muestra Real | 14 | 4 | 18 |
| Muestra Control | 2 | 10 | 12 |
| Total | 16 | 14 | 30 |

$\chi^2= 10$ ($p<0,001$)
RR= 4,67 (1,29<RR<16,9)

Conclusión: se observan diferencias altamente significativas entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis
La muestra Real tiene una probabilidad 4,67 veces mayor de no tener mucositis que la muestra Control



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

| DOXORUBICINA | | | |
|-----------------|---------------|---------------|-------|
| Grupos | Sin Mucositis | Con mucositis | Total |
| Muestra Real | 10 | 3 | 13 |
| Muestra Control | 1 | 11 | 12 |
| Total | 11 | 14 | 25 |

$\chi^2= 11,9$ ($p<0.001$)
RR= 9,23 (1,38<RR<61)

Conclusión: se observan diferencias altamente significativas entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis
La muestra Real tiene una probabilidad 9 veces mayor de no tener mucositis que la muestra Control



DISCUSIÓN

Aunque muchas intervenciones utilizadas para el tratamiento o la prevención de la mucositis tienen alguna evidencia que pudiera sustentar su uso, ninguna hasta este momento ha sido validada concluyentemente. La aplicación de algunos protectores de la mucosa para disminuir el dolor bucal asociado a la mucositis ha mostrado resultados dispares. (72)

A pesar del frecuente reclutamiento de pacientes en ensayos multicéntricos de tratamiento para el cáncer, no ha sucedido lo mismo para su atención oral porque no existieron estudios multicéntricos. La falta de duplicación de los estudios que investigaron las mismas intervenciones limita la fuerza de las pruebas y la posibilidad de realizar generalizaciones.

Por otro lado, los datos aportados por la revisión realizada por *The Joanna Briggs Institute* (73) aunque la clorhexidina se recomienda y se utiliza comúnmente, su efectividad se mantiene incierta. Así mismo estos mismos estudios apoyan el uso de la crioterapia como un método barato y efectivo que minimiza la mucositis provocada por bolo de 5-fluoracilo pero no es efectivo para perfusiones continuas.

Los hallazgos encontrados en dos ensayos clínicos utilizando manzanilla resultan ser contradictorios debido a que en el primero (74) con un total de 98 participantes se encontró un retraso significativo en el inicio y reducción de la severidad de la mucositis frente al segundo con un total de 164 participantes en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (75)

Tal controversia hace que aún no existan pruebas suficientes que apoyen o rechacen la manzanilla como más o menos efectiva que el placebo.

La clorhexidina posiblemente sea una de las soluciones en enjuagues bucales más comúnmente utilizada e identificada en los estudios como profilaxis y tratamiento para mucositis causada por quimioterapia. En distintos ensayos clínicos que estudiaron este antiséptico, ninguno aportó información suficiente para apoyar o rechazar que este producto fuera más o menos efectivo que otro antiséptico. Un ensayo (200 participantes) pudo estudiar los costes comparando tres intervenciones supuestamente efectivas: la Clorhexidina, Solución “magia” (lidocaína, hidróxido de aluminio, magnesio y difenhidramina) y Bicarbonato. (76)



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Las conclusiones fueron que, debido a la efectividad comparable entre los tres, es decir, ninguno se mostró superior al otro, el bicarbonato presentaba mejor ventaja al ser más barato, no requerir prescripción y ser fácil de preparar incluso en el domicilio de la persona. A todo ello hay que añadir los resultados encontrados en una revisión sistemática cuyas conclusiones fueron que los enjuagues bucales con agua o suero salino resultaban ser de igual efectividad que la clorhexidina. (77)

Dos ensayos compararon la povidona yodada sin alcohol al 1:1000 con el agua estéril y solución salina no encontrándose tampoco diferencias estadísticas entre ambos grupos. En el primero (40 pacientes) los casos de mucositis incidieron en el 80% del grupo experimental frente al 100% aparecida en el grupo control. (78)

El segundo estudio (132 pacientes) tampoco mostró diferencias en cuanto a prevención se refiere. (79)

Los enjuagues bucales entre 4 y 6 veces al día con alopurinol (inhibidor de la xantinaoxidasa) se han evaluado como profilaxis contra la mucositis provocada específicamente por la acción de la quimioterapia con 5-FU. Las pruebas de su uso como colutorio implican resultados muy beneficiosos aunque éstos sólo se basan en un ensayo a doble ciego compuesto por 44 pacientes. Los pacientes del grupo alopurinol, no sólo mostraron una disminución significativa en la prevención de la mucositis, sino que en los que la presentaron, sus síntomas fueron de menor intensidad comparados con el grupo placebo. (80)

Se encontraron 8 ensayos utilizando sucralfato, uno de ellos cruzado (81) en los que se compararon la intervención en suspensión con un placebo. En general, los estudios mostraron resultados conflictivos además de la variabilidad de dosis (1-2 g), frecuencia (3-6 veces al día) haciendo de ello una difícil interpretación de la eficacia.

El factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) son citoquinas que estimulan la hematopoyesis y modulan las funciones de los leucocitos.

Se ha evaluado la efectividad de estos agentes en nueve ensayos clínicos aleatorios y dados los resultados contradictorios no se puede demostrar un claro efecto beneficioso del enjuague bucal que contenga GM-CSF.



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

Sorprende que resultados de varios estudios encontrados acerca del G-CSF administrado subcutáneamente afirmen demostrar que su aplicación podría ser efectiva para prevenir y reducir la duración de la mucositis. (82) (83) (84)

No existen pruebas suficientes para apoyar o rechazar que la glutamina es más o menos efectiva que el placebo para la prevención de mucositis en pacientes que reciben quimioterapia. (85) (86) (87)

En nuestra investigación, utilizando colutorios de té verde, con una muestra de 100 pacientes (50 grupo control y 50 grupo tratados) hallamos que en el grupo control se presentó mucositis en el 84% de los pacientes, mientras que en el grupo tratado sólo se presentó en el 26% de los pacientes.

Los quimioterápicos más utilizados fueron el cisplatino, ciclofosfamida, fluoracilo y doxorubicina. En el caso del cisplatino no se observaron diferencias significativas entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis. Cuando el quimioterápico utilizado fue la ciclofosfamida se observaron diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis. La muestra Real tuvo una probabilidad 10 veces mayor de no tener mucositis que la muestra Control. Con respecto al fluoracilo se observaron diferencias altamente significativas entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis. La muestra Real tuvo una probabilidad 4,67 veces mayor de no tener mucositis que la muestra Control. En la doxorubicina se observaron diferencias altamente significativas entre la Muestra Real y la Muestra Control con respecto a presencia de mucositis. La muestra Real tuvo una probabilidad 9 veces mayor de no tener mucositis que la muestra Control.

Hacemos hincapié en la relevancia del estado bucal de los pacientes antes, durante y después de la quimioterapia. Es fundamental la eliminación de todos los focos sépticos tanto dentales como periodontales antes del inicio del tratamiento oncológico, las exodoncias simples deben realizarse como mínimo unos 15 días antes de la quimioterapia. Si las exodoncias son quirúrgicas se deberían practicar de 4 a 6 semanas antes. Asimismo, deben obturarse las caries y ajustarse las prótesis removibles para eliminar los posibles factores traumáticos. Durante la quimioterapia es importante mantener una buena



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

hidratación de la mucosa oral mediante una ingesta hídrica adecuada y de los labios con soluciones a base de carboximetilcelulosa. No se recomienda la vaselina por su intenso efecto de sequedad posterior. Mantener una buena higiene oral como un factor que reduciría la incidencia y gravedad de la toxicidad mucosa. Tras la finalización del tratamiento oncológico, no debe olvidarse el cuidado y mantenimiento de la cavidad bucal ya que determinados efectos secundarios se manifiestan más tardíamente. No se recomienda realizar ninguna intervención odontológica agresiva (exodoncias fundamentalmente) hasta pasados 6 meses de finalizar la quimioterapia.



CONCLUSIONES

Luego del análisis de los hallazgos encontrados en este trabajo de tesis podemos emitir las siguientes conclusiones:

- ❖ 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
- ❖ Una prevención efectiva de la mucositis requiere un examen de la cavidad oral para identificar enfermedades orales que puedan complicar el tratamiento quimioterápico. No obstante existe una serie de factores de riesgo que influyen en su aparición: tipo de fármaco, esquema y dosis administrada, tiempo y vía de administración, edad de los pacientes (es más grave en los más jóvenes), sexo (más grave en mujeres) e higiene dental.
- ❖ La mucositis constituye una alta demanda asistencial ambulatoria e incluso hospitalaria en los casos más graves ya que produce un impacto sobre la salud ya deteriorada por la patología base que repercute en la calidad de vida del enfermo, aumenta la ansiedad, la incomodidad, el dolor. En este contexto la atención integral es prioritaria para que a través de la prevención o el tratamiento eficaz se restablezca el bienestar, la autoestima que el enfermo ha visto mermados como consecuencia de la terapia que se le aplica. La valoración sistemática de la cavidad oral junto con una educación sanitaria adecuada y eficaz durante el tratamiento de quimioterapia permite establecer las medidas para prevenir o paliar la toxicidad.
- ❖ Todos los pacientes con riesgo de desarrollar mucositis deberían recibir un protocolo estándar de cuidado oral como componente continuo de su cuidado. El objetivo de este protocolo es conseguir y mantener una boca limpia y limitar las infecciones a través de la mucosa dañada.
- ❖ Es importante que poco a poco el odontoestomatólogo se implique y participe en el equipo oncológico interdisciplinar y que esté en permanente contacto con la Unidad de Oncología donde se trata al



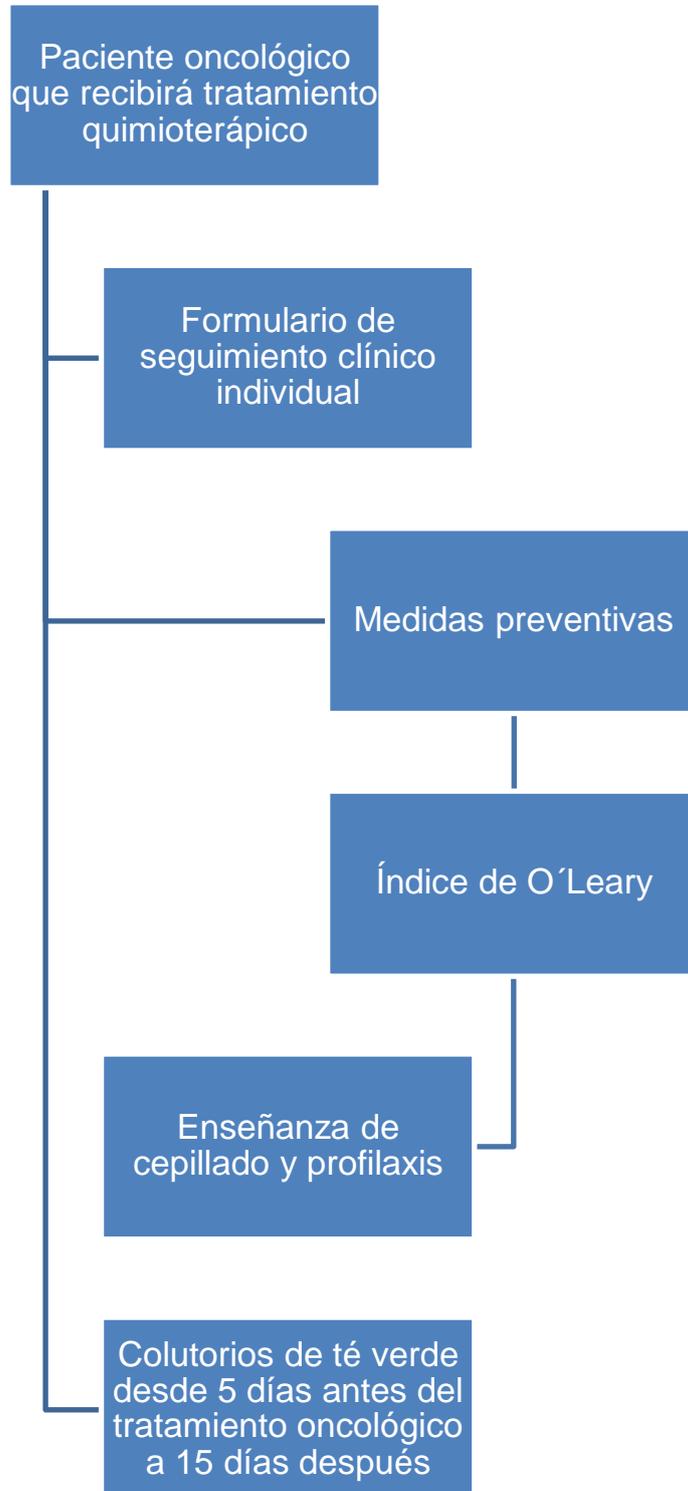
Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

paciente con la finalidad de prevenir y tratar las complicaciones bucales y mejorar la calidad de vida del paciente oncológico.

- ❖ El té verde es una bebida rica en polifenoles antioxidantes, vitaminas, minerales, aminoácidos, entre otros componentes. Actúa como agente antimicrobiano y se emplea en diferentes alteraciones ya sea como bebida, ungüento o colutorio. En nuestra investigación ha demostrado ser efectivo para prevenir la mucositis o reducir la severidad de sus síntomas en pacientes a los que se les controló la placa bacteriana por medio del índice de O'Leary y se les enseñó sobre la importancia de la higiene bucodental, como mantener la higiene oral y cómo desarrollar una rutina diaria de cuidado oral. (Algoritmo de actuación)
- ❖ Los mejores resultados se obtuvieron cuando las drogas utilizadas fueron **ciclofosfamida, fluoracilo y doxorubicina.**
- ❖ Estos resultados nos sugieren que deben hacerse estudios repetidos, con mayor cantidad de pacientes, incluso combinando con otra intervención igual de efectiva para lograr potenciar sus efectos en cuanto a prevención y control y por tanto mejorando sus resultados.



ALGORITMO DE ACTUACIÓN





BIBLIOGRAFIA

- 1- Sabater M., Rodríguez M., De Rivera, Sánchez J.M., López López J., Chimientos E., Tratamiento de la mucositis oral con un protector de la mucosa. *Dentum* 2006; 6 (1):36-41
- 2- Sonis ST., Woods PD., White BA: Pretreatment oral assessment. *Journal of the National Center Institute Monographs* 1990; 9: 29-32
- 3- McGuire, DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash. *Center Pract* 10:179-91.2002
- 4- Montero, LA; Hervás, A; Morera, R; Ramos, A. Toxicidad sobre piel y mucosas: tratamientos de soporte. *Oncología* 27: 402-7.2004
- 5- Sabater Recolons M.M., Rodríguez de Rivera Campillo M.E., López López J., Chimientos Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. *Av. Odontoestomatol* Vol. 22 Nº 6 Madrid Nov/Dic. 2006
- 6- University of Bonn, Medical Center. Complicaciones orales del cáncer y de su terapia. 208/02904
- 7- Ceccotti, Sforza, Carzoglio, Luberti, Flichman. El diagnóstico en clínica estomatológica. Ed. Médica Panamericana Bs. As. ISBN 950-06-0338-1 Cap. 26: 369-373
- 8- López Castaño F., Oñate Sánchez R., Chicano Roldán R., Merino Cabrerizo C. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* (Ed. Imp) Vol. 10 Nº 5 Valencia Nov/Dic. 2005
- 9- Kóstler 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
- 10-Giraldo Molina M, Guzmán Estupiñán R. Mucositis oral en paciente con terapia antineoplásica. *Medicina UPB* 2010, 29(2):135-143
- 11-Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al.: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Data base Syst Rev*. 12: CD000978, 2010



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- 12-Giner P, Cajaraville G, Alonso P, Sotoca MJ. Mucositis. Atención Farmacéutica. European Journal of Clinical Pharmacy 2000; 2: 203-5
- 13-Zambrano O, Viera N. Oral mucositis induced by methotrexate in children suffering from leukemia. January 2004, Vol.1 N°1: 30-37
- 14-Melo Alejandro - Florián. Mucositis oral. Medicina, Dolor, Infectología, Biología, Citología, Oncología, Cáncer, Mortalidad, Coloproctología. Abril 24, 2012. Disponible en:
<http://alejandromeloflorian.wordpress.com/2012/04/24/mucositis-oral/>
- 15-American Cancer Society y National Cancer Institute. 2006 Texas Health Resources Inc.
- 16-Cheguirián ML, Carbajal LR, Ledesma ME, Enrico MC, Reale AL, Culasso C, Bertoni L. Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. Rev. Argent. Microbiol. Vol. 40 N°2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires Abr/Jun 2008
- 17-Schubert MM, Peterson DE, Lloid ME: Oral complications. In: Blume KG, Forman SJ, Applebaum FR, eds.: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rd ed. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 2004; 911-28
- 18-Lara ML, Cadema JJ, Echeverry SX. La mucositis y su tratamiento. Protocolos de manejo y recomendaciones. Revista Estomatológica 2007; 15 (1): 29-33
- 19-Sabater-Recolons MM, López-López J, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Chimenos-Küstner E, Conde-Vidal JM. Buccodental Elath and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 2006; 11: E497-502.
- 20-PAC Oncología/Toxicología Parte C Libro 5. Tratamiento. Pag. 15-24. Disponible en:
www.drscope.com/privados/pac/generales/onctox/tratamiento.html
- 21-Garcés Fuenmayor A. Complicaciones orales de la quimioterapia. Universidad de Valencia Departamento de Estomatología. 2009; 1-18



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- 22-Instituto Nacional del Cáncer de los institutos nacionales de EEUU.
Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia de cabeza y
cuello (PDQ) SUMARIO. 2011; 1-4
- 23-Figueiredo-Figueiredo Cancado M, Silva-Faustino Denétrio D. Moure
Pozatti S, Squef R. Tratamiento del mucositis oral en pacientes
pediátricos: una revisión de literatura. Acta Odontológica Venezolana Vol.
49. Nº 4. 2011
- 24-Stokman MA, Sonis ST, Dijkstra PU, Burgerhof JG, Spijkevet FK,
Assessment of oral mucositis in clinical trials: Impact of training on
evaluators in a multicentre trial. Eur J Cancer 2005; 41(12): p. 1735-38
- 25-Oral Mucositis in Cancer Therapy. Sonis ST J Supportive Oncology.
Nov/Dec 2004; Vol. 2 (Suppl):pp3-8
- 26-Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento
del cáncer oral. Av. Odontoestomatol 2008; 24(1): 111-121
- 27-Epstein JB, Tsang A. The role of salivary function in modulating
chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of the
literature. Oral Sug Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94:
39-44
- 28-Hejna M, Köstler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer
W, Wiltschke C, Zielinski CC. Disminución de la duración y síntomas en
mucositis oral inducida por quimioterapia, mediante GM-CSF tópico:
resultados de un ensayo prospectivo randomizado. European Journal of
cáncer (Ed. Española) 2002; 2: 45-53
- 29-Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to Peripherals
blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer
chemotherapy. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology. 1979;
48 (1): 21-28
- 30-Esquide-Ruiz G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de
la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev. Med. Chile
2011; 139-381
- 31-Casariego ZJ. El odontólogo frente al paciente oncológico. British Dental
Journal 2006; 200-246



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- 32-Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain J, Leza JC, Moro MA, Portolés A.
Farmacología Velázquez. 2009; 56: 973-996
- 33-Historia de la quimioterapia. PDF Principios de la Quimioterapia, análisis exhaustivo de la técnica y su papel en el tratamiento del cáncer.
American Center Society. 2010.
- 34-Gullatte MM, Gaddis J. Chemotherapy (Quimioterapia). En: Varrichio CG, ed. A Cancer Source Book for Nurses. 8th ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett; 2004:103-130.
- 35-Gonzalo Ruiz-Esquide, Bruno Nervi, Alex Vargas, Alberto Maíz.
Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev. méd. Chile vol.139 no.3 Santiago Mar. 2011
- 36-Freter CE, Perry MC. Systemic Therapy. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008: 449-483
- 37-Calvero Rodilla F. Servicio de farmacia. Hospital General Obispo Polaco de Teruel. Mecanismo de acción antitumoral. 2012. Boletín 15. Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel.
- 38-Vázquez C. Publicaciones de divulgación científica. 2007. Disponible en: <http://fundacionannavazquez.files.wordpress.com/2007>
- 39-García Jáuregui MJ. Pacientes en tratamiento quimioterápico. Manejo en odontología. RODOE-Revista Europea de Odontoestomatología. 2008
- 40-Gilman E. Goodman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Brunton LL, Lazo SJ, Keith PL. Fármacos antineoplásicos. 2007. 51: 1315-1317
- 41-Scharovsky G, Matar P, Rozados V, Rico JM, Zacarías Fluck MF, Mainetti FL, Zenobi FVM, Roggero EA, Gervasoni S, Rossa A, Perroud HA, Sánchez AM, Celoria GC, Font MT. Inmunomodulación y antiangiogénesis en la terapéutica oncológica de la investigación básica a la clínica. Medicina (Buenos Aires) 2012; 72: 47-57
- 42-Lalla RV, Brennan MT, Schubert MM: Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela JA, Dowd FJ, Johnson BS, et al., eds.: Pharmacology



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- and Therapeutics for Dentistry. 6th ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier, 2011, pp. 782-98.
- 43-Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 282-289
- 44-Damas M, Novales J, Agudo M, et al. Farmacoterapia en estomatitis inducida por citostáticos. *Farm Clín* 1988; 5(6): 413-417
- 45-Panton JL. Tratamiento del cáncer. Quimioterapia. 2008. Disponible en: <http://www.cedimcat.info/html/es/dir2437/doc10885.html>
- 46-Tello Villafaña JS, Carranco-Pérez M, Azcorra O A, Álvarez Degado JC. Mucositis. *IntraMed* 2011: 1-6
- 47-Gutiérrez Ramos R, Ruano Encinar M, Herrero Ambrosio A, Jiménez Caballero E. Prevención y tratamiento de las lesiones de la mucosa oral secundarias a quimioterapia. *Farm Clin* 1997; 14(9): 588-98
- 48-Bronchud MH, Howell A, Crowther D, The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patient with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1989; 60: 121-5
- 49-Verdi CJ, Garewal HS, Koenig LM,. A double-blind, randomized, placebo controlled, crossover trial of pentoxifylline for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 36-42
- 50-Berger A, Henderson M, Nadoolman W, et al: Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy *J Pain Symptom Manage*. 1995 10(3): 243-248.
- 51-Kuhrer L, Kuzmits R, Linkesch W, Ludwig H, Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy associated mucosal lesions. *The Lancet* 1986; 1: 623



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- 52-Valenzuela BA. El consumo de té y la salud: características y propiedades benéficas de esta bebida milenaria. Rev. Chil. Nutr. Vol. 31 N°.2 Santiago ago. 2004
- 53-Nutrición y salud. Disponible en <http://nutricionysalud.org.es/propiedades-del-te-verde>
- 54-Camellia sinensis. De Wikipedia, enciclopedia libre.2009
- 55-Rubio MA. El té verde, un anticancerígeno natural. Home>Fitness & Salud 2008: 1-3
- 56-Rubio MA. El té verde, un anticancerígeno natural. Combatiendo la arteriosclerosis. Home>Fitness & Salud 2008: 1-4
- 57-Salazar Lars E. Lo último en nutrición. Té verde. 2008:1-4. Disponible en www.nutrinfo.com.ar
- 58-Golden ED, Lam PY, Kardosh A, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. Blood 2009; 113: 5927-37.
- 59-Marchione V. Cáncer, alimentación y nutrición. Nov. De 2010. Disponible en: <http://www.doctorshealthpress.com/cancer-articles/a-green-tea-myth-exposed>
- 60-Té y Prevención del Cáncer: fortalezas y límites de la Evidencia. 2010. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/tea>
- 61-Konigsber M. Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones Médicas 2008; 3: 350-59
- 62-Mora Rafael JF. Soporte Nutricional Especial. Ed. Panamericana; 3ªEd. Bogotá 2002; pg. cons:12-127
- 63-Salas CR, Salas C. La salud de nuestro cuerpo depende de la salud de Nuestras células. Mantengamos nuestras células sanas evitemos Radicales libres. 2013. Disponible en: http://www.lukor.com/ciencia/radicales_libres.htm
- 64-Yourngson Robert RL. Antioxidantes y radicales libres. Ed. Vida Natural España, Madrid 1994; 9-29



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- 65-Funosas ER, Martínez AB, Pignolo M, Maestri L, Aromando RF, Escozzarro SM, Escovich L, Herminia PS. Efectividad del té verde en Tratamiento de periodontitis crónica. Av. Odontoestomatol 2005; 21-3:159-166
- 66-Té verde y salud bucal. Journal of Periodontology, marzo de 2009.
- 67-Fainsod J. Té verde un aliado contra las caries y las infecciones estudio de la sociedad estadounidense de microbiología. 2003
- 68-Té verde Medline Plus suplementos. 2013. Disponible en:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/960.html>
- 69-Estudios científicos sobre el té verde. Disponible en:
http://en.wikipedia.org/wiki/Green_tea (as of Apr. 23, 2012)
- 70-Pierin Batista AG, Pereira da Cunha C, Scartezini M, Von der Heyde R, Bitencourt MG, de Melo SF. Estudio Prospectivo, doble ciego y cruzado De la Camellia Sinensis (té verde) en las dislipidemias. Arq Bras Cardiol 2009; 93(2): 125-131)
- 71-Nakata Moromi H, Gutiérrez Margot LL, Fernández Ortiz L, Martínez E, Calderón Medina K, Perfecto Ramos D, Quiroz Ruiz J, Rodríguez Castro Y. Efectividad in Vitro e in vivo de un gel a base de camellia sinensis té Verde frente microorganismos de importancia en procesos periodontales. Odontol. Sanmarquina 2011; 14(2): 10-12
- 72-Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis and management. Oncology 2003; 17: 1767-79
- 73-Best Practice «Prevención y tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer». 1998; 2(3): 1-6
- 74-Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. J Prosthet Dent. 1991; 66(3): 361-369)
- 75-Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. Cancer 1996; 77(3): 522-525



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

- 76-Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncological Nursing Forum* 1996; 23(6): 921-927
- 77-Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006; 15(5): 431-439
- 78-Rahn R AI, Bottcher HD, Reimer K, Fleischer W. PVP-iodine solution as a mucositis prophylaxis by radiotherapy. *Deutsche Zeitschrift fur Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 1996; 20(3): 137-139
- 79-Vokurka S, Bystricka E, Koza V, Scudlova J, Pavlicova V, Valentova D, et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT--results of a randomized multicenter study. *Supportive Care in Cancer* 2005; 13(7): 554-558
- 80-Porta C, Moroni M, Nastasi G. Alopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Am J Clin Oncol*. 1994; 17(3):246-7
- 81-Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta Oncológica* 1990; 29(2): 171-173
- 82-McAleese JJ, Bishop KM, A'Hern R, Henk JM. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *Br J Radiol*. 2006; 79(943): 608-611
- 83-Masucci G, Broman P, Kelly C, Lindahl S, Malmberg L, Reizenstein J, et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy: a multicenter open randomized phase III study. *Med Oncol*. 2005; 22(3): 247-256
- 84-Schneider SB, Nishimura RD, Zimmerman RP, Tran L, Shiplacoff J, Tormey M, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF) and its potential use in the reduction of radiation-induced oropharyngeal mucositis: an interim look at



Posibles efectos profilácticos del té verde en mucositis por tratamiento quimioterápico

a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cytokines Cell Mol Ther.* 1999; 5(3): 175-180

85-Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *British Journal of Cancer* 1994; 70(4):732-735

86-Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, Gulavita S, Sloan JA, Earle J, et al. A randomized trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. *Cancer* 1997 ; 79(1): 2193-2199

87-Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2003; 97(4): 1137