

Mucositis oral inducida por quimioterapia: efectividad del tratamiento con vitamina E en niños con cáncer

Olga Zambrano^{1}, Dra. Lissette Morales², Thais Rojas de Morales¹, Rita Nava¹ y Ninoska Viera¹*

¹Universidad del Zulia. Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología

²Universidad del Zulia. División de Estudios para Graduados Programa de Postgrado en Odontopediatría.

E-mail: ozambrano001@gmail.com; lissettecmorales@hotmail.com

Resumen

Introducción: La mucositis es una de las complicaciones orales frecuentes en la terapia del cáncer, no obstante su tratamiento es controversial. La efectividad de algunos agentes depende de la fase en la que se inicia el tratamiento. **Objetivos:** El propósito de este estudio fue determinar la efectividad de la vitamina E en lesiones tempranas eritematosas de mucositis oral en niños con cáncer. **Metodología:** Se realizó un ensayo clínico, doble ciego aleatorio, controlado; en una muestra de 22 pacientes con enfermedad neoplásica considerando como criterios de inclusión: Edades entre 6 a 16 años, lesiones eritematosas de mucositis oral inducidas por quimioterapia. El grupo experimental recibió enjuague con solución salina + Aplicación tópica de 200 UI de Vitamina E dos veces al día por cinco días, mientras el grupo control, solo recibió enjuague de solución salina, la mucositis fue registrada según el índice de la OMS. **Resultados:** Al quinto día de tratamiento 8 de 11 pacientes tratados con vitamina E, completaron la resolución de sus lesiones orales en contraste con 1 de 11 en el grupo control ($p < 0.01$ Fisher Test). No se observaron efectos tóxicos en los pacientes que recibieron la vitamina E, ni dificultades en la aplicación del tratamiento. **Conclusiones:** Estos resultados sugieren que la vitamina E puede ser una terapia efectiva en el tratamiento de lesiones tempranas de mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer.

Palabras clave: Mucositis oral, vitamina E, niños, cáncer.

* Autor para correspondencia: Fax: +58 261 7597350 al 51

Oral Mucositis Induced by Chemotherapy: Effectiveness of Treatment with Vitamin E in Children Suffering from Cancer

Abstract

Introduction: Mucositis is one of the frequent complications in cancer therapy; however, its treatment is controversial. The effectiveness of some agents depends on the phase the treatment is begun. **Objectives:** The purpose of this study was determined the effectiveness of the vitamin E in early erithomatous lesions of Mucositis in children with cancer. **Methodology:** A randomized controlled clinical double blind essay was performed; the sample was composed by 22 patients with neoplastic disease and considered as inclusion criteria: ages between 6 and 16, erithomatous lesions of oral Mucositis induced by chemotherapy. The experimental group was treated with saline solution + topic application of vitamin E 200 UI twice a day over five days; whereas the control group was just given saline solution, Mucositis was registered according to the worldwide health organization. **Results:** Eight out eleven of patients treated with vitamin E solved their oral lesions into five days; by contrast, 1 out 11 of control group cured ($p < 0.01$ Fisher Test). Neither toxic effects nor difficulties in treatment application in patients treating with vitamin E were seen. **Conclusions:** These results suggest that vitamin E can be an effective therapy in treating early oral Mucositis lesions in pediatric patients with cancer.

Key words: Oral mucositis, vitamin e, children with cancer.

Introducción

La mucosa oral esta recubierta por una membrana epitelial de rápido recambio y maduración celular; que la hace susceptible a los efectos adversos de los agentes citostáticos¹, los cuales, inevitablemente alteran la integridad de la mucosa bucal y gastrointestinal, la flora microbiana oral, la cantidad y composición salival. Las infecciones bucales son consideradas como una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer; entre los factores de riesgo se han señalado la neutropenia, el estado nutricional y una salud bucal inadecuada². Además de las complicaciones infecciosas los pacientes con mucositis pueden experimentar dolor significativo, dificultad para ingerir alimentos y por ende, alteraciones del esta-

do nutricional. La mucositis severa puede retrasar la terapia y comprometer las probabilidades de remisión de la enfermedad. Luo y col.³ reportaron un 80% de mucositis en pacientes que reciben radioterapia para cabeza y cuello mientras que Stokman y col⁴ reportaron un tercio en los pacientes que reciben quimioterapia.

Sonis⁵ propuso una hipótesis acerca del mecanismo por el cual la mucositis se desarrolla y resuelve, basado en cuatro fases: una fase inicial inflamatoria vascular, una fase epitelial eritematosa, una fase ulcerativa o bacteriológica y una fase curativa. Cada fase es interdependiente y es la consecuencia de una serie de acciones mediada por las citoquinas, el efecto directo de la droga quimioterapéutica en el epitelio, la flora bacteriana oral y el estado de médula ósea de los pacientes. Los sitios sus-

ceptibles de ubicación de estas lesiones corresponden a zonas no queratinizadas^{6, 7}.

Giner y col.¹, manifestaron que el tratamiento a prescribir dependerá de la severidad de la toxicidad y fase de mucositis. En la fase vascular es preferible la protección de la proliferación celular. Los tratamientos aplicados en la fase epitelial se dirigen a aumentar la proliferación de células para acelerar la restauración epitelial. En la fase ulcerativa bacteriológica se debe disminuir la sepsis por medio de antisépticos. Diversas terapias han sido evaluadas, sin embargo, es insuficiente evidencia para confirmar los beneficios y seguridad de algunas de ellas.

Wadleigh y col⁸, evaluaron la eficacia de la aplicación tópica de 400 mg. de vitamina E en el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia en adultos con cáncer. Durante los cinco días de estudio seis de los nueve pacientes tratados con vitamina E, presentaron la completa resolución de sus lesiones orales en contraste con uno de nueve en el grupo control. López y col.⁹ evidenciaron, que la vitamina E, puede ser de valor terapéutico en la prevención de la mucositis oral, durante la fase de inducción y terapia intensiva para trasplante de médula en adultos con LMA.

En contraste, Sung y col.¹⁰ en un estudio reciente de vitamina E tópica como profilaxis para la mucositis inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos, no encontró diferencias en la incidencia y severidad de la mucositis oral entre los paciente tratados con vitamina E tópica y el grupo de pacientes tratados con placebo.

Battino y col¹¹ señalan, que los pacientes con cáncer presentan niveles bajos de antioxidantes¹⁰. Estudios^{12,13} han revelado que los antioxidantes como las vitaminas A, E, C y los carotenoides inducen la diferenciación celular. Además las vitaminas antioxidantes individualmente o en combinación mejoran los efectos de los agentes quimioterapéuticos, a la

vez que reducen la toxicidad de varios agentes terapéuticos antitumorales estándares sobre las células normales.

La Vitamina E es un antioxidante, recolector de radicales libres que previene la peroxidación lipídica, este significativo efecto mantiene la estabilidad e integridad de las membranas celulares. El desequilibrio en los niveles de radicales libres con los sistemas antioxidantes juegan un papel importante en el desarrollo de patologías orales inflamatorias^{12, 14}.

El propósito de este estudio fue determinar la efectividad de la aplicación tópica de vitamina E en el tratamiento de lesiones tempranas eritematosas de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer.

Materiales y Métodos

Pacientes

Se seleccionaron 22 pacientes de la Unidad de Oncología Pediátrica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM), Estado Zulia, Venezuela. Como criterios de inclusión se consideraron: pacientes con lesiones eritematosas de mucositis oral inducida por agentes citostáticos para el tratamiento de cáncer. Se excluyeron del estudio, pacientes que estaban recibiendo tratamiento sistémico o local para la mucositis, lesiones ulcerosas ó en fase de remisión, cavidades cariosas abiertas, indicación de exodoncias y superficies dentales irritantes.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos. Un grupo experimental de 5 varones y 6 hembras, con una media de 8.2 ± 2 años de edad con un rango de 3 a 16 años. Cinco pacientes tenían leucemia Linfoblástica Aguda; 2 Linfoma de Hodgkin; 1 Hepatoblastoma; 2 Osteosarcoma y 1 Medulloblastoma. El grupo control lo conformaron 5

varones y 6 hembras, con una media de 6.8 ± 3.7 años de edad y un rango de 4 a 14. Cuatro pacientes tenían Leucemia linfoblástica aguda; 3 Linfoma de Hodgkin; 2 Hepatoblastoma y 2 Tumores del Sistema Nervioso central. Cada padre o representante legal del menor firmó un informe de consentimiento luego de explicarles el propósito del estudio. Además, este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital (SAHUM).

Diseño Experimental

Se realizó un ensayo clínico aleatorio doble-ciego controlado, en el cual, una persona que no participó en la evaluación clínica de los pacientes se encargó de proporcionar el tipo de tratamiento correspondiente al grupo experimental o control, según tabla de números aleatorios. La Vitamina E usada en este estudio es la presentada comercialmente por el Laboratorio Centro de Nutrición General (GNC), disponible en un frasco gotero de 60 ml. de alfa acetato-tocoferol. El grupo control, sólo recibió enjuague con solución salina. Las indicaciones para el tratamiento fueron las siguientes: 1. Enjuague de la cavidad bucal con solución salina para ambos grupos. 2. Al grupo experimental se le aplicó 1 ml (200 UI) de Vitamina E bajo la lengua, que después fue distribuida en la boca incluyendo labios. Este tratamiento fue administrado dos veces al día, en la mañana, después del desayuno, y después de la última comida, antes de acostarse, durante 5 días consecutivos. Luego de aplicar el tratamiento, el paciente no podía ingerir ningún tipo de comida, sólido o líquido, por un mínimo de dos horas.

Evaluación Clínica

La evaluación clínica fue realizada por una estudiante de la maestría en Odontopediatría de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia, entrenada y calibrada

en la detección de signos de mucositis oral; con una confiabilidad intraexaminador de 0.87 (Coeficiente de Kappa). Las evaluaciones se realizaron por cinco días consecutivos en los pacientes hospitalizados, por la mañana, antes de desayunar; usando una lámpara frontal de luz halógeno y un espejo bucal plano. Para el registro de los hallazgos clínicos de mucositis se utilizó el índice de mucositis establecido por la O.M.S. El dolor bucal, la dificultad para deglutir y la toxicidad al medicamento se registraron en el momento de la valoración clínica.

Análisis Estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizó un paquete estadístico SPSS para Windows versión 12. Las diferencias entre el grupo experimental y el grupo control fueron determinadas usando el test exacto de Fisher. Las diferencias entre los grupos se consideraron en un nivel de significancia del 5% de probabilidad.

Resultados

Entre el primero y segundo día de tratamiento no hubo cambios en el número de casos de mucositis. La resolución de la mucositis se observó en el grupo experimental en un paciente al tercer día y en cuatro al cuarto día de tratamiento. Al quinto día, en 8 de 11 pacientes las lesiones de mucositis se habían resuelto. En el grupo control, sólo un paciente no presentó mucositis al quinto día de tratamiento. Este estudio evidenció diferencias significativas ($p < 0.01$) entre el grupo control y experimental para la presencia de mucositis al quinto día de tratamiento (Tabla 1).

Las lesiones ulcerosas en el grupo control aumentó de 3 a 10 pacientes, mientras en el grupo experimental disminuyó de 4 a 1 pacientes entre el segundo y quinto día del trata-

Tabla 1. Mucositis Oral al quinto día del tratamiento.

| Mucositis Oral | Grupo Control | | Grupo Experimental | | Total | |
|----------------|---------------|----|--------------------|----|-------|-----|
| | n | % | n | % | n | % |
| Presencia | 10 | 45 | 3 | 14 | 13 | 59 |
| Ausencia | 1 | 5 | 8 | 36 | 9 | 41 |
| Total | 11 | 50 | 11 | 50 | 22 | 100 |

Test exacto de Fisher (p<0.01).

Tabla 2. Fase Ulcerativa al quinto día del tratamiento.

| Fase Ulcerativa | Grupo Control | | Grupo Experimental | | Total | |
|-----------------|---------------|----|--------------------|----|-------|-----|
| | n | % | n | % | n | % |
| Presencia | 10 | 45 | 1 | 5 | 11 | 50 |
| Ausencia | 1 | 5 | 10 | 45 | 11 | 50 |
| Total | 11 | 50 | 11 | 50 | 22 | 100 |

Test exacto de Fisher (p<0.001).

Tabla 3. Dolor al quinto día del tratamiento.

| Mucositis Oral | Grupo Control | | Grupo Experimental | | Total | |
|----------------|---------------|----|--------------------|----|-------|-----|
| | n | % | n | % | n | % |
| Presencia | 7 | 32 | 1 | 5 | 8 | 36 |
| Ausencia | 4 | 18 | 10 | 45 | 14 | 64 |
| Total | 11 | 50 | 11 | 50 | 22 | 100 |

Test exacto de Fisher (p<0.05).

miento, esta diferencia fue estadísticamente significativa (p <0.001) (Tabla 2). Respecto a la evolución del dolor, en el primer día, 5 pacientes del grupo experimental y 3 pacientes del grupo control tenían ligero dolor. Sin embargo, en el quinto día, 7 pacientes del grupo control tenían dolor en contraste con 1 del grupo experimental (Tabla 3) (p< 0.05).

Se observó que con el tratamiento de Vitamina E, los pacientes con lesiones eritematosas que evolucionaron a úlceras no manifestaron dolor y podían ingerir cualquier tipo de alimento. Este estudio, no evidenció toxicidad, ni dificultad en la aplicación del tratamiento.

Discusión

Los resultados de este estudio clínico aleatorio doble-ciego controlado, mostraron la efectividad de la Vitamina E en el tratamiento de lesiones de mucositis oral inducidas por quimioterapia, específicamente cuando su aplicación tópica se inicia desde la aparición de las lesiones eritematosas. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Wadleigh y col.⁸, quienes estudiaron el efecto del tratamiento de la mucositis oral con vitamina E en pacientes adultos. Por otro lado, López y col.⁹, reportaron resultados favorables obtenidos con vitamina E en la prevención de mucositis

oral. Además, estos hallazgos son consistentes con Battino y col en 1999¹⁴ quién fijó que los antioxidantes pueden jugar un papel importante en el ataque y desarrollo de varias patologías orales inflamatorias. Según la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), en el índice de mucositis establecido, el grado 2, es asociado con dolor moderado y dificultad para ingerir sólidos. En este estudio los pacientes tratados con Vitamina E que progresaron al grado 2, no manifestaron síntomas de dolor y podían ingerir sólidos, comida suave y líquida. Es de esperarse que una terapia para la mucositis oral basada en la Vitamina E mejore el estado nutricional y la calidad de vida de estos pacientes⁸.

La Vitamina E es la que tiene mayor poder antioxidante y es la más recomendada por Giner y col.¹, como estrategia de tratamiento para la mucositis. Los resultados de este estudio mostraron que la Vitamina E es un citoprotector que impide la evolución de la mucositis a lesiones más severas. Los pacientes tra-

tados solo con enjuague salino, progresaron semejantemente a las fases descritas por Sonis⁵, en contraste con lo observado en los pacientes tratados con vitamina E, que al tercer día, se evidencio que en algunos casos pasaron directamente de la fase epitelial a la fase curativa. Este estudio no reporto casos de toxicidad con vitamina E, esto coincide con Brigelius y col¹², quienes expresaron que esta vitamina no genera efectos tóxicos notables. Igualmente, ninguno de los pacientes manifestó dificultad o rechazo en la aplicación del mismo.

Los resultados obtenidos, evidenciaron el valor terapéutico de la aplicación tópica de vitamina E en lesiones de mucositis oral, esta es una terapia de fácil aplicación, baja toxicidad, bajo costo y amplia disponibilidad. La Vitamina E podría ser incluida como protocolo de tratamiento en las lesiones tempranas eritematosas de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer.

Referencias

1. Giner, P.; Cajaraville, G.; Alonso, P.; Soloca, J.: Mucositis. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2000; 2:203-205.
2. Djuric, M.; Hillier-Kolarov, V.; Belic, A.; Jankovic, L.: Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support care cancer*. 2005 Jul 22.
3. Lou DH.; Hong MH.; Guo L.; Deng MQ.; Mo HY.: Analysis of oral mucositis risk factors during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients and establishment of a discriminant model. *Ai Zheng*. 2005 Jul; 24(7): 850-4.
4. Stokman, MA.; Sonis, ST.; Dijkstra, PU.; Burgerhof, JG.; Spijkevet, FK.: Assessment of oral mucositis in clinical trials: Impact of training on evaluators in a multi-centre trial. *Eur J Cancer*. 2005 Aug; 41(12): 1735-8.
5. Sonis, S.: Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*. 1998; 34(1): 39-43.
6. Redding, SW.: Cancer Therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ*. 2005. Aug; 69(8): 919-29
7. Sonis, S.: *Oral Complications in Cancer Medicine 4th Edition* J. F. Holland et al Philadelphia: VVilliams & Williams 1997. Pp. 3255-3264.
8. Wadleigh, R.; Redman, R.; Graham, M.; Krasnow, S.; Anderson, A.; Cohen, M.: Vitamin E in the treatment of chemotherapy – induce mucositis. *American J. Medicine*. 1992; 92(5): 481-484.

9. López, I.; Goudou, C.; Ribrag, V.; Sauvage, C.; Hazebroucq, G.; Dreyfus, F.: Treatment of mucositis with vitamin E during administration of neutropenic antineoplastic agents. *Ann Med Intemed.* 1994; 145(6):405-8
10. Sung L, Tomlinson G, Greenberg M, Koren G, Judd P, Ota S, Feldman B: Serial controlled N-of 1- trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J of cancer* 2007; 43: 1269-1275.
11. Battino, M.; Ferreiro, M.; Gallardo, I.; Newman, H.; Bullon, P.: The antioxidant capacity of saliva *J. Clin Periodontol* 2002; 29. 189-194.
12. Brigelius-Flohe, R.; Nelly, F.; Salonen, J.; Neuzil, J.; Zingg, J.; Azzi, A.: The European perspective on vitamin E: Current Knowledge and future research. *Am J. Clin Nutr* 2002; 76(4): 703-16.
13. Nagler, R.; Kein, I.; Zarzhevsky, N.; Drigues, N.; Reznick, A.: Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(3): 268-77.
14. Battino, M.; Bullon, P.; Willson, M.; Newman, H.: Oxidative Injury and inflammatory periodontal diseases: The challenge of antioxidants to free radicals and reactive oxygen species *Critical Review Oral Biology & Medicine* 1999; 10: 458-476.