



SECIB

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA BUCAL



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

ATENCIÓN ODONTOLÓGICA AL PACIENTE CON CÁNCER ORAL

GPC

**ATENCIÓN ODONTOLÓGICA
AL PACIENTE CON CÁNCER ORAL**

JUNIO 2021

ÍNDICE

1. PRESENTACION DE LA SECIB.....	3
2. AUTORIA.....	6
3. INTRODUCCION DEL GRUPO DE TRABAJO.....	8
4. METODOLOGIA.....	10
5. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES.....	17
6. ALCANCE Y OBJETIVOS:.....	28
• ANTECEDENTES.....	29
• JUSTIFICACION DE LA GPC.....	30
• POBLACION DIANA.....	30
• ÁMBITO ASISTENCIAL AL QUE SE APLICA LA GPC.....	30
• PROCESO ASISTENCIAL DE LA GPC.....	31
7. PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS.....	33
8. ANEXOS:.....	134
• ANEXO 1: PREGUNTAS CLÍNICAS Y PREGUNTAS PICO.....	135
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	
• ANEXO 2: BIBLIOGRAFÍA.....	180
• ANEXO 3: TABLAS DE EVIDENCIAS.....	211
• ANEXO 4: GLOSARIO.....	360
• ANEXO 5: CONFLICTO DE INTERESES.....	367

PRESENTACIÓN DE LA SECIB

Capítulo 1:

PRESENTACION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGIA BUCAL

La Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB) es una sociedad muy viva que se mueve mirando al futuro con ojos del presente. Desde sus casi dos décadas de vida, con rumbo fijo hacia su consolidación como una de las principales sociedades científicas nacionales en el ámbito odontológico; se mueve hacia el reconocimiento como referencia institucional en el ámbito de la Cirugía Bucal; se mueve hacia la consecución de la especialidad oficial en Cirugía Bucal.

Entrando en un aspecto más formal, la SECIB es una sociedad de carácter científico, sin ánimo de lucro, con personalidad jurídica propia y total capacidad de actuación en el ámbito nacional, que se ha creado ante la necesidad de aglutinar y de ofrecer el foro adecuado a todos aquellos profesionales que reclaman un espacio específico para la Cirugía Bucal.

La SECIB aglutina a odontólogos, estomatólogos, cirujanos bucales, cirujanos maxilofaciales, médicos así como otros especialistas clínicos y universitarios del área de las Ciencias de la Salud con actividad o vinculación con la Cirugía Bucal y su principal objetivo es agrupar a los profesionales de la odontología, estomatología y de la medicina que tengan interés clínico o científico por la Cirugía Bucal, como medio para conseguir los siguientes objetivos:

- Contribuir a la formación continuada de todos sus afiliados y promover el desarrollo científico de la Cirugía Bucal.
- Asesorar a las instituciones y organismos oficiales, públicos y privados en cualquier aspecto social, clínico y científico relacionado con la Cirugía Bucal.
- Facilitar e incrementar las relaciones entre los profesionales de la Cirugía Bucal, la Universidad, los Colegios Profesionales y la Industria del sector.

- Propiciar las iniciativas políticas y sociales, destinadas a conseguir el reconocimiento de la Cirugía Bucal como especialidad por los Organismos Oficiales, tal como establecen las directrices y normativas de la Unión Europea.
- Colaborar con otras Sociedades Científicas Nacionales e Internacionales, así como con los Colegios Profesionales, en todos aquellos aspectos que propicien la consolidación de la Cirugía Bucal como especialidad, así como dar asesoramiento y estimular la realización de actividades conjuntas.

Estos objetivos se deben ir consiguiendo, a partir del trabajo de las distintas juntas directivas y de los socios de SECIB, a través de distintas actividades:

- Científicas
 - Organizar Congresos Nacionales e Internacionales.
 - Realizar y patrocinar reuniones, jornadas, cursos, simposios conferencias, talleres prácticos, organizados de forma exclusiva o en colaboración con otras Sociedades Científicas afines.
 - Promover la creación de conocimiento de la máxima calidad científica en el ámbito de la Sociedad.
 - Publicar Revistas, Boletines informativos, memorias, promocionar entre sus socios la realización de trabajos científicos y la publicación de artículos.
- Sociales
 - Reforzar los lazos humanos entre sus afiliados, con otras Sociedades Científicas y otros profesionales sanitarios.
 - Participar en proyectos sociales y culturales que sean de interés para la Sociedad Española de Cirugía Bucal.
 - Papel en la generación del conocimiento.

Tras la consolidación de la SECIB dentro del panorama nacional entre las Sociedades Científicas más potentes en Odontología; tras la estabilidad en la difusión de la mejor evidencia científica internacional en sus reuniones científicas anuales; tras el desarrollo de equipos investigadores y universitarios en relación a la Cirugía Bucal; llega el momento de que la Sociedad Española de Cirugía

Bucal de un paso más adelante y se convierta, más aún, en agente proactivo de la generación de conocimiento.

Tradicionalmente este aspecto ha sido desarrollado (y lo seguirán haciendo) por los equipos universitarios, siendo el papel de la SECIB como un agente que facilitaba la difusión del conocimiento y su reconocimiento a través de premios para los trabajos de más alta calidad en el ámbito de la Sociedad.

Ha llegado el momento de que la SECIB se incorpore, junto a la Universidad y otras instituciones científicas, al grupo de agentes proactivos que impulsan de forma directa la generación de conocimiento, obviamente, en el ámbito de la Sociedad.

En este entorno debe considerarse el planteamiento y puesta en marcha de esta Guía de Práctica Clínica, que busca evaluar de forma conjunta la evidencia disponible en el campo de la atención odontológica al paciente con cáncer oral, organizarla y presentarla de forma adecuada tanto al profesional como al paciente, y generar recomendaciones basadas en la evidencia científica que puedan ser difundidas a través de los canales sociales y científicos pertinentes para poder ser aplicadas por los cirujanos bucales de España y de todo el mundo en su práctica clínica, beneficiando de esta forma al paciente, como usuario final de nuestros servicios y avances.

¿Por qué realizar esta Guía de Práctica Clínica?

La elección de realizar una Guía de Práctica Clínica en el ámbito de la atención odontológica al paciente con cáncer oral viene avalada por varios aspectos:

- La existencia de grupos con contrastada experiencia dentro de la Sociedad para abordar con garantías este proyecto.
- El área es de importancia clínica, siendo no pocos los pacientes que, por desgracia, se enfrentan al reto de superar un cáncer oral.
- En este ámbito ha aparecido en los últimos años importante evidencia científica que han producido distintos cambios en el paradigma de su enfoque.
- La forma de Guía de Práctica Clínica, en detrimento de otros documentos generados a

partir de la evidencia, busca generar evidencia de la máxima calidad posible y mayor reconocimiento entre los distintos actores científico-sanitarios a nivel nacional e internacional.

Todos éstos son factores a considerar para potenciar la realización de documentos que actualicen y clarifiquen el estado del arte y la ciencia actual a los profesionales y pacientes, dando por tanto carta de naturaleza al presente proyecto.

AUTORÍA

Capítulo 2:

AUTORÍA

- **Aguilar Mejías, Cristina.** Master en Cirugía Bucal. Doctorando. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Alberdi Navarro, Javier.** Profesor Asociado del Departamento de Estomatología Estomatología II. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco/EHU.
- **Bagán Debón, Leticia.** Profesora Ayudante Doctor. Departamento Estomatología. Universitat de València.
- **Bakkali, Sara.** Master en Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Baus Domínguez, María.** Becaria PFDI. Doctorando. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Fernández Conde, Iñigo.** Master en Cirugía Bucal. Doctorando. Profesor del Master en Cirugía Bucal Doctorando. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Gutiérrez Corrales, Aida.** Master en Cirugía Bucal. Profesora Sustituta Interina de Odontología Integrada en Pacientes Especiales. Profesor del Master en Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Gutiérrez Pérez, José Luis.** Catedrático Vinculado de Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla. Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- **Herráez Galindo, Cristina.** Master en Cirugía Bucal. Doctorando. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Rizo Gorrita, María.** Master en Cirugía Bucal. Profesora Sustituta Interina. Profesor del Master en Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Sánchez Garcés, M^a Àngels.** Profesora Agregada Interina de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.
- **Flor Oncala, M^a José.** Facultativo Especialista de Área de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

- **Pachón Ibañez, Jerónimo.** Facultativo Especialista de Área de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- **Serrera Figallo, María Ángeles.** Profesora Titular de Cirugía Bucal, Medicina Bucal y Odontología Integrada en Pacientes Especiales. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.
- **Torres-Lagares, Daniel.** Catedrático de Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.
- **Uribarri Etxebarria, Agurne.** Profesora Asociada del Departamento de Estomatología II. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco/EHU.
- **Vázquez Pachón, Celia.** Master en Cirugía Bucal. Doctorando. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla.

REVISORES EXTERNOS

- **Bagán-Sebastián, José Vicente.** Catedrático de Medicina Oral. Departamento de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Jefe de Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia.
- **Mosqueda-Taylor, Adalberto.** Profesor Titular del Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. México.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS

- **SECIB:** Sociedad Española de Cirugía Bucal.
- **SEMO:** Sociedad Española de Medicina Oral.

APOYO METODOLÓGICO

- **Fernández García, Enrique.** Consultor en Metodología de la Salud. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio Andaluz de Salud.
- **Pérez Hidalgo, M^a del Mar.** Biblioteconomista. Área de Gestión Sanitaria de Antequera. Servicio Andaluz de la Salud.

GRUPO DE TRABAJO

Capítulo 3:

INTRODUCCIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

La SECIB (Sociedad Española de Cirugía Bucal) ha encargado a un Grupo de Expertos el desarrollo de una Guía de Práctica Clínica sobre la atención odontológica al paciente con cáncer oral.

La guía trata de proporcionar recomendaciones para un adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados por un cáncer oral, incluyendo las actuaciones adecuadas en el periodo pretratamiento oncológico, durante el tratamiento oncológico y tras el mismo, desde un punto vista odontológico. Estas recomendaciones estarán basadas en la mejor evidencia clínica disponible.

Esta Guía de Práctica Clínica de la SECIB trata de ser la referencia para el adecuado manejo clínico de los pacientes que han sido diagnosticados de un cáncer oral, desde el mismo momento de la identificación de la lesión, está dirigida principalmente a los odontólogos y estomatólogos, como profesionales responsables de la salud oral de sus pacientes.

Además, podrá ser utilizada por cirujanos maxilofaciales, otorrinolaringólogos, y médicos de atención primaria. El grupo está formado por expertos docentes e investigadores y clínicos en este campo, configurándose un grupo multidisciplinar, acorde a como se realiza el enfoque terapéutico del cáncer oral en el siglo XXI.

El Prof. Gutiérrez, jefe de la UGC de Cirugía Oral y Maxilofacial del HU Virgen del Rocío de Sevilla, junto a los Dres. Pachon y Flor, oncólogos radioterapeuta y médica del mismo hospital, respectivamente, conforman el núcleo multidisciplinar que abraza las propuestas y estudios de la evidencia científica disponible en el ámbito odontológico.

El enfoque odontológico viene realizado por un grupo compacto de profesionales que aúnan la experiencia (Prof. Torres, Catedrático de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla, Prof. M Angeles Serre-ra, Prof. Titular de Cirugía Bucal, Medicina Oral y Odontología Integrada en Pacientes Especiales de

la Universidad de Sevilla, Prof. M Angels Sánchez, Prof. Agregada de la Universidad de Barcelona o Prof. Uribarri, Prof. Asociada de la Universidad del País Vasco) junto con la juventud (Prof. Alberdi, Prof. Asociado de la Universidad del País Vasco, Prof. Bagán, Prof. Ayudante de la Universidad de Valencia, y los Dres. Aguilar Megías, Bakkali, Baus Domínguez, Fernández Conde, Gutiérrez Corrales, Herráez Galindo, Rizo Gorrita y Vázquez Pachón), todos ellos de la Universidad de Sevilla. De esta forma, queda configurado un grupo compacto que ha sabido trabajar perfectamente para lograr el objetivo perseguido por esta Guía de Práctica Clínica.

METODOLOGÍA

Capítulo 4:

METODOLOGIA

Entendemos una Guía de Práctica Clínica (GPC) como el “conjunto sistematizado de recomendaciones que tiene como objetivo ayudar al profesional sanitario y al paciente adoptar las medidas más adecuadas ante un problema específico de salud”. Como tal, es una importante fuente de evidencia evaluada y, por tanto, han de estar basadas en una amplia revisión bibliográfica y en una valoración exhaustiva de los artículos recuperados.

Este proyecto tiene como objetivo la elaboración de una GPC Atención odontológica a pacientes oncológicos y para ello se ha seguido un riguroso proceso metodológico basado en las indicaciones del documento “Elaboración de Guías de Prácticas Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico” y las recomendaciones disponibles en Guía Salud.

La primera etapa para el desarrollo de las GPC estribó en identificar la necesidad de su construcción, dada la magnitud del problema y la variabilidad en la práctica clínica, así como los costos para su atención. En esta etapa se conformó el grupo de trabajo con los expertos clínicos y metodólogos necesarios para el desarrollo de la GPC. Una vez conformado el grupo, se definió un plan de trabajo para cada miembro del equipo, que incluyó la elaboración de la GPC bajo técnicas sistematizadas de consenso, las preguntas clínicas que se debían responder en la guía, dando prioridad a cuestiones en las que hubiera variabilidad en la práctica clínica, aspectos de impacto directo en la morbilidad, técnicas y tratamientos novedosos, y aquello que se consideró como mejorable en la atención al paciente.

Pregunta PICO: Preguntas clínicas estructuradas

Para convertir la necesidad de información en una pregunta clínica estructurada, era necesario estar conscientes de lo que se sabe y de lo que no se sabe, así como de aquellos conocimientos que necesitan ser iniciados, actualizados o reforzados. En otras palabras, teníamos que identificar las necesidades de información. Y sin duda alguna, las preguntas

clínicas estructuradas y la correcta elaboración de las recomendaciones clínicas constituyeron dos de los ejes de este proceso.

Las preguntas clínicas estructuradas estuvieron conformadas por tres o cuatro componentes:

1. Paciente: grupos de edad, estadio de la enfermedad, comorbilidad, etcétera.
2. Intervención: factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, intervención, etcétera.
3. Comparación: se refiere a la alternativa a la intervención de estudio, como el tratamiento habitual o placebo, la ausencia de un factor de riesgo, la ausencia de agente etiológico, el patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etcétera.
4. Resultados (outcomes): son variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, coeficientes de probabilidad y valores predictivos) en el caso de los estudios de pruebas diagnósticas.

La ventaja de formular las preguntas clínicas específicas con el formato PICO es que definen sin ambigüedad lo que se pretende conocer y ayudan a realizar la búsqueda bibliográfica, ya que para cada tipo de pregunta corresponde un tipo de estudio con el diseño adecuado para responderla y ayudan especialmente a concretar los criterios de inclusión y exclusión.

Sin embargo los elementos de una pregunta de investigación no deben usarse necesariamente en la estrategia de búsqueda. Algunos elementos son menos importantes que otros o pueden complicar o restringir innecesariamente una estrategia de búsqueda por un sesgo esperado (terminología o términos demasiado específicos que a menudo se asocian con resultados positivos) o una superposición con otro elemento (a veces, ciertas terapias son intervenciones para una enfermedad específica o en ocasiones determinadas enfermedades solo se encuentran en determinadas poblaciones). Por lo tanto, el número de elementos en una estrategia de búsqueda debe permanecer lo más bajo posible para optimizar el recuerdo. Y varios con-

ceptos de diferentes partes de la estructura PICO se pueden agrupar en un elemento de búsqueda, como cuando el resultado deseado se describe con frecuencia en un determinado tipo de estudio.

Por último, existen otras siglas además de PICO, como muestra, fenómeno de interés, diseño, evaluación, tipo de investigación (SPIDER), pero cada una es solo una variante. En nuestro método, se analizaron los elementos más importantes y específicos de una pregunta para construir la mejor estrategia de búsqueda.

Fuentes de información

Los factores importantes para elegir las bases de datos a utilizar son la cobertura y la presencia de un tesoro. Para búsquedas de orientación médica, Medline y Embase son las bases de datos por antonomasia. Nosotros hemos utilizado Medline/PubMed y Embase/Elsevier.

Iniciamos la búsqueda en Embase en lugar de MEDLINE porque Embase proporciona tanto contenido único como el contenido completo de MEDLINE. Y por otra parte el número de términos en Emtree (el tesoro de Embase) es tres veces mayor que el de MeSH (el tesoro de MEDLINE) y es más fácil encontrar términos MeSH después de que se hayan identificado todos los términos relevantes de Emtree que comenzar con MeSH y traducir a Emtree.

Por otra parte, las revisiones sistemáticas permiten evaluar el grado de actualidad de las recomendaciones contenidas en las guías seleccionadas e incorporar evidencia reciente y relevante al proceso de adaptación. Para identificar todas las revisiones sistemáticas publicadas sobre el tema de interés la búsqueda se completó en Tripdatabase, Biblioteca Cochrane Library y CRD (Centre for Reviews and Dissemination), para lo que fue necesario elaborar una estrategia de búsqueda específica para cada una de las bases, de acuerdo con sus características y descriptores.

El proceso de recuperación de información para desarrollar y actualizar las GPC

En la integración de una GPC es de vital importancia llevar a cabo un protocolo de búsqueda de información. Nosotros hemos seguido la guía me-

todológica EUnetHTA “Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness” desarrollada por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) de Alemania, que exige la expertez en la búsqueda, es decir, que la recuperación de información bibliográficas haya sido realizada por un documentalista experto.

A continuación explicamos los criterios exigidos por esta institución así como la adaptación a nuestras circunstancias:

- 1.- Proceso de búsqueda de bases de datos bibliográficas
- 2.- Búsquedas de alcance, donde las revisiones sistemáticas del tema de interés fueron identificadas
- 3.- Estructuración de la estrategia de búsqueda. La pregunta de investigación fue dividida en conceptos, y sólo los más importantes fueron utilizados para desarrollar la estrategia de búsqueda (generalmente, población, intervención, y tipo de estudio). Se establecieron como filtros los idiomas inglés, francés y español
- 4.- Selección de las fuentes de información: Medline y Embase
- 5.- Desarrollo de las estrategias de búsqueda. Una combinación de encabezamientos de materia (incluyendo tipo de publicación) y lenguaje libre fueron requeridos en el desarrollo de estrategias de búsqueda. La sintaxis fue adaptada a cada base de datos
- 6.- Estrategias de búsqueda revisadas por pares, que fue realizada utilizando la checklist PRESS y testeándose la estrategia final de búsqueda frente a un conjunto de referencias relevantes
- 7.- Ejecución de búsquedas, descarga de registros, y gestión de referencias. Se utilizó el gestor de referencias Mendeley y los duplicados fueron eliminados
- 8.- Screening de referencias. Fue realizado por el coordinador de la guía a través de la revisión de título/resumen
- 9.- Documentación del proceso de búsqueda a tiempo real, compartiendo estrategias y referencias en Google Drive y utilizando el flujograma de PRISMA 2009.

Búsqueda de alcance

Esta búsqueda preliminar tuvo como objetivo ayudar a preparar el proyecto global, es decir, comprender las preguntas clave, identificar RS existentes, identificar un primer conjunto de estudios primarios potencialmente relevantes.

En segundo lugar, los resultados de la búsqueda primaria se utilizaron en el desarrollo de la estrategia de búsqueda, por ejemplo, generando un listado de términos de búsqueda desde el análisis de los artículos relevantes identificados que pueden ser subsecuentemente utilizados en el desarrollo de la estrategia de búsqueda.

Se utilizaron dos métodos para realizar búsquedas de alcance:

- Primero, utilizando fuentes de información preseleccionadas como la Cochrane Library y Tripdatabase para la localización de RS y en la base de datos Embase
- El segundo comprende un proceso de búsqueda con diferentes técnicas de búsqueda tales como “la bola de nieve” (citaciones hacia delante o hacia atrás) y comprobar en el link de “artículos similares” en PubMed Y Embase

Según los resultados, se utilizaron las siguientes estrategias para aumentar la sensibilidad o especificidad de la estrategia:

- Aumento de la sensibilidad:
 - Añadiendo sinónimos
 - Generalizando elementos específicos con encabezamientos más generales
 - Eliminar elementos menos importantes
 - Con el uso de subencabezamientos flotantes como elemento separado (es decir encabezamiento[mh] AND subencabezamiento[sh])
 - Ampliando la proximidad, ya que utilizar AND a menudo recupera mucho ruido
 - Añadiendo truncamientos al final de una palabra y utilizar la raíz de las palabras tan cortas como sea posible
 - Eliminando filtros, que solo serán aplicados al final de la estrategia de búsqueda
- Aumento de la especificidad
 - Eliminando los términos menos relevantes
 - Especificando más elementos generales, es-

cogiendo encabezamientos más específicos del tesoro y si éstos provocan ruido, lo resolvemos no utilizando la función Explode

- Añadiendo un elemento extra, que reducirá el número de registros pero aumentará la posibilidad de perder referencias relevantes
- Combinando subencabezamientos con encabezamientos: encabezamiento / subencabezamiento[mh]
- Utilizando operadores de proximidad o utilizar frases mediante comillas (en lugar del operador AND, que es muy sensible y puede provocar mucho ruido)
- Eliminando el truncamiento o alargar las raíces de las palabras
- Añadiendo filtros (idioma o datos) ya que restringir a idiomas puede crear sesgos y limitar en los datos puede ser por dos razones: primera porque una revisión sistemática está desactualizada y necesita actualizarse o segunda porque uno de los elementos en la pregunta es un nuevo concepto y no existía antes de un cierto dato

Estrategias de revisión por pares de la búsqueda

Una revisión por pares utilizando el checklist PRESS 2015 Guideline Evidence-Based que a continuación explicitamos

- Comprobamos si la pregunta de investigación fue correctamente traducida en conceptos de búsqueda
- Comprobamos si los elementos que componen la pregunta de investigación fueron correctamente combinados utilizando operadores booleanos y de proximidad
- Comprobamos de si hubo suficiente alcance en la selección de encabezamientos de materia para optimizar la sensibilidad
- Comprobamos si los términos de búsqueda sin cobertura de encabezamientos de materia adecuados estaban bien representados con términos en lenguaje libre y si se necesitaban sinónimos o antónimos adicionales y términos relacionados
- Comprobamos el uso correcto de deletreo, sintaxis y combinaciones de número de línea
- Comprobamos si los límites utilizados (incluyendo filtros) son apropiados y se han utilizado correctamente

Luego la estrategia de búsqueda final se comprobó con un conjunto de validación con un conjunto de referencias relevantes.

Documentación del proceso de búsqueda a tiempo real: tiempo, estrategia, registros recuperados y copiada y pegada en un formato texto

Las estrategias de búsqueda y las referencias localizadas fueron compartidas con los coordinadores de las PICO en una carpeta compartida de Drive. Y el proceso de selección de los estudios se compartió a través de un flujograma utilizando la plantilla de PRISMA.

Gestión bibliográfica

Las referencias fueron descargadas al gestor en formato RIS. Se localizaron los duplicados y fueron eliminados.

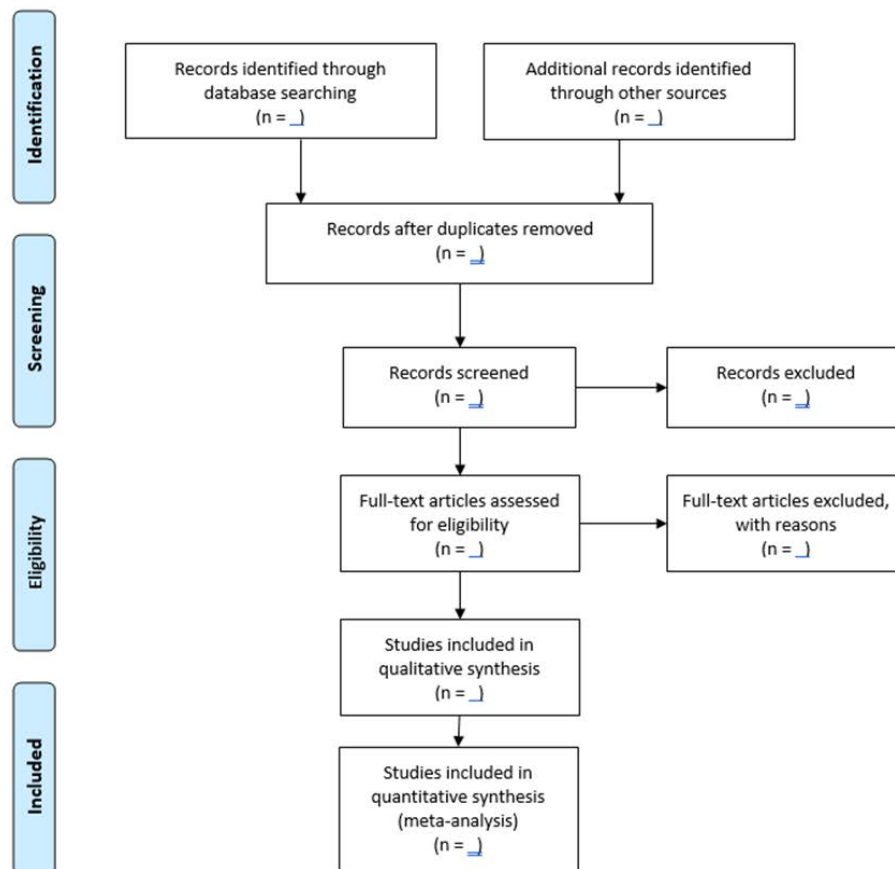
Por otra parte, para cada una de las referencias Mendeley cargaba directamente los tags (etiquetas) asociadas, pero se añadía una general para identificar a qué PICO (una o más) correspondía esa referencia, así como el tipo de estudio (ensayo clínico, revisión sistemática, metanálisis, etc.).

A los registros se les adjuntó el texto completo que fueron localizados a través de Sci-Hub, las suscripciones y el servicio de obtención de documentos de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público Andaluz y los fondos de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

Las referencias fueron almacenadas en un grupo privado de Mendeley, a través del cual se tenía acceso al texto completo, así como un visor donde podían marcar y hacer anotaciones a las referencias. Utilizando el módulo social de Mendeley, los revi-



PRISMA 2009 Flow Diagram



sores podían comprobar si se había subido algún otro artículo así como hacer comentarios.

Alertas bibliográficas

Los resultados de una búsqueda de literatura debían ser actualizados antes de que la guía se publicara. Para ello se crearon Autoalertas quincenales para identificar nuevos artículos relevantes inmediatamente tras su publicación.

Cronología de la Guía

Equipo elaborador

Está formado por 2 técnicos expertos en Metodología y Atención Sanitaria Basada en la Evidencia, uno especializado en metodología de guías de práctica clínica y procesos asistenciales y una Bibliotecomista especializada en el ámbito de la Salud, Diplomada en Epidemiología e Investigación.

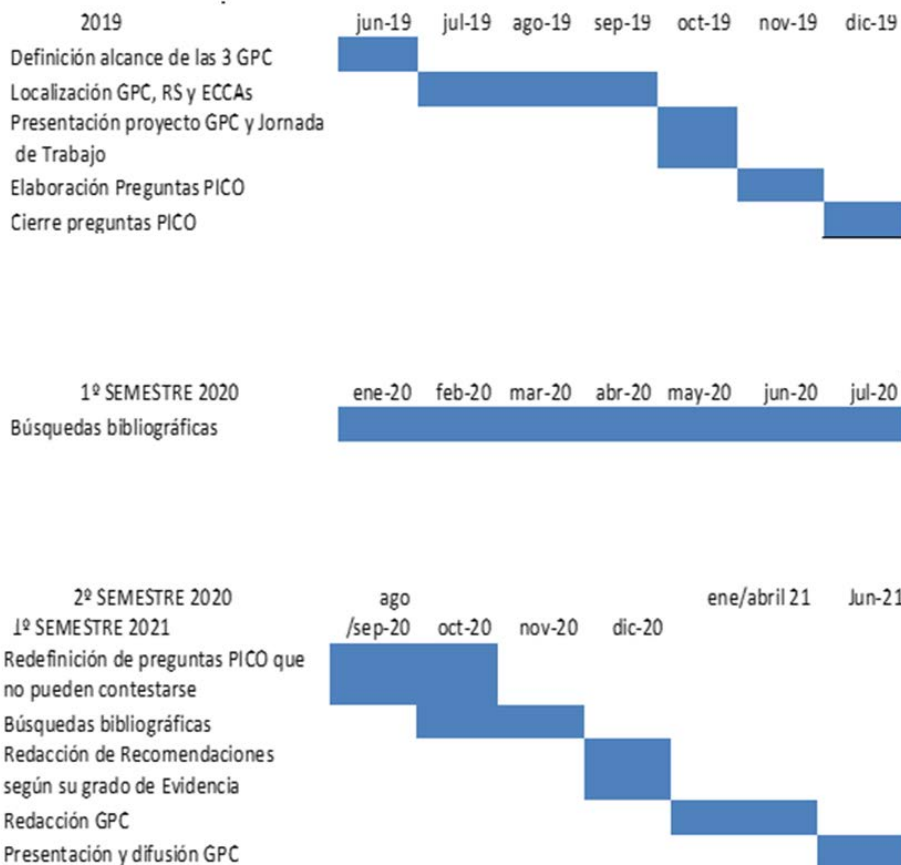
El coordinador de las Guías de Práctica se encargó de resolver las dudas clínicas y de alcance que sur-

gieron a la documentalista, así como proponer terminología para la búsqueda en lenguaje libre y aprobar la estrategia final para cada pregunta PICO. Los coordinadores de las preguntas PICO también fueron los responsables de filtrar aquellos resultados que se subirán a las carpetas de Mendeley con los correspondientes tags/etiquetas para su clasificación para la consulta de los expertos.

Herramientas para lectura crítica de evidencias localizadas

El análisis se realizó utilizando las plantillas de verificación o checklist SIGN (para evaluar Revisiones sistemáticas y Metanálisis, Estudios de cohortes, Estudios de casos y controles, Estudios de pruebas diagnósticas y Evaluaciones económicas); las fichas OSTEBA (para evaluar Series de casos) y el AGREE (para evaluar GPC). Todos éstos instrumentos fueron subidos al Drive compartido por el equipo elaborador de la GPC.

CRONOGRAMA



Elaboración de las recomendaciones según metodología GRADE

El sistema GRADE es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias. Actualmente, más de 70 instituciones como la Organización Mundial de Salud, la Colaboración Cochrane o el National Institute of Clinical Excellence (NICE) se adhieren o utilizan GRADE en la realización de sus recomendaciones. En nuestro entorno, el Programa de GPC del Sistema Nacional de Salud, coordinado por GuíaSalud (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns>), y la propia Sociedad Española de Cirugía Bucal han comenzado a introducirlo en la elaboración de recomendaciones.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Capítulo 5:

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Se muestran a continuación un resumen de las conclusiones, y el nivel de evidencia correspondiente, a cada una de los problemas clínicos estudiados.

El desarrollo de cada uno de ellos, así como la referencia bibliográfica, se encuentra en el capítulo siguiente de esta Guía.

Pregunta Clínica 1: ¿El tabaquismo y el abuso de alcohol está relacionado con una mayor tasa de complicaciones orales en pacientes adultos oncológicos orales? ¿existe algún límite en relación a ese efecto?

- El consumo de tabaco en todas sus formas, fumado o masticado, guarda una relación estrecha con el desarrollo del carcinoma oral de células escamosas de la cavidad oral (COCE). **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B)**. No siendo tan claro el efecto que tiene el consumo exclusivo de alcohol. **(Nivel de evidencia 2++, Grado de Recomendación B)**.
- El consumo concomitante de tabaco y alcohol tiene un efecto sinérgico, aumentando la probabilidad de padecer este tipo de cáncer oral. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de Recomendación B)**.
- A pesar de que hay estudios que informan de un mayor riesgo de desarrollar COCE en aquellos pacientes que comienzan antes con los hábitos, el tabaco y el alcohol parecen no ser los principales factores de riesgo de desarrollo de cáncer oral en pacientes jóvenes, pudiendo ser entonces el tiempo de exposición un factor limitante de estos hábitos. **(Nivel de evidencia 2++, Grado de Recomendación B)**.

- Los pacientes que continúan con el hábito de fumar después del diagnóstico y/o tratamiento del cáncer oral presentan una mayor probabilidad de experimentar recurrencia del cáncer o segundas neoplasias malignas primarias. Además, los pacientes que continúan fumando y/o bebiendo presentan un mayor número de complicaciones en comparación con aquellos que no tienen estos hábitos tóxicos. **(Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C)**.

Pregunta Clínica 2: En el periodo preoperatorio, ¿cuándo es el mejor momento para realizar el tratamiento odontológico?

- El momento idóneo para la realización de las exodoncias preradioterapia, se encuentra dentro del periodo transcurrido entre la segunda y la cuarta semana previas a la cirugía, evitando realizarlas dentro de los 15 días previos al inicio de la radioterapia (RT). **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B)**.
- Su realización en el periodo precirugía oncológica o simultáneamente a ella disminuye significativamente la demora en el inicio del tratamiento radioterápico. **(Nivel de evidencia 2+ y Grado de recomendación C)**.
- La tartrectomía y el curetaje subgingival deben evitarse en los 15 días previos al inicio de la RT, debiendo realizarse, en un periodo anterior. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B)**.
- Los pacientes expuestos a enjuague bucal con clorhexidina (CHX) durante y posteriormente al tratamiento quirúrgico y/o radioterápico tienen mayor riesgo de presentar osteoradionecrosis (ORN), por lo que su uso no está recomendado en los pacientes con cáncer oral sometidos a RT. **(Nivel de evidencia 2+ y Grado de recomendación B)**.
- Los resultados no permiten afirmar que exista una asociación entre el tratamiento endodóntico y un mayor riesgo de ORN, aunque los autores que lo defienden sugieren evitar su realización entre las dos o cuatro

semanas previas a la radioterapia. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B).**

- La cirugía bucal, realizada en el periodo pre-radioterápico, está asociada a un riesgo significativamente mayor de desarrollar ORN, por lo que se debe evitar su realización siempre que no sea por motivos oncológicos. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B).**
- La aplicación tópica de gel de Flúor y el tratamiento restaurador de las caries pueden ser realizadas en cualquier momento del pre-tratamiento oncológico, ya que no se asocian a un mayor riesgo de ORN. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B).**

Pregunta Clínica 3: ¿Qué actuaciones en el periodo pre-tratamiento puede disminuir la incidencia de mucositis en pacientes adultos oncológicos orales?

- La utilización de la terapia de laser de baja frecuencia, en pacientes con cáncer oral, que van a ser sometidos a radioterapia o radioterapia y quimioterapia simultáneamente, es eficaz en la prevención de la mucositis oral (MO). **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**
- En pacientes que van a ser sometidos a radioterapia con dosis inferior a 50Gy, se recomienda la utilización de enjuagues de bencidamina (0,15%, 15 ml cada 3 o 6 horas, desde el inicio de la RT hasta dos semanas después de su finalización) para la prevención de la mucositis oral. **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**
- Se sugiere el uso de enjuagues de bencidamina para la prevención de mucositis oral, en pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y quimioterapia o solo a quimioterapia. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**
- Los suplementos alimenticios han demostrado una evidencia muy limitada en la mejora de la incidencia de mucositis oral en pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y qui-

mioterapia. **(Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación D).**

- La utilización de miel tópica o sistémica no parece condicionar de manera clara la incidencia de mucositis o su grado, aunque se ha mostrado eficaz en reducir la interrupción del tratamiento oncológico y evitar la pérdida de peso, sin presentar efectos adversos. Ello hace que se pueda plantear su uso en los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y/o quimioterapia si bien tiene que ser evaluado también su influencia en otras patologías como la caries. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**
- Aunque no existe un alto nivel de evidencia, en cuanto a la influencia en la reducción de la incidencia de mucositis oral, se recomienda realizar un control odontológico a los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, así como instruir al paciente en unas exhaustivas instrucciones de higiene oral. **(Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación D).**
- Se sugiere la utilización de enjuagues de suero salino y/o bicarbonato sódico, ya que podrían ayudar a la higiene oral y mejorar las molestias causadas por la mucositis oral. **(Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación D).**
- No se recomienda el uso de enjuagues de clorhexidina para la prevención de la mucositis oral. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**
- Durante el diseño del área a irradiar, se recomienda minimizar la afectación de la mucosa oral, para evitar una mayor incidencia y grado de mucositis oral. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**
- No es posible recomendar de manera sistemática la utilización de dispositivos intraorales para evitar la incidencia de radiación en la mucosa oral, si bien es cierto que en algunos casos particulares, por localización de tumor, podría aportar un beneficio clínico. **(Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación D).**

Pregunta Clínica 4: ¿Qué actuaciones en el periodo pre-tratamiento pueden disminuir la incidencia de xerostomía y/o candidiasis en pacientes adultos oncológicos orales?

- Existe evidencia suficiente para recomendar la utilización de radioterapia de intensidad modulada para la prevención de la xerostomía aguda y tardía. **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**
- La utilización de amifostina antes de las sesiones de radioterapia reduce la incidencia de xerostomía aguda y tardía. **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**
- La cirugía de transferencia de la glándula submaxilar, parece ser eficaz en la reducción de la xerostomía asociada a radioterapia, en pacientes seleccionados, aunque se necesitan más estudios para poder implementarla como técnica de rutina. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**
- La acupuntura como tratamiento preventivo de la xerostomía, en pacientes con cáncer oral que van a recibir radioterapia de cabeza y cuello requiere de mayor evidencia, podría ser beneficiosa a corto plazo, requiriéndose más estudios que avalen estos datos y evalúen el efecto a largo plazo. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**
- No existe evidencia de tratamientos preventivos de candidiasis en pacientes oncológicos, si bien es cierto, que, si se previenen los factores favorecedores de ésta, como son la xerostomía o mucositis, sería de esperar una menor incidencia. **(Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación D).**

Pregunta Clínica 5: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden disminuir la incidencia de caries o enfermedad periodontal en pacientes adultos oncológicos orales?

- Los pacientes con un cáncer de cabeza y cuello son más propensos al desarrollo de caries y enfermedad periodontal aunque no está

exclusivamente relacionado con el tratamiento a realizar, influyendo notablemente el estado previo de salud bucal. **(Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación D).**

- Es eficaz la enseñanza y mantenimiento de la higiene oral, así como las revisiones periódicas con su odontólogo durante todo el proceso del tratamiento oncológico. **(Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación D).**
- Aunque no se especifica el momento exacto de acabar el tratamiento odontológico preventivo, sí que se recomienda realizar las extracciones al menos dos semanas antes de comenzar con el tratamiento oncológico. **(Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación D).**
- Los autores parecen coincidir también en la importancia de la aplicación de sustancias remineralizantes que puedan combatir los efectos secundarios de xerostomía e hiposalivación que aparecen como consecuencia de la quimio y/o la radioterapia. Para ello recomiendan la aplicación de fluoruros y fosfato cálcico, aunque no llegan a un consenso en la forma, concentración y frecuencia de aplicación. **(Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación D).**

Pregunta Clínica 6: ¿Existe algún estándar de medición de la calidad de vida en pacientes adultos oncológicos orales? ¿cómo se relaciona con las decisiones terapéuticas?

- No existe un modelo de cuestionario de consenso en la evaluación de la calidad de vida en los pacientes oncológicos adultos de cáncer de cabeza y cuello, aunque si identificamos tres herramientas que agrupan el 90% (EORTC QLQ H&N-35, UW-QOL y FACT-H&N). **(Nivel de evidencia 2++, Grado de recomendación B).**
- Hay evidencia en relación a que la calidad de vida puede ser un factor pronóstico importante relacionado con el resultado clínico obtenido por el paciente, y, por tanto, puede ser susceptible de ser incluido en una hipotética

toma de decisiones clínicas, al menos en determinadas situaciones. **(Nivel de evidencia 2++, Grado de recomendación B).**

- No hay una herramienta específica de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud, lo que hace difícil la integración de esta idea en la práctica clínica. **(Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C).**

Pregunta Clínica 7: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden mejorar la calidad de vida en pacientes adultos oncológicos orales?

- No existe una indicación clara de que el tratamiento odontológico reglado mejore la calidad de vida. **(Nivel de evidencia 1+; Grado de recomendación B).**
- Las medidas encaminadas a evitar la pérdida dental sí que tendrían influencia, de forma directa, en la mejora de la calidad de vida de los pacientes oncológicos orales. **(Nivel de evidencia 2+; Grado de recomendación C).**

Pregunta Clínica 8: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden disminuir la incidencia de la osteonecrosis por medicamentos o quimionecrosis en pacientes adultos oncológicos orales?

- Las medidas odontológicas preventivas y profilácticas en el periodo preoperatorio son capaces de disminuir la incidencia de la osteonecrosis por medicamentos, aunque no de prevenirla completamente en todos los casos. **(Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D).**
- Previo al inicio de la terapia con medicamentos (bisfosfonatos orales sistémicos o denosumab) en pacientes adultos oncológicos orales, éstos pueden ser sometidos a cualquier tratamiento odontológico de forma segura (endodóntico, restaurador, protésico, ortodóntico...) con la excepción de los procedimientos quirúrgicos y

periodontales, los cuales deben realizarse con una antelación mínima de 4-8 semanas del inicio de la medicación. **(Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D).**

Pregunta Clínica 9: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden disminuir la incidencia de osteorradionecrosis en pacientes adultos oncológicos orales?

Con anterioridad al tratamiento oncológico, los pacientes deben ser evaluados y tratados de la patología oral, por suponer un mayor riesgo de desarrollar osteorradionecrosis de los maxilares. Los tratamientos endodónticos, conservadores, protésicos y ortodónticos de dientes con pronóstico favorable deben ser realizados antes del inicio de la terapia, mientras que los dientes con patología y pronóstico cuestionable o desfavorable, y si el paciente es sometido a un aumento del riesgo (dosis elevada de RT > 55 Gy, molar mandibular, diente cercano al tumor...) los dientes deben exodonciarse. **(Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D).**

- La utilización de plasma rico en plaquetas no influye beneficiosamente en la incidencia de la misma. **(Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D).**

Pregunta Clínica 10: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir las alteraciones del gusto en pacientes adultos oncológicos orales?

- No se ha podido establecer la eficacia absoluta de ninguna estrategia farmacológica en la prevención de las alteraciones del gusto en pacientes oncológicos orales que se encuentran en tratamiento del cáncer. **(Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A).**
- Aunque los suplementos de zinc han mostrado efectos beneficiosos en pacientes no oncológicos con trastornos gustativos idiopáticos o por déficit de zinc, su uso no estaría recomendado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, con o sin quimioterapia. **(Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A).**

- La combinación de pentoxifilina y vitamina E, así como, el betanecol, han revelado resultados que podrían ser prometedores en la disminución de las alteraciones del gusto en dichos pacientes. **(Nivel de evidencia: 1-. Grado de recomendación: D).**
- Se recomienda derivar a los pacientes a un nutricionista para asesoramiento dietético, en especial aquellos casos que sufren estado de desnutrición o que se encuentran en riesgo de padecerlo. **(Nivel de evidencia: 1-. Grado de recomendación: D).**

Pregunta Clínica 11: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la xerostomía y candidiasis en pacientes adultos oncológicos orales?

- Existe evidencia que apoya el papel terapéutico de la pilocarpina, siendo las dosis pequeñas (5mg/3/día) las más adecuadas al minimizarse los efectos adversos. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**
- En cambio, en el lado preventivo no hay evidencia suficiente para afirmar el efecto beneficioso a largo plazo de un fármaco determinado, aunque la evidencia es esperanzadora para la amifostina o el complejo vitamínico C/E. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**
- En cuanto a la candidiasis, hay evidencia potente que apoya la eficacia de fármacos absorbidos (completa o parcialmente) en el tracto digestivo en la prevención del cuadro. **(Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A).**
- No hay evidencia concluyente, que los fármacos absorbidos completamente en el tracto digestivo (fluconazol, ketoconazol e itraconazol) son eficaces para la disminución de la incidencia de candidiasis en pacientes oncológicos orales. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**
- Como agente sistémico, el fluconazol es una buena opción por el beneficio demostrado, así como por su seguridad.

Para el tratamiento tópico, tanto el miconazol como el clotrimazol pueden ser buenas opciones. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**

Pregunta Clínica 12: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la mucositis en pacientes oncológicos orales?

- Todas las medidas adoptadas para el tratamiento de la mucositis oral resultante del tratamiento oncológico, el enjuague bucal con bencidamina, el láser a baja frecuencia con o sin protocolo de cuidado oral, y el enjuague bucal con morfina al 2% para el dolor reducen la incidencia de MO en pacientes tratados de cáncer oral. Aunque el cuidado bucal es esencial para la mucositis oral inducida por quimioradioterapia, por sí solo no puede prevenir la mucositis oral grave. Aun y así es coadyuvante a los tratamientos previos mencionados. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: A).**
- La fotobiomodulación con láser a baja frecuencia reduce la incidencia y gravedad de la mucositis en pacientes tratados con radioterapia y/o quimioterapia. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: A).**
- El clorhidrato de bencidamina aplicada como enjuague, actúa como agente antiinflamatorio, reduciendo significativamente tanto el eritema como la ulceración. La bencidamina reduce significativamente la MO incluso en dosis > 50 Gy en pacientes con cáncer oral. Su función en pacientes que reciben quimioterapia concomitante debe evaluarse más a fondo. **(Nivel de evidencia: 1-. Grado de recomendación: B).**

Pregunta Clínica 13: ¿En qué situaciones está justificado hacer tratamientos odontológicos cruentos durante el periodo de tratamiento oncológico?

- La exodoncia en el maxilar inferior dentro del campo de radiación en pacientes con una do-

sis de radiación superior a 60 Gy representa mayor riesgo de desarrollar ORN. Si se lleva a cabo la exodoncia postradiación se deben tomar intraoperatoriamente una serie de medidas profilácticas tales como alveoloplastia, cierre primario y traumatismo perióstico limitado durante la exodoncia. A su vez se debe limitar el número de dientes a extraer en una sesión y usar anestesia local baja en adrenalina. **(Nivel de evidencia: 2++ . Grado de recomendación: B).**

- Los pacientes tratados con dosis inferiores a 50 Gy tienen un riesgo de pérdida de implante similar al de los pacientes no irradiados. Por lo tanto, una exposición de 50 a 65 Gy no debe considerarse como un límite para el tratamiento con implantes. **(Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: B).**
- La cirugía periodontal se puede realizar en pacientes después de la radioterapia, aunque son necesarias futuras investigaciones en éste ámbito. **(Nivel de evidencia: 2-. Grado de recomendación: B).**
- La medicación con bisfosfonatos puede afectar a los movimientos ortodóncicos, afectando a la actividad osteoblástica y sobre todo osteoclásticas. Aun y así, una extrusión dental en un paciente irradiado y medicado con bisfosfonatos es posible, evitando una extracción y un mayor riesgo de osteoradionecrosis. **(Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: D).**

Pregunta Clínica 14: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la aparición de caries y de lesiones periodontales en pacientes adultos oncológicos orales?

- Existe una mayor predisposición a padecer caries, enfermedad periodontal, xerostomía, mucositis o infecciones fúngicas como la candidiasis y se recomienda realizar revisiones odontológicas periódicas. Durante estas citas se deben realizar radiografías que ayuden a diagnosticar la enfermedad de manera incipiente, así como exploraciones clínicas y aplicación de flúor tópico. **(Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación D).**

Pregunta Clínica 15: ¿Qué datos son necesarios en un informe de alta oncológico para asegurar un buen tratamiento post-operatorio dental?

El Plan de Atención de Supervivencia deberá incluir diagnóstico del cáncer primario, estadio TNM y tratamiento. En cuanto al tratamiento debe incluir:

- 1. Quirúrgico:** tipo de abordaje quirúrgico (convencional, cirugía robótica, microcirugía láser transoral) y tipo de cirugía reconstructiva (en caso de que se haya realizado).
- 2. Terapia de quimiorradiación:**
 - Tipo de fraccionamiento de la radioterapia: fraccionamiento alterado, hipefraccionamiento o normofraccionamiento. De este modo se puede conocer la probabilidad de toxicidades agudas o tardías.
 - Dosis de radiación: **cantidad de radiación** que ha recibido el paciente, así como, **duración del tratamiento, tiempo transcurrido desde que se finalizó el tratamiento**, si se ha **combinado o no con quimioterapia y zona de radiación**
 - Radioterapia de refuerzo concomitante
 - Radioterapia de intensidad modulada
 - Otros: terapia de arco volumétrico modulado, radioterapia estereotáctica, radioterapia corporar estereotáctica hipofraccionada,
- 3. Terapia trasplante de células hematopoyéticas**
- 4. Oncología médica:** tratamiento y manejo de los síntomas de las complicaciones orales agudas o crónicas. **(Nivel de evidencia 3. Grado de Recomendación D).**

Pregunta Clínica 16: ¿Qué plazos postratamiento oncológicos son los adecuados para realizar distintas actuaciones odontológicas?

- No es recomendable exodonciar durante 2 y 5 años post RT, y especialmente en los primeros 3 meses post RT. **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación B).** Otros estudios

concluyen que, las extracciones dentales practicadas en un periodo entre menos o igual a 6 meses post RT, disminuyen el riesgo de ORN comparado con las que se realizan a mayor distancia temporal **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación B)**. Debe hacerse un esfuerzo por no someter al paciente a exodoncias antes y después de la RT ya que el riesgo de ORN es aún mayor (2)(4). **(Nivel de evidencia 2-. Grado de recomendación C)**.

- Existe una relación clara entre el riesgo de ORN y la dosis total del tratamiento con RT. Dosis mayores de 50-60 Gy son determinantes en el aumento del riesgo. Deberá tenerse en cuenta este factor solicitando un informe a los responsables del tratamiento oncológico. Las enfermedades sistémicas como la diabetes y la quimioterapia asociada a la RT aumentan el riesgo de ORN. **(Nivel de evidencia 2-. Grado de recomendación C)**.
- El número de extracciones practicadas en una sola sesión >5, aumenta el riesgo de ORN. En consecuencia, es importante limitar el número de extracciones totales así como el número de extracciones simultáneas. **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación B)**.
- La cirugía bucal en los 6 meses posteriores a la RT tiene un riesgo elevado y aumenta si se combina con quimioterapia. **(Nivel de evidencia 2+. Grado de Recomendación B)**.
- La endodoncia con o sin coronectomía para acceder a la instrumentación de los conductos o para evitar una exodoncia post RT puede disminuir el riesgo de ORN **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**. El nivel de éxito es elevado si se practican antes de la RT. **(Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D)**.

Las obturaciones de caries no representan ningún aumento de riesgo relativo a la ORN **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**. El pronóstico de las obturaciones disminuye en función del número de caras que se obturan en un diente. **(Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D)**.

- Las prótesis removibles deben evitarse en el primer año post RT **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**. Hay evidencia en términos de disminución de complicaciones, sobre todo en los primeros seis meses post RT. **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación C)**.
- Las prótesis fijas aumentan el riesgo de acúmulo de placa en el margen coronario asociada a la dificultad de higiene y la xerostomía, por lo que están desaconsejadas. En el caso en que se indiquen, las preparaciones marginales deben ser supragingivales para facilitar la higiene y el control de las caries cervicales. **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**.
- El curetaje supra y subgingival post RT es un factor de riesgo de ORN. **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**.

Pregunta Clínica 17: ¿En qué situaciones está justificado la realización de actuaciones odontológicas paliativas?

- Respecto a los tratamientos dentales paliativos conservadores no existe evidencia científica ni respecto a su eficacia, su pronóstico, ni sobre las diferentes técnicas, que comparen sus resultados, aunque debe tenerse en cuenta que su diseño podría no ser ético. **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**.
- Los cuidados de higiene oral y la desinfección de la prótesis son absolutamente necesarios en los pacientes paliativos ya que mejoran su calidad de vida y contribuyen a preservar la alimentación y la hidratación. Estos cuidados deberán estar a cargo del propio paciente si es capaz de practicarlos o de sus cuidadores, ya sean familiares o personal sanitario. **(Nivel de evidencia 2-, 4, 4, 2++). Grado de recomendación C)**.
- El manejo del tratamiento de la mucositis, xerostomía y boca seca está ampliamente ensayado. Deben realizarse tratamientos paliativos dirigidos a mejorar esta condición dada su alta

prevalencia. **(Nivel de evidencia 2-, 4, 2-, 2+,4, 4, 4. Grado de recomendación C).**

- En el tratamiento de las candidiasis orales en pacientes terminales se ha demostrado eficaz una dosis única de fluconazol de 150 mg vía oral, a pesar de que si no tienen una buena respuesta terapéutica o presentan resistencias el tratamiento deberá prolongarse o será necesario hacer un estudio de resistencias. **(Nivel de evidencia 2- Grado de recomendación C).**
- El tratamiento complementario paliativo mediante acupuntura o con electroacupuntura puede ser eficaz en la disminución del dolor y el aumento del flujo salival y no presentan reacciones adversas, aunque los estudios que avalan estas terapias son muy heterogéneos. **(Nivel de evidencia 2++. Grado de recomendación C).**

Pregunta Clínica 18: Tras el tratamiento oncológico, ¿Cuál es el tratamiento de elección para la osteorradionecrosis según su estadio?

- No existe un protocolo estandarizado del tratamiento de la ORN, si bien éste debe ser multimodal y debe de adaptarse al estadio y a la comorbilidad del paciente, debiéndose optar siempre como primera opción por la terapia conservadora. La cirugía resectiva y la de reconstrucción mandibular se deberían reservar para los casos más severos. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**
- En los estadios iniciales (correspondiente al estadio I de las clasificaciones de Marx, Epstein, Notani y Lyons) se recomienda el tratamiento conservador basado en la toma de antibióticos (en caso de infección), analgésicos, higiene oral estricta, irrigaciones salinas, uso de oxígeno hiperbárico combinado con cirugía de desbridamiento y exodoncia de los dientes afectados. **(Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: D).**
- En los estadios intermedios (correspondiente al estadio II de las clasificaciones de Marx, Epstein, Notani y Lyons) se recomiendan dos pautas farmacológicas: la primera con toma de antibióticos, antiinflamatorios y antimicóticos

como terapia previa y posteriormente la toma de pentoxifilina, tocoferol y clodronato, combinado con la realización de secuestromías o mandibulectomía alveolar cuando sea necesario, ya que aceleraría la curación. **(Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: D).**

- En los estadios avanzados (correspondiente al estadio III de las clasificaciones de Marx, Epstein, Notani y estadios III y IV de Lyons) y en aquellos casos agresivos o recidivantes (en los que el tratamiento conservador y farmacológico de los estadios previos no haya funcionado), se recomienda el tratamiento resectivo mandibular y de reconstrucción con injerto óseo, siendo el injerto libre de peroné el que presenta una mayor tasa de éxito. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**

Pregunta Clínica 19: Tras el tratamiento oncológico, ¿Cuál es el tratamiento de elección para la osteoquimionecrosis u osteonecrosis por medicamentos según su estadio?

En pacientes en estado de riesgo solo se debería incorporar educación del paciente sobre este problema, no es necesario tratamiento alguno. En el estadio 0 se recomienda que el tratamiento sea sistémico y basado en el control del dolor (analgésicos) y en la aparición de posibles infecciones (antibióticos). Es importante monitorizar al paciente con controles periódicos y radiografías (aparición de esclerosis o exodoncias que tardan en cicatrizar). Se recomienda igualmente para pacientes de edad avanzada, pacientes no candidatos a cirugía o en pacientes oncológicos con tratamiento paliativo. **(Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: D).**

- En estadios 1 y 2 se recomienda tratamiento conservador-quirúrgico basado en el desbridamiento con eliminación de posibles secuestros y en combinación con tratamiento conservador coadyuvante: enjuagues de clorhexidina al 0.12%, cultivo microbiano para orientar la pauta antibiótica (en caso de infección asociada, presencia de fístula) con penicilina o bien quinolonas, metronidazol o clindamicina en caso de alergias y pauta analgésica. Otro tratamiento

recomendado es el oxígeno hiperbárico. **(Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: D).**

- En estadio 3 se recomienda tratamiento quirúrgico combinado con tratamiento antibiótico y analgésico. El tratamiento quirúrgico variará en función del tamaño de la lesión: desbridamiento quirúrgico, alveolectomía, mandibulectomía marginal o segmentaria. Estos dos últimos tratamientos se recomiendan para los casos más agresivos y pueden ir acompañados de cirugías reconstructivas (injerto libre microvascularizado). **(Nivel de evidencia: 1-. Grado de recomendación: D).**

Pregunta Clínica 20: Tras el tratamiento oncológico, ¿Cuál es el tratamiento de elección para la xerostomía según su estadio?

- Las indicaciones y resultados respecto al uso de la pilocarpina y la cevimelina para el tratamiento de la xerostomía causada por la radioterapia, no pueden relacionarse en función del grado de afectación glandular previa a su administración. Su efecto está determinado por el grado de preservación glandular. Los efectos adversos de la pilocarpina pueden ser una restricción de su indicación. Los datos encontrados acerca de su eficacia se basan en comparaciones antes y después de su uso respecto al aumento del flujo salival o a una escala VAS, o respecto a placebo, sin determinar estos efectos según el grado de xerostomía. **(Nivel de evidencia: 1+, 2++, 2++, 4. Grado de recomendación: B. No puede establecerse el grado de recomendación respecto al tratamiento según el grado de severidad de la xerostomía).**
- La amifostina demostró su eficacia para disminuir el riesgo de desarrollar mucositis grado 3-4, la xerostomía aguda grado 2-4, o tardía grado 2-4 (reducción del riesgo del 40%) o el grado 3-4 de disfagia, pero no fue eficaz en el subgrupo de pacientes en tratamiento concomitante con quimioterapia. Aunque puede ser discutible, no tiene efecto protector tumoral, pero presenta eventos adversos. **(Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A).**
- En función del grado de afectación se proponen diferentes actuaciones: grado 1, ninguna actuación; grado 2 sustitutos salivales, caramelos o goma de mascar sin azúcar y sialogogos ocasionalmente; grado 3, las mismas medidas usadas con mayor frecuencia y en el grado 4, el uso de sustitutos de la saliva, agua en las comidas, caramelos sin azúcar, goma de mascar y sialogogos. **(Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: No puede establecerse un grado de recomendación).**
- El ácido málico o los caramelos ácidos con calcio añadido son efectivos y disminuyen el riesgo de aparición de caries por disolución de la hidroxiapatita. **(Nivel de evidencia: 2-. Grado de recomendación: No puede establecerse un grado de recomendación).**
- El Betanecol disminuyó el grado severo (80,5%, 75,7%, 70%), y aumentó la proporción de grado medio (a 1, 2 y 3 meses: 19,5%, 24,3%, 30%). No hubo diferencias en el flujo saliva entre los mismos tiempos. **(Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C).**
- La fitoterapia, el timol y la miel son efectivos en el tratamiento de la xerostomía. El enjuague de timol con miel a las 7 semanas disminuyó la xerostomía en los pacientes grado 3 y 4 en un 25% ($p < 0.003$). **(Nivel de evidencia: 2+, 1+. Grado de recomendación: B).** El Visco-Ease® no ha demostrado su eficacia. **(No puede establecerse el nivel de evidencia).**
- El oxígeno hiperbárico tiene efectos beneficiosos respecto a la xerostomía relacionado con los grados de afectación. Solo un estudio relaciona la media del valor de VAS (8 antes de las sesiones de OHB y 5 después en pacientes con un flujo salival < 0.1 ml/min, 4.5 antes y 3 después cuando el flujo salival era de 0.1 ml/min). No se encontraron resultados vinculados sobre grado de severidad de la xerostomía y la terapia con OHB en el resto de estudios incluidos. **(Nivel de evidencia: 2+, 1+, 3. Grado de recomendación: B).**
- Los estudios que valoran la eficacia de la TENS reportan diferencias significativas respecto al incremento de flujo tras su aplicación pero no los relacionan con el grado de severidad previa y posterior de la xerostomía. **(Nivel**

de evidencia: 3. Grado de recomendación: D. No puede establecerse el grado de recomendación respecto al tratamiento según el grado de severidad de la xerostomía).

Los tratamientos invasivos como el reimplante de la glándula submaxilar o la infiltración guiada por ultrasonidos de células madre mesenquimales, aunque ofrecen buenos resultados, se refieren a estudios con un escaso número de pacientes o con un corto seguimiento y no comparan sus resultados en función del grado intensidad de la xerostomía. **(Nivel de evidencia: 1+. 3. Grado de recomendación: B. No puede establecerse un grado de recomendación para el reimplante glandular. No puede establecerse el grado de recomendación respecto al tratamiento según el grado de severidad de la xerostomía).**

Pregunta Clínica 21: ¿Cuáles son las indicaciones y plazos para la rehabilitación protésica e implantológica de los pacientes oncológicos orales adultos?

- La rehabilitación protésica, tanto convencional como implantosoportada, de los pacientes tratados de cáncer oral mejora significativamente su calidad de vida y su función masticatoria. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: B).**
- Las prótesis implantosoportadas aportan al paciente mejores resultados funcionales que las prótesis convencionales, sin que las diferencias sean significativas en cuanto a la calidad de vida y satisfacción del paciente, por lo que su indicación debe ser dirigida a los casos en los que se confirme o prevea un déficit funcional evidente con las prótesis convencionales. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: C).**
- Los estudios analizados no permiten señalar que la colocación de implantes de forma simultánea o diferida influya sobre la supervivencia de estos una vez sometidos a carga. Aunque la técnica simultánea supuso un acortamiento significativo del tiempo hasta la colocación de la prótesis definitiva, conllevó un porcentaje elevado de implantes que no llegaron a ser cargados. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: C).**
- Se considera necesario un intervalo de tiempo de 12-14 meses desde la finalización del tratamiento oncológico hasta la colocación de implantes. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: D).**
- Periodos de oseointegración inferiores a 6 meses están significativamente asociados con la pérdida de implantes. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: C).**
- El tratamiento con RT y la naturaleza del lecho óseo influyen negativamente en la supervivencia de los implantes, mostrando peores resultados para los pacientes irradiados y para los implantes colocados en hueso injertado. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: B).**
- No hay diferencias en la supervivencia entre implantes localizados en maxilar o mandíbula, pero se observan más fracasos en la zona posterior. **(Nivel de evidencia: 3 y Grado de recomendación: D).**
- La prevalencia de periimplantitis en estos pacientes difiere según los autores, aunque coinciden en señalar que las condiciones locales y generales en estos pacientes la hacen más propicia que en la población general. **(Nivel de evidencia: 3 y Grado de recomendación: D).**
- Los pacientes tratados de cáncer oral presentan una marcada mayor incidencia de lesiones hiperplásicas periimplantarias que la población general, asociadas a la ausencia de mucosa queratinizada insertada, dada su emergencia más frecuente en mucosa alveolar y en injertos cutáneos. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: C).**
- Los pocos datos reportados sobre la incidencia de ORN en estos pacientes revelan que no es la principal causa de fracaso de implantes, aunque si pueda ser su origen. Los fumadores presentan un mayor riesgo de presentar ORN, constituyendo el hábito tabáquico activo un factor de riesgo predictivo para su desarrollo. **(Nivel de evidencia: 2 y Grado de recomendación: C).**

ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC

Capítulo 6:

ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC

Antecedentes

Los cánceres de cabeza y cuello afectan a los tejidos duros y blandos del área que recibe el mismo nombre, incluyendo la cavidad oral. Representan el 6 % de todos los cánceres, con una incidencia aproximada de 670.000 nuevos casos anuales diagnosticados en todo el mundo. Aproximadamente el 90 % de estos cánceres son diagnosticados como carcinoma de células escamosas, el cual tiene un pronóstico pobre. Su tratamiento incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia, administrados de forma independiente o combinada (1,2).

Efectos del tratamiento oncológico en la cavidad oral

El esmalte de los dientes está compuesto principalmente por cristales de fosfato cálcico (hidroxiapatita), junto con otros minerales como el flúor. Su superficie está en continua formación, resultado de una combinación de procesos de desmineralización y remineralización. Por otro lado, la saliva es secretada por las glándulas salivales mayores y menores, y se trata de un fluido complejo que tiene numerosas funciones entre las que se encuentra: lubricación y mantenimiento de las membranas mucosas, capacidad amortiguadora y remineralizante (3).

Se ha demostrado que algunos agentes de la quimioterapia pueden contribuir a la aparición de hiposalivación, aunque principalmente se produce debido a la radiación (3-5). La radioterapia (RT) es una técnica que consiste en la radiación ionizante que, de manera semiselectiva, daña el material genético vulnerable de las células malignas, de manera directa o a través de la producción de radicales libres que estimulan la muerte celular (5).

Se ha determinado que la hiposalivación empieza a aparecer desde la primera semana de tratamiento con radioterapia, disminuyendo el flujo salival principalmente cuando la radiación afecta a la glándula parótida. La hiposalivación afecta de diversas formas, entre ellas altera la microflora,

lo que produce una reducción de la acción de autolimpieza de la cavidad oral (2).

Es frecuente que la hiposalivación o disminución del flujo salival de los pacientes sometidos a radiación venga acompañada de xerostomía o sensación de boca seca, lo que tiene el riesgo de desarrollar posteriormente un tipo de caries altamente destructiva. La radioterapia cambia la calidad, la cantidad y la composición de la saliva, lo que resulta en una reducción del flujo salival, así como de su capacidad amortiguadora y los niveles de electrolitos e inmunoproteínas (2). En la etiología de este tipo de caries cobra especial importancia la alteración del control del pH intraoral (2).

La severidad y la frecuencia de la xerostomía y la hiposalivación dependen de la dosis de radiación y el volumen de tejido glandular irradiado. Las glándulas salivales son sensibles a la radiación, e incluso en dosis bajas pueden perder rápidamente gran parte de su función (3).

La dosis empleada depende del tamaño del tumor, su localización y su estadio. Los tumores más radiosensibles como los linfomas requieren unas dosis bajas de radiación, cosa que no ocurre con los carcinomas. Un efecto frecuente de esta terapia es la reducción de la función salival (4).

Cuando las glándulas salivales mayores son expuestas a una alta radiación, la hiposalivación se convierte en un problema que genera xerostomía, este medio oral hace complicado el mantenimiento de los dientes. Si a esto se suma unas elecciones dietéticas desafortunadas, estos pacientes acaban aumentando su riesgo de aparición de caries. Las extracciones dentales resultado de caries post-radiación, pueden aumentar el riesgo de osteoradionecrosis en estos pacientes, lo que puede tener complicaciones potencialmente serias.

Por todo ello, con el fin de mantener la mejor calidad de vida posible en estos pacientes, la prevención para mantener la salud oral cobra mayor importancia. La prevención de la caries es multifactorial, esta incluye el mantenimiento de una higiene meticulosa, el uso de fluoruros y la modificación de una dieta para que minimice el consumo de alimentos cariogénicos o ácidos (4).

Justificación de la GPC

El cáncer oral es la sexta neoplasia maligna más común a nivel mundial, presentando una elevada mortalidad, mayor del 50% a los cinco años, y una elevada morbilidad (secuelas) (6-8).

El carcinoma oral de células escamosas constituye más del 90% de las neoplasias orales malignas, y en un porcentaje significativo de casos surge desde enfermedades previas que actualmente se agrupan bajo la denominación de “Trastornos Orales Potencialmente Malignos” (9,10).

Como hemos visto anteriormente, la influencia del tratamiento oncológico en la cavidad oral es amplio, y a múltiples niveles. Conocer estos efectos, anticiparlos, prevenirlos es fundamental para evitar un aumento de la patología oral asociada al tratamiento oncológico, preservar la calidad de vida del paciente, y mejorar la eficacia del propio tratamiento oncológico.

Evaluar la mejor evidencia disponible para responder a preguntas clínicas en este ámbito es fundamental para todos los intervinientes en el proceso: para todo el equipo terapéutico multidisciplinar oncológico, para el odontólogo especialmente, y sobre todo, y finalmente, para el paciente y la calidad de su tratamiento clínico.

Aunque existen antecedentes de Guía de Práctica Clínica en el ámbito del Cáncer Oral, ninguna se centra sobre los aspectos más específicos del papel del Odontólogo, y menos en nuestro ámbito de actuación nacional, enfocándose en los aspectos terapéuticos de competencia del dentista.

Se realiza esta guía ante la inexistencia de otras guías sobre este trastorno oral con el mismo enfoque. En la actualidad disponemos de múltiples estudios publicados sobre los diferentes aspectos de esta enfermedad, tanto respecto de su significado, como sobre su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Por ello la realización de esta Guía de Práctica Clínica con su análisis y recomendaciones puede ser muy importante de cara a potenciar e identificar el papel del odontólogo en el manejo del paciente oncológico, todo ello basado en la mejor evidencia disponible.

Población diana

Grupos que se consideran

- Pacientes diagnosticados de cualquier tipo de cáncer oral.

Grupos que no se toman en consideración

- Pacientes diagnosticados de otras patologías del ámbito oral.
- Pacientes con diagnóstico de lesiones potencialmente malignas de la cavidad oral.

Aspectos clínicos que no están cubiertos

- La prevención primaria, así como el análisis de los posibles factores etiológicos del cáncer oral.

Ámbito asistencial al que se aplica la GPC

Esta guía es de aplicabilidad en todas las clínicas dentales y centros sanitarios, tanto en el ámbito privado, como en el ámbito público, incluyendo tanto la atención primaria como la especializada.

En relación con la atención primaria esta guía va a permitir:

- 1) Concienciar a los profesionales sobre el papel de la Odontología en el manejo de este tipo de pacientes.
- 2) Realizar un manejo adecuado del paciente afecto de cáncer oral en el ámbito de la atención primaria, tras el tratamiento oncológico.

En relación con la atención especializada esta guía va a permitir:

- 1) Concienciar a los profesionales sobre el papel del odontólogo como integrante del equipo de tratamiento del cáncer oral.
- 2) Realizar un correcto manejo multidisciplinar de los pacientes con cáncer oral en el ámbito especializado, desde su diagnóstico y durante el tratamiento oncológico.
- 3) Implementar un seguimiento adecuado del paciente y un informe de alta correcto para asegurar la continuidad asistencial.

Proceso asistencial de la GPC

Esta guía interviene en diferentes ámbitos del proceso asistencial sobre un paciente con cáncer oral.

En un principio abordaremos el enfoque terapéutico del paciente oncológico desde el momento del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento oncológico, centrándonos en las actuaciones que deben ser realizadas ineludiblemente antes del inicio de dichas actuaciones terapéuticas oncológicas, y en el reflejo que estas tienen en una mejora de la calidad de vida y en una disminución de complicaciones posteriores.

Pasaremos posteriormente a que actuaciones de soporte podemos realizar mientras se realiza el tratamiento oncológico, para mantener la eficacia del mismo y la calidad de vida del paciente.

Finalmente se abordará el periodo post tratamiento oncológico, abordando cuando se pueden retomar los cuidados habituales en odontología, así como los aspectos ligados a una correcta comunicación entre los niveles de atención primaria y especializada, para un correcto manejo y continuidad asistencial del paciente.

Para conseguir estos objetivos, se han planteado los siguientes problemas de salud:

1. ¿EL TABAQUISMO Y EL ABUSO DE ALCOHOL ESTÁ RELACIONADO CON UNA MAYOR TASA DE COMPLICACIONES ORALES EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿EXISTE ALGÚN LÍMITE EN RELACIÓN A ESE EFECTO?

2. EN EL PERIODO PREOPERATORIO, ¿CUÁNDO ES EL MEJOR MOMENTO PARA REALIZAR EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO?
PREGUNTA CLINICA

3. ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE MUCOSITIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?
PREGUNTA CLÍNICA

4. ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE XEROSTOMÍA Y/O CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

5. ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-OPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE CARIES O ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

6. ¿EXISTE ALGÚN ESTÁNDAR DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿CÓMO SE RELACIONA CON LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS?

7. ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-OPERATORIO PUEDEN MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

8. ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-OPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE LA OSTEONECROSIS POR MEDICAMENTOS O QUIMIONEUCROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

9. ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-OPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE OSTEORRADIONEUCROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

10. ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LAS ALTERACIONES DEL GUSTO EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

11. ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA XEROSTOMÍA Y CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

12. ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA MUCOSITIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS ORALES?

13. ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ JUSTIFICADO HACER TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS CRUENTOS DURANTE EL PERIODO DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO?

14. ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA APARICIÓN DE CARIES Y DE LESIONES PERIODONTALES EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

15. ¿QUÉ DATOS SON NECESARIOS EN UN INFORME DE ALTA ONCOLÓGICO PARA ASEGURAR UN BUEN TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DENTAL?

16. ¿QUÉ PLAZOS POSTRATAMIENTO ONCOLÓGICOS SON LOS ADECUADOS PARA REALIZAR DISTINTAS ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS?

17. ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ JUSTIFICADO LA REALIZACIÓN DE ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS PALIATIVAS?

18. TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEORADIONECROSIS SEGÚN SU ESTADIO?

19. TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEQUIMIONECROSIS U OSTEONECROSIS POR MEDICAMENTOS SEGÚN SU ESTADIO?

20. TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA XEROSTOMÍA SEGÚN SU ESTADIO?

21. ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES Y PLAZOS PARA LA REHABILITACIÓN PROTÉSICA E IMPLANTOLÓGICA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS ORALES ADULTOS?

Todos ellos se han desarrollado siguiendo la metodología PICO en la que se ha especificado por cada pregunta clínica realizada, cuál es la población a la que afecta, las intervenciones y los resultados (Anexo 1).

PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS

Capítulo 7

PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS

En este capítulo se desarrollan pormenorizadamente cada una de las preguntas clínicas que los autores han trabajado.

Todas las preguntas están desarrolladas siguiendo una estructura común. Se comienza con una introducción en la que se expone el problema de salud que se va a analizar y a continuación se hace un análisis de la evidencia disponible. Como resultado de este análisis se obtienen las conclusiones que en forma de recomendaciones se clasifican en niveles de evidencia y grados de recomendaciones. Las principales recomendaciones han sido resumidas y extractadas en el capítulo 5. Por último, para cada pregunta analizada se hace una propuesta de investigación futura que pretende ayudar a establecer las necesidades de conocimiento no cubiertas.

Las preguntas clínicas buscan respuestas concretas y aplicables en la práctica clínica diaria a problemas de salud concretos. Este análisis se hace siguiendo la metodología que se expuso en el capítulo 4 de esta guía y por tanto cada pregunta clínica ha dado lugar a una pregunta en formato PICO de la que se han obtenido los términos de búsqueda bibliográfica. A partir de aquí y siguiendo una estrategia de búsqueda propia para cada pregunta se obtuvieron las referencias bibliográficas que han sido analizadas y que están redactadas en este capítulo.

Tanto la pregunta PICO, los términos y estrategias de búsquedas así como las referencias bibliográficas analizadas están descritos en el capítulo 8 de anexos.

PREGUNTA CLÍNICA 1: ¿EL TABAQUISMO Y EL ABUSO DE ALCOHOL ESTÁ RELACIONADO CON UNA MAYOR TASA DE COMPLICACIONES ORALES EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿EXISTE ALGÚN LÍMITE EN RELACIÓN A ESE EFECTO?

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma de Células Escamosas (COCE) es el cáncer oral que presenta mayor incidencia en la cavidad oral (1-14). Se asocia, además, con una mayor tasa de mortalidad y morbilidad (1-10), sobre todo, cuando se presenta en pacientes jóvenes (1, 8, 10).

Los principales factores de riesgo que se asocian a este tipo de cáncer son el consumo de tabaco y alcohol, infecciones por VPH y la exposición solar (1, 7), existiendo, según informan los estudios, un efecto sinérgico entre los dos primeros factores mencionados (1-13).

Las alteraciones celulares que surgen como consecuencia de la exposición de agentes carcinógenos pueden progresar hacia la malignización dando lugar a neoplasias malignas debido a cambios genéticos y moleculares (1, 2).

Se conoce que el tabaco presenta una gran cantidad de compuestos carcinógenos que se han asociado a mutaciones genéticas, pérdida de mecanismos de control del ciclo celular, apoptosis... (2, 3, 13). La forma de consumo también es determinante, siendo más perjudicial, en algunos estudios, el consumo de tabaco sin humo por la exposición prolongada de los compuestos con los tejidos orales y la absorción de estas sustancias a través de la saliva (2, 9).

El alcohol, en concreto, el acetaldehído resultado de su metabolismo y las especies reactivas de oxígeno tienen capacidad de daño sobre el ADN. No obstante, el consumo de alcohol en solitario no parece tener un efecto tan perjudicial a nivel local como cuando se consume concomitantemente con el tabaco (2, 12, 13).

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Para responder a la pregunta PICO 1 *¿El tabaquismo y el abuso de alcohol está relacionado con una mayor tasa de complicaciones orales en pacientes adultos oncológicos orales? ¿Existe algún límite en relación a ese efecto?*

Se seleccionaron un total de 40 artículos para leer a texto completo de los 81 artículos resultantes de la búsqueda primaria. De los 40 artículos, finalmente se utilizaron 14 para responder (Tabla Pregunta 1 - Anexo Tabla de evidencias).

Entre los 14 artículos se encuentran cinco revisiones sistemáticas (dos de ellas también metaanálisis), un metaanálisis, dos estudios transversales, tres estudios de cohorte, dos estudios de casos y controles y un estudio comparativo prospectivo.

Para poder evaluar y sintetizar los resultados obtenidos a partir de los artículos utilizados la información se agrupará por consumo exclusivo de tabaco, consumo exclusivo de alcohol y consumo de tabaco y alcohol de forma concomitante.

Consumo exclusivo de tabaco

La relación entre el tabaco y el cáncer oral está bien documentada desde hace más de 40 años. El tabaco es considerado como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer oral (2), complicaciones perioperatorias así como, de las recurrencias. De forma más específica, la revisión sistemática de A. Fonseca y cols. (1), los cuales realizan un estudio de expresión de genes, verifican la mayor frecuencia de polimorfismos de genes reparadores en lesiones de células escamosas de pacientes fumadores frente a no fumadores.

Sin embargo, en cuanto al tipo de tabaco (con o sin humo) que puede tener un mayor efecto perjudicial y, por ende, mayor probabilidad de desarrollar COCE parece haber controversia, ya que en la revisión sistemática y metaanálisis de F. Mello y cols. (2) encontraron una mayor probabilidad de desarrollo en pacientes que consumían tabaco fumado frente a los sin humo, y, sin embargo, en la revisión sistemática y metaanálisis de S. Asthana y cols. (3) lo encuentran en pacientes masticadores.

En cualquiera de los casos, el estudio de R. Abrahao y cols. (7) informa de una peor supervivencia en pacientes exfumadores o fumadores actuales, además, de presentar unas características peores del estadio TNM y 2,026 veces más de desarrollar una enfermedad según P.R. y cols. (9). Éstos definen al tabaco como un factor de riesgo independiente y agresivo de la patogenicidad del cáncer oral.

Con respecto al abandono o no del hábito después del diagnóstico y/o tratamiento, el estudio de Scott y cols. (4) muestra que la mayoría de los pacientes que seguían fumando pertenecían a zonas más marginadas. La escasez de datos de la revisión sistemática de Shingler (6) implica que no es posible establecer conclusiones sobre la efectividad de las terapias para el abandono del tabaco y el alcohol, ni los efectos que tienen estas intervenciones frente a la supervivencia o progresión de la enfermedad.

Por otro lado, el comienzo del hábito también parece ser algo determinante en el desarrollo de COCE. El inicio del tabaquismo antes de los 13 años parece duplicar las probabilidades de cáncer, frente a comenzar después de los 20 (10).

Consumo exclusivo de alcohol

Según la revisión sistemática y el metaanálisis de Mello y cols. (2) el consumo de alcohol exclusivamente no se asocia significativamente con la aparición de COCE.

Los resultados con respecto al consumo de alcohol suelen ser controvertidos e incluso más contradictorios de lo que cabría esperar. El estudio de cohorte de Borsetto (5) mostró una reducción significativa del riesgo de muerte en pacientes que consumían alcohol de forma moderada en comparación con pacientes que bebían excesivamente y apuntan que el mejor pronóstico de los consumidores moderados se puede deber a un oncofenotipo menos agresivo que aquellos que se abstienen.

Según Abrahao y cols. (7), el alcohol no se relaciona con los índices de supervivencia. Morais y cols. (8) hallaron tan solo una asociación débil entre el consumo de alcohol y la aparición de COCE.

En esta misma línea Petti y cols. (12) afirman que el consumo de alcohol no parece ser un riesgo subyacente para el desarrollo del cáncer. Incluso hablan de una asociación a la inversa. Adeyemi y cols. (13) tampoco encontraron un riesgo significativo mayor de desarrollo de COCE en pacientes que consumen exclusivamente alcohol.

Consumo de tabaco y alcohol

El tabaco y el abuso de alcohol de forma concomitante es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral. En cuanto al tipo de consumo de tabaco, parece que el tabaco fumado junto con el alcohol tiene mayor efecto perjudicial que el tabaco sin humo y el alcohol (2). Según el estudio de Adeyemi y cols. (13) los consumidores de tabaco más alcohol presentaban un riesgo relativo de 1,6 de desarrollar COCE.

En cuanto al efecto que pudiera llegar a tener el consumo de ambos en el desarrollo de COCE en pacientes jóvenes sigue siendo incierto debido al corto periodo de exposición en ellos (8).

VHS y cols. (11) encontraron un exceso significativo de mortalidad por cánceres secundarios, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y gastrointestinales relacionados con la ingesta excesiva de alcohol y tabaco.

Petti y cols. (12) informan que el 55% de los casos de cáncer oral resultaron atribuibles al consumo concomitante y no solo a beber o a fumar.

CONCLUSIONES

Según los resultados de la bibliografía analizada se puede afirmar que el consumo de tabaco en todas sus formas, fumado o masticado, guarda una relación estrecha con el desarrollo del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B)**. No siendo tan claro el efecto que tiene el consumo exclusivo de alcohol. **(Nivel de evidencia 2++, Grado de Recomendación B)**.

El consumo concomitante de tabaco y alcohol tiene un efecto sinérgico, aumentando la probabilidad de padecer este tipo de cáncer oral. Como bien es sabido, el alcohol actúa diluyendo las sustancias cancerígenas que contiene el tabaco, facilitando su penetrabilidad y absorción a través de la mucosa oral, irritada por el consumo de estas sustancias y aumentando así el tiempo de exposición a los agentes cancerígenos. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de Recomendación B)**.

El efecto que tienen estos hábitos sobre los pacientes jóvenes sigue siendo incierto. A pesar de que hay estudios que informan de un mayor riesgo de desarrollar COCE en aquellos pacientes que comienzan antes con estos hábitos, el tabaco y el alcohol parecen no ser los principales factores de riesgo de desarrollo de cáncer oral en pacientes jóvenes, pudiendo ser entonces el tiempo de exposición un factor limitante de estos hábitos. **(Nivel de evidencia 2++, Grado de Recomendación B)**.

En este sentido, se ha observado que los pacientes que continúan con el hábito de fumar después de su diagnóstico y/o tratamiento presentan una mayor probabilidad de experimentar recurrencia del cáncer o segundas neoplasias malignas primarias. Además, en comparación con pacientes no fumadores o exfumadores, los pacientes que continúan fumando presentan un mayor número de complicaciones postoperatorias, así como los consumidores de alcohol. **(Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C)**.

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En un futuro próximo, sería interesante investigar de forma detallada mediante ensayos clínicos controlados aleatorizados acerca de las complicaciones que surgen en el perioperatorio o durante el tratamiento de quimio-radioterapia de pacientes con cáncer oral y que continúan con el hábito de fumar y beber alcohol.

De igual modo, sería útil desarrollar nuevos métodos eficaces para el abandono de estos hábitos y conocer los efectos directos durante el seguimiento de pacientes oncológicos.

PREGUNTA CLÍNICA 2: EN EL PERIODO PREOPERATORIO, ¿CUÁNDO ES EL MEJOR MOMENTO PARA REALIZAR EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO?

La radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT) en combinación con la cirugía son las modalidades más comunes de tratamiento en pacientes afectados de cáncer oral. Ninguno de ellos está exento de com-

plicaciones, siendo las derivadas de la RT las de mayor trascendencia clínica.

La RT dirigida a estos tumores cuenta con un gran número de efectos adversos sobre los tejidos sanos adyacentes al tumor. El déficit salival secundario al daño provocado por la radiación sobre el tejido glandular salival conlleva un riesgo elevado de presentar serias patologías dentarias como las caries rampantes o el detrimento de la salud periodontal, al desproveer a la cavidad oral de su capacidad amortiguadora y remineralizadora, así como de su contribución a la autoclisis.

Por otro lado, la hipocelularidad, hipovascularidad e hipoxia causada por la radiación en los tejidos irradiados, en especial el hueso, así como la fibroatrofia inducida en el mismo, se consideran posibles mecanismos responsables del elevado riesgo de desarrollar osteoradionecrosis (ORN) que sufren estos pacientes. Dado que el propio cuadro de ORN y su tratamiento, a veces agresivo, conllevan un impacto negativo elevado en la calidad de vida de estos pacientes, los esfuerzos y objetivos del tratamiento odontológico se han centrado en la prevención de la misma.

La realización de tratamientos dentales en pacientes con cáncer oral que van a ser sometidos a RT/QT va a verse condicionada por este riesgo, de ahí que se considere primordial conocer cual es el momento idóneo para la realización de cada tratamiento odontológico con el fin de minimizar o evitar el desarrollo de una ORN.

Clásicamente el procedimiento odontológico asociado a un mayor riesgo de ORN es la exodoncia postradioterapia, de ahí que muchos tratamientos bucales en estos pacientes se dirigen a evitar la necesidad de su realización en el periodo postirradiación. Los tratamientos dentales preradioterapia y prequimioterapia incluyen además de la exodoncia, la tartrectomía, la utilización de antisépticos tópicos como la clorhexidina, la aplicación local de gel de flúor, el raspado y alisado radicular, la cirugía, la restauración de las caries y el tratamiento endodóntico.

Cabe destacar que existen muy pocos estudios publicados que hayan valorado el cronograma más favorable para la realización de cada modalidad de tra-

tamiento odontológico con el objetivo de minimizar las complicaciones y no influir en la calidad de vida ni supervivencia de los pacientes con cáncer oral.

A pesar de que la literatura avala el hecho de que los pacientes con cáncer oral deben recibir una valoración y un diagnóstico bucodental multidisciplinar preradioterapia o prequimioterapia (1), existe discrepancia sobre la influencia de cada tipo de tratamiento dental y del momento idóneo de su ejecución sobre el riesgo de ORN, sobre la demora en el inicio de la RT y sobre la calidad de vida del propio paciente.

EVALUACION Y SINTESIS DE LA EVIDENCIA

De los 28 artículos seleccionados para dar respuesta a esta pregunta, hemos incluido en la evaluación, los 10 trabajos que muestran un mayor nivel de evidencia científica.

De los 10 trabajos seleccionados, 5 corresponden a estudios de Cohorte (2-6), 3 a series de casos (7-9), uno a un ensayo clínico randomizado (10) y otro a una revisión sistemática (11). (Tabla Pregunta 2 - Anexo Tabla de evidencias).

La mayor parte de los trabajos (4-6, 9-11) se refieren a cáncer de cabeza y cuello en general, 2 de ellos analizan casos de cáncer exclusivamente de localización oral (2-3) y otros 2 de cáncer orofaríngeo (7-8).

En 4 de los trabajos analizados (3-6) se hace referencia a una variedad de tratamientos dentales que incluyen la exodoncia, la cirugía oral, el tratamiento periodontal y el tratamiento endodóntico. Los 6 restantes (2, 7-11) analizan la repercusión únicamente de las exodoncias.

En cuanto a los resultados valorados, 7 trabajos (3-7,9-10) analizan la incidencia de ORN en relación con el tratamiento dental realizado y uno (2) analiza la repercusión de la realización de las exodoncias sobre la demora en el inicio del tratamiento de Beech y *cols.* (8) analizan la influencia de la exodoncia sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer oral y la revisión sistemática (11) pretende valorar su influencia en la incidencia de complicaciones dentales postradioterapia.

Al valorar los intervalos de tiempo analizados, vemos que solamente 3 trabajos (3-5) describen la cronología detallada pre y postoperatoria de cada tratamiento realizado, mientras los restantes (2,6-11) los dividen solamente en el periodo pre y postoperatorio.

De los 3 estudios que analizan detalladamente la cronología de los tratamientos, 2 (3, 5) pertenecen al mismo equipo de trabajo y mientras el primero (3) hace referencia al cáncer de cabeza y cuello, la muestra del segundo (5) se ciñe exclusivamente a los casos de cáncer oral.

En lo referente a las exodoncias, todos los trabajos que lo analizan (3-6, 7,9-10) coinciden en afirmar que existe una asociación entre la realización de exodoncias y la incidencia de ORN, mostrando sus diferencias con respecto al momento de la realización de la misma. Son muy escasos los trabajos que detallan la cronología seguida en la realización de las exodoncias preradioterapia. Mientras para Huang y cols. (3), Wang y cols. (4) y Chang y cols. (5) la incidencia de la ORN esta influenciada por el momento de la realización de la exodoncia, Beech y cols. (7), Wanifuchi y cols. (9) y Bastone y cols. (10) afirman que esta asociación es independiente del tiempo transcurrido entre la exodoncia y la RT. Huang y cols. (3), en su análisis descriptivo retrospectivo sobre una cohorte de 7.394 pacientes con cáncer oral, hallaron que la exodoncia realizada a menos de 2 semanas previamente al inicio de la RT, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar ORN en un 1.49 (95%IC=1.01-2.19). Así mismo, aquellos que fueron tratados con exodoncia en el periodo de 1 a 3 meses posRT tuvieron un riesgo mayor de presentar ORN (2.63 IC95%= 1.21-5,.74). Los autores sugieren evitar exodoncias dentro de las 2 semanas anteriores a la RT y de 1 a 3 meses posteriormente a la misma.

Wang y cols. (4), en su estudio y valoración de 23.732 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en su mayoría de localización oral, en el análisis multivariante hallan un riesgo significativamente mayor de ORN (1.59 IC95%:1.31-1.93) en pacientes sometidos a exodoncias postradioterapia, cuya presentación va aumentando con el tiempo, hasta alcanzar el pico mayor de incidencia en exodoncias realizadas a los 4-5 años desde la RT. La asociación entre la exodoncia preradioterapia y la ORN no fue significativa. Teniendo en cuenta estos datos junto

a la mayor frecuencia de exodoncias postradioterapia en pacientes que no recibieron exodoncias preradioterapia, los autores remarcan que realizar las exodoncias preradioterapia es un método más seguro que realizarlas postradioterapia.

Según Chang y cols. (5) el riesgo de ORN en pacientes sometidos a exodoncias preradioterapia, sin aportar una cronología mas detallada, es significativamente mayor que en los no sometidos a exodoncias (1.69; IC95%:1.44-1.99). Estos autores no aportan datos referentes a exodoncias postradioterapia.

Por otro lado, Beech y cols. (7) en un estudio observacional retrospectivo sobre 29 casos con ORN apuntan que los casos de ORN ocurrieron en pacientes sometidos a exodoncias independientemente de si estas fueron realizadas pre o postradioterapia. En la misma línea, Wanifuchi y cols. (9) en su estudio de 33 pacientes con ORN no observan influencia del tiempo transcurrido entre la exodoncia y la RT sobre el desarrollo de la ORN.

El estudio de Bastone y cols. (10) en referencia a las exodoncias profilácticas preradioterapia de molares mandibulares sanos localizados en el campo de irradiación, señala una ausencia de asociación entre el momento preradioterapia de realización de las exodoncias y la aparición de ORN. Los autores señalan una incidencia elevada de ORN (14%) y remarcan el hecho de que la exodoncia profiláctica de dientes sanos no estaría justificada para la prevención de ORN.

Elyias y cols. (11) realizaron una revisión Cochrane, basada en ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de valorar si la exodoncia de molares tanto sanos como con patología reduce el riesgo de complicaciones dentarias comparada con el tratamiento conservador de los mismos. Los autores no encontraron ensayos clínicos aleatorizados que dieran respuestas a esta pregunta, afirmando que quizás estos no sean los diseños más idóneos para ello. Señalan, además, que toda la evidencia científica sobre la asociación de las exodoncias y el desarrollo de ORN, en pacientes con cáncer oral, se basa en estudios observacionales de calidad capaces de proporcionar criterios para la evaluación dental y el tratamiento que se utilizará para cada

caso individualmente. A partir de ello, los autores añaden que ninguna de las prácticas actuales recomienda la extracción sistemática de dientes sanos preradioterapia.

En referencia al tratamiento periodontal, Huang y cols. (3) señalan que los pacientes que recibieron tartrectomía y curetaje subgingival presentaron significativamente, un mayor riesgo de ORN (1.77 CI 95%=1.14–2.75) que los que no recibieron este tipo de tratamiento, especialmente si fue realizado dentro de los 3 a los 6 meses postradioterapia (2.20 % CI95%=1.28–3.77). En el estudio de Chang y cols. (5), los autores descubren que los pacientes que fueron sometidos a tartrectomía dentro de las 2 semanas previas a la RT, experimentaron significativamente mayor riesgo de presentar ORN (1.28; IC 95%=1.03-1.60). El riesgo se redujo en los pacientes que recibieron este tratamiento a partir de las 2 semanas a los 6 meses preradioterapia.

Contrariamente a estos autores, Wang y cols. (4) no encontraron asociación entre el tratamiento periodontal y la incidencia de ORN.

La asociación entre la utilización de enjuagues de CHX y el desarrollo de ORN fue analizada por Chang y cols. (5) informando de que los pacientes con cáncer oral que realizaban enjuagues con CHX presentaron, durante el periodo de estudio, una mayor incidencia de ORN que aquellos que no utilizaron enjuagues con clorhexidina (37,02 frente a 15,84 por cada 1.000 personas/año), constituyendo este hecho, tras realizar un análisis multivariable, un riesgo 1.96 veces mayor (IC 95%:1.67–2.29). Este riesgo seguía presente independientemente de si los pacientes fueron sometidos o no a cirugía bucal ($p<0,05$).

En cuanto al tratamiento endodóntico, en el estudio de Huang y cols. (3), los pacientes que recibieron tratamiento de conductos preradioterapia tuvieron una mayor prevalencia de ORN (12,81/1000 personas/año) que los que la recibieron durante el tratamiento de RT (9,02/1000 personas/año), seguidos de los que lo recibieron postradioterapia (5,31/1000 personas/año). El tratamiento endodóntico preradioterapia se relacionó con un riesgo significativamente mayor de presentar ORN frente a aquellos que no fueron sometidos al mismo (2.28, CI95%:1.18–4.39), sobre todo si este fue realizado

entre las 2 semanas a 1 mes preradioterapia (5.82, CI95%:1.43–23.7).

Por el contrario, Wang y cols. (4) no encontraron asociación entre el tratamiento endodóntico y el riesgo de ORN en el análisis multivariante (0.99, IC95%=0.972-1.007) $p= 0.253$).

Los estudios que analizan la asociación entre la cirugía bucal y la ORN (3-5) coinciden en señalar que el riesgo es significativamente mayor en pacientes sometidos a cirugía bucal, aumentando éste si la cirugía se realiza entre los 3 meses preradioterapia y los 6 meses postradioterapia según Huang y cols.(3).

Los resultados de Wang y cols. (4) muestran un riesgo elevado de presentar ORN en pacientes sometidos a cirugía bucal (1.282; IC95%:1.159–1.418; $P<0.001$) aunque el riesgo pierde significancia en el análisis multivariante. Los autores no reportan el dato del momento preradioterápico preciso en el que se han realizado dichas cirugías ni de su indicación.

La aplicación tópica de gel de Flúor (antes y/o durante la RT) (4) así como el tratamiento **restaurador de las caries** y el momento de su realización, no mostraron asociación alguna con la ORN (3).

Respecto a la agresividad del tratamiento dental, Beech y cols. (8), comprobaron que la realización de más de 8 exodoncias previamente al tratamiento oncológico tenía un impacto significativamente negativo sobre la calidad de vida de los pacientes tratados de cáncer oral.

Studer y cols. (6), remarcan que, con la utilización hoy en día, de la radioterapia de intensidad modulada, la cual respeta más los tejidos sanos periféricos al tumor evitando su irradiación, aplicar protocolos de tratamientos dentales adaptados al riesgo según la localización y dosis de radiación, supone la realización de un menor número de exodoncias, lo cual se traduce en una menor agresividad terapéutica, así como en una reducción de la demora en el comienzo de la RT.

Respecto a este último aspecto, se estima que un aumento de la demora en el inicio de la RT, se asocia a una disminución en la supervivencia global de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Los resultados de Strohl y cols. (2) en su valoración de la

influencia, del momento de realizar las exodoncias sobre la demora en el inicio de la RT, señalan que los pacientes a los que se les realizaron las exodoncias de forma tardía (postcirugía oncológica) sufrieron significativamente mayor demora en el inicio de la RT, que aquellos que fueron sometidos a exodoncias tempranas (pre o intracirugía oncológica). Los autores confieren especial importancia a la necesidad de realizar la valoración odontológica de forma temprana, es decir, en el momento del diagnóstico inicial del cancer y antes del tratamiento quirúrgico ablativo del tumor. Sugieren realizar una seria consideración de la opción de realizar las exodoncias simultáneamente a la cirugía oncológica.

Ambos trabajos (2,6) coinciden en la conveniencia de realizar la valoración radioterápica antes de la valoración dental, puesto que la indicación de cada tratamiento dental se ve condicionada, hoy en día, por la localización y la dosis de irradiación.

ELABORACION DE LAS CONCLUSIONES

En los pacientes con cáncer oral, el momento idóneo para la realización de las exodoncias preradioterapia, se encuentra dentro del periodo transcurrido entre las 2 y las 4 semanas, evitando realizarlas dentro de los 15 días previos al inicio de la RT **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B)**.

Su realización en el periodo precirugía oncológica o simultáneamente a ella disminuye significativamente la demora en el inicio del tratamiento radioterápico. **(Nivel de evidencia 2+ y Grado de recomendación C)**.

La tartrectomía y el curetaje subgingival deben evitarse en los 15 días previos al inicio de la RT, debiendo realizarse, en un periodo anterior. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B)**.

Los pacientes expuestos a enjuague bucal con CHX durante y posteriormente al tratamiento quirúrgico y/o radioterápico tienen mayor riesgo de presentar ORN, por lo que su uso no está recomendado en los pacientes con cáncer oral sometidos a RT. **(Nivel de evidencia 2+ y Grado de recomendación B)**.

Los resultados no permiten afirmar que exista una asociación entre el tratamiento endodóntico y un mayor riesgo de ORN, aunque los autores que lo

defienden sugieren evitar su realización entre las 2 semanas y un mes preradioterapia. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B)**.

La cirugía bucal, realizada en el periodo preradioterápico, está asociada a un riesgo significativamente mayor de desarrollar ORN, por lo que se debe evitar su realización siempre que no sea por motivos oncológicos. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B)**.

La aplicación tópica de gel de Flúor y el tratamiento restaurador de las caries pueden ser realizadas en cualquier momento del pretratamiento oncológico, ya que no se asocian a un mayor riesgo de ORN. **(Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación B)**.

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACION FUTURA

Para ampliar la respuesta a esta pregunta sería necesario un mayor número de estudios que analizaran la cronología detallada de la ejecución de los distintos tratamientos odontológicos, en el periodo que transcurre desde el diagnóstico del cáncer oral hasta el inicio del tratamiento oncológico.

Incorporar a la preevaluación dental, los datos referentes al tipo, dosis y localización exacta de la irradiación ayudarían a reconsiderar tanto la indicación del tratamiento dental como el momento de su ejecución.

Sería necesario de cara a los próximos estudios unificar los datos que deben ser reportados en referencia al estado dental y periodontal previos del paciente ya que su infravaloración, constituye un sesgo en las estimaciones de riesgo de asociación entre un tratamiento dental determinado y el desarrollo de ORN o afectación de su calidad de vida.

Por otro lado, aunque la mayor parte del esfuerzo entre los clínicos e investigadores se ha enfocado en torno a la prevención de la ORN, hay autores (12) que estiman que una causa de mortalidad importante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con RT/QT puede ser la sepsis de múltiples orígenes, entre ellas la infección odontogénica. Diseñar estudios que analicen la asociación

de diferentes tratamientos dentales y el riesgo de infección odontogénica, podría aportar datos valiosos de cara a la programación preoperatoria de los tratamientos dentales.

PREGUNTA CLINICA 3: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE MUCOSITIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales efectos adversos de los tratamientos de radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT), es la aparición de mucositis oral. La mucositis oral (MO) es definida como una inflamación de la mucosa oral ocasionada por la terapia del cáncer y se acompaña de eritema, ulceración, inflamación y atrofia (1).

La incidencia de MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCyC), donde se incluyen los pacientes con cáncer oral (CO) depende del tipo de tratamiento al que son sometidos. En pacientes en tratamiento con RT, se estima en un 75%, mientras que en los sometidos a QT es del 40%. Este porcentaje llega al 80% en los pacientes que son tratados de manera simultánea con RT/QT (2).

Este proceso puede presentar diferentes grados de intensidad y supone una pérdida importante de calidad de vida en los pacientes que lo sufren, ya que puede causar intenso dolor y limitar la alimentación vía oral. Se estima que entre el 10-15% de los pacientes que presenta mucositis deben de interrumpir el tratamiento oncológico, lo que puede llegar a condicionar la supervivencia de los mismos (2).

Un aspecto que mejoraría de manera importante la calidad de vida de los pacientes con cáncer oral es evitar la aparición de MO. Ello supondría un menor gasto sanitario, ya que generaría un menor consumo de analgésicos, menos posibilidad de requerir alimentación por vía parenteral y menor demanda asistencial durante el tratamiento oncológico.

Por ello, es necesario conocer cuáles son los posibles tratamientos preventivos que se han sugerido

para la MO. En este apartado en concreto se analizarán las evidencias existentes en relación a las intervenciones aplicables antes de comenzar con el tratamiento oncológico (RT o QT o RT/QT).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

De los 80 artículos obtenidos en las búsquedas realizadas, se seleccionaron 23 por ser los que presentaban mayor nivel de evidencia y se ceñían de manera más concreta a los objetivos de nuestra pregunta clínica. Los estudios excluidos y su motivo (Tabla Pregunta 3 - Anexo Tabla de evidencias) (1-25).

Hemos tomado como referencia recomendaciones y revisiones sistemáticas publicadas en 2019 y 2020 por el *Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)* (3-8). En estos documentos, este grupo de trabajo realiza una revisión actualizada y crítica de los diferentes tipos de tratamiento propuestos para el manejo de la mucositis oral.

Tratamiento preventivo de la mucositis oral con factores de crecimiento y citoquinas.

El reciente documento elaborado por el grupo de MASCC/ISOO (3), tiene por objetivo valorar la evidencia que existe en relación al uso de los factores de crecimiento y citoquinas en la prevención y/o tratamiento de la mucositis oral. Este es un trabajo que no está especialmente diseñado sobre pacientes de cáncer oral, si bien es cierto que en sus resultados, se incluyen apartados específicos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Logan y cols, en 2019 (3) estudian el papel de la palifermina intravenosa (factor de crecimiento de queratinocitos recombinante) como preventivo de mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que son sometidos a RT-QT. Incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados y aunque todos los estudios mostraron cierta efectividad de la palifermina (KGF-1) en la prevención de MO en estos pacientes, los autores sugieren que no son datos concluyentes o robustos. Ello hace que concluyan que no es posible hacer ningún tipo de recomendación sobre su uso.

Otro tratamiento propuesto en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y en tratamiento con QT es la

inyección subcutánea de Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF), analizado por el estudio de Logan y cols. de 2019 (3) en el que se incluyeron 2 ensayos clínicos aleatorizados que no mostraron beneficio, concluyendo que no está justificada su recomendación.

Tratamiento preventivo de la mucositis oral con agentes anti-inflamatorios.

En este sentido, el documento de referencia es la revisión sistemática elaborada por Ariyawardana y cols., en 2019 (4).

En relación a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que van a recibir una dosis moderada de RT (<50Gy) se incluyeron 4 ensayos clínicos aleatorizados de la utilización de bencidamina en enjuague, comparándolo con placebo. Los resultados de todos los trabajos demostraron que cuando la dosis de RT que reciben los pacientes es menor a 50Gy, los enjuagues de bencidamina son eficaces en la reducción de la incidencia de MO. Estos resultados hacen que Ariyawardana y cols. (4), recomienden los enjuagues de bencidamina en pacientes con CCyC y que van a recibir dosis menores de 50Gy.

En relación a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que van a ser sometidos a tratamiento de RT y QT, Ariyawardana y cols. llegan a la conclusión de sugerir el uso de bencidamina en enjuague (0,15%, 15 ml cada 3 o 6 horas, desde el inicio de la RT hasta dos semanas después de su finalización) para la prevención de OM. Se analizaron tres ensayos clínicos aleatorizados que presentaron resultados positivos en relación a una menor intensidad del grado de mucositis oral. Los autores señalan que el grado de recomendación no puede ser mayor a la sugerencia, ya que en 2 de los 3 ECA, el grupo de estudios estaba constituido por pacientes que eran sometidos a RT o QT, pero no a RT/QT de manera simultánea (3).

Teniendo en cuenta el grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que son sometidos a tratamiento con QT, Ariyawardana y cols, solo pudieron incluir un ensayo clínico aleatorizado piloto sobre el uso de bencidamina en enjuague, el cual mostró mayor efectividad que el grupo control. Este estudio estaba compuesto por un tamaño muestral de 20 pacientes, dividido en grupo test y grupo control (4).

En relación al uso sistémico de celecoxib para la prevención de MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a RT y QT, Ariyawardana y cols., incluyeron un ensayo clínico aleatorizado, con 17 pacientes en el grupo test (Celecoxib 200 mg/12h comenzando 5 días antes de RT/QT y terminando tres días tras tratamiento RT/QT), y 15 pacientes en el grupo control (placebo) no encontrando diferencias entre ellos, en el grado de MO, dolor, dieta o consumo de opioides (4).

Tratamiento preventivo de la mucositis oral con agentes naturales.

Tomaremos como referencia las dos revisiones sobre el tema de Yarom y cols., ambas publicadas en 2019 (5) y 2020 (6).

El Zinc es uno de los oligoelementos que se ha propuesto como tratamiento preventivo de la MO en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT o RT/QT. En relación a esto, Yarom y cols., incluyeron seis ECA que mostraban resultados contradictorios ya que cuatro mostraron efectividad en relación a la prevención de la MO, mientras que en dos el uso del Zinc no fue efectivo. Si bien es cierto que los autores señalan que estos resultados no pueden ser comparables en relación a las dosis, con unos rangos de 90-150 mg/día. Además, se incluyeron dos estudios caso-control, con resultados controvertidos. Por todo ello, indican que no es posible realizar ningún tipo de recomendación o sugerencia (5).

En relación a los suplementos o complementos alimenticios, hemos incluido el estudio prospectivo piloto fase II publicado por Machon y cols., en 2012 (9), sobre 46 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio III y IV. Estos pacientes fueron sometidos a RT/QT y se les administró tres veces al día un suplemento nutricional (Oral Impact®) que contenía arginina, glutamina, aceite omega-3 y micronutrientes, comenzando cinco días antes de cada ciclo de QT. Durante el tiempo de seguimiento del estudio (7 semanas), solo el 16% de los pacientes, presentaron MO grado 3-4 (Guía NCI). Cabe destacar que solo el 10% de los pacientes incluidos, presentaban el evento neoplásico en la cavidad oral, lo que condiciona la aplicabilidad de estos resultados.

Yarom y cols, también estudiaron el uso de la glutamina, tanto vía oral, como tópica (5). En relación al

uso de glutamina vía oral, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que van a ser sometidos a RT/QT, analizaron dos ECA que presentaron resultados positivos. Si bien es cierto, que uno de los ECA incluidos no responde a nuestra pregunta clínica, y que la glutamina es administrada de manera simultánea al tratamiento RT/QT. En el otro ECA sobre 70 pacientes, se administró 10gr de glutamina diluido en 1 litro de agua 2 horas antes de la sesión de RT, en el grupo test (35 pacientes) y nada en el grupo control (35 pacientes). Observándose una menor incidencia de mucositis grado 3 y 4, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.002$ y $p=0.004$ respectivamente). También fue menor la duración de la MO (6,6 vs 9,2 días. $p<0.001$). Por ello, se sugiere el uso de glutamina en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que van a ser sometidos a RT/QT. Si bien es cierto que los autores comentan que hay que ser cautelosos con su uso, ya que se ha descrito una mayor tasa de mortalidad en pacientes con trasplantes de médula ósea a los que se les ha administrado glutamina vía parenteral (5). En relación al uso tópico, Yarom y cols., obtuvieron un solo ECA, que demostró ser efectivo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a RT, aunque no sugieren su uso, dada la baja evidencia (5).

Estos datos difieren de los presentados por Shuai y cols., en su revisión sistemática publicada en 2020 (10) sobre la eficacia de la glutamina en la prevención de MO en pacientes con CCyC que reciben RT/RT o RT. Incluyen 6 ECA con un total de 441 pacientes, realizando un metaanálisis cuyos resultados no muestran que los pacientes que consumen glutamina presenten una menor incidencia de MO (riesgo relativo [RR] = 0.98, 95% intervalo confianza [IC]= 0.94–1.02), ni menor grado de MO (Moderado a severo: RR = 0.81, 95% IC = 0.59–1.12; Severo: RR = 0.45, 95% IC = 0.13–1.52).

El uso de la miel como agente preventivo de MO ha sido estudiado en 2 revisiones sistemáticas incluidas (6,11).

En relación a su uso tópico, en la revisión realizada por Yarom y cols., en 2020 (6), se incluyeron 4 ECA en pacientes con CCyC que iban a ser sometidos a RT o RT/QT, presentando datos contradictorios, ya que 2 trabajos mostraban un efecto preventivo, mientras que los otros 2, no presentaban diferen-

cias respecto al grupo control. Cabe destacar que los dos ECA que no mostraron resultados significativos, el tipo de miel, era miel de Manuka.

Otra sugerencia del uso de la miel es de manera combinada tópica y sistémica. En relación a ello, las 2 revisiones sistemáticas analizadas presentan datos contradictorios, ya que en la revisión de Yarom y cols., 2020 (6), se analizan 6 estudios, que presentan datos que sugieren su uso, pero destacan que no existe un protocolo estandarizado sobre la posología, tipo de miel, etc... En la revisión sistemática realizada por Tian y cols., en 2020 (11), se incluyen 412 pacientes de 7 ECA, de los que se incluye en el metaanálisis posterior 6 estudios. Analizan tanto la incidencia y severidad de MO, como la pérdida de peso y la interrupción del tratamiento oncológico debido a la MO. Aunque los resultados publicados no muestran diferencias en relación a la incidencia de MO [(riesgo relativo (RR), 0.69; 95% intervalo confianza (IC), 0.40–1.18; $P=0.18$], si que presentan diferencias en relación a la severidad del cuadro (RR, 0.22; 95% CI, 0.13–0.38; $P<0.001$). En relación a la pérdida de peso, se incluyeron 100 pacientes (2 ECA) que mostraron que los pacientes del grupo miel, perdían menos peso que los controles (RR, 1.92; 95% CI, 1.33–2.77; $P<0.001$). Además, los resultados de 2 ECA sugieren una menor incidencia de interrupción del tratamiento en el grupo miel (RR, 0.13; 95% CI, 0.02–0.97; $P=0.05$). Además, no se reportó ningún efecto adverso, aunque no se evaluó de manera específica el efecto a medio plazo, en relación a la incidencia de caries.

Existen otros productos que se han valorado para la prevención de MO en pacientes con CCyC. En el ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y doble ciego realizado por Aghamohammadi y cols., en 2018 (12), obtienen beneficio en el uso de enjuagues de *Zataria multiflora* antes de las sesiones de RT, en comparación con un grupo control. Si bien es cierto que es un resultado aislado en la literatura y el grupo está constituido en su mayoría por pacientes con cáncer de nasofaringe y cáncer oral.

En el estudio realizado por Onseong y cols., en 2017 (13), se evidencia que el uso de enjuagues de melatonina al 0,2% antes de la sesión de RT, acompañado de la ingesta de 20 mg de melatonina al día, si bien es cierto que no influía en la incidencia de

MO (42% vs 55%), si demostró estar asociada a una menor duración de la MO (34 vs 50 días), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0318$).

Tratamiento preventivo de la mucositis oral con laser (fotobiomodulación).

De los estudios analizados se incluyeron 4 revisiones sistemáticas y 3 estudios clínicos que abordan el tratamiento preventivo de la MO con terapia laser (7,14-19).

En la revisión sistemática elaborada por Zadik y cols. en 2019 y que es el documento de referencias de la MASCC/ISOO, se incluyen 56 trabajos que dan lugar a las recomendaciones (7).

En relación a los pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT, se recomienda su uso como tratamiento preventivo de MO. Estos autores recomiendan el protocolo detallado de la tabla Pregunta 3.1.

Esta propuesta difiere en parte de los datos obtenidos en el ensayo clínico aleatorizado realizado por Carvahlo y cols., en 2011 (14) en el que se comparan 2 protocolos de aplicación de laser de diodo de Arseniuro Galio-Aluminio a nivel intraoral, en 70 pacientes con cáncer oral y de orofaringe que van a ser sometidos a RT, donde obtienen una menor incidencia de mucositis, así como una menor gravedad de la misma con un protocolo con una longitud de onda de 660 nm, densidad de potencia de 15mW, energía 3.8J/cm² y un tamaño del punto de 4 mm.

En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Peralta-Mamani y cols., en 2019 (15), se analizan los diferentes parámetros en los protocolos sobre el manejo con laserterapia en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT. Incluyen 7 ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, doble ciego, con un total de 363 pacientes, 170 con cáncer oral, llegando a la conclusión de que el laser es efectivo en todos los casos, independientemente de los parámetros utilizados, en los siguientes rangos: Longitud de onda de 632.8 nm a 685 nm, densidad de energía de 1.8 J/cm² a 3.0 J/cm², potencia de 10mW a 60 Mw y energía total de 0.8 J a 3.0 J. Estos autores señalan que la aplicación de laser con 660 nm, 3.8 J/cm², 15 mW; 0.15 J comparado a 660 nm, 1.3 J/cm², 5mW; 0.05 J mostró mejores resultados en relación a la prevención de MO en las esca-

las de la OMS ($p=0.003$) y de la NCI-CTC ($p=0.027$). Estos datos favorables al uso del laser como preventivo en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT, se ven apoyados por la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Peng y cols., en 2020 (16), donde observan que los pacientes que son sometidos a terapia laser, presentan menor incidencia de MO (RR = 0.33, 95% CI 0.120.90, $P=0.03$). Estos autores no encontraron evidencia de efectividad en los protocolos de aplicación extraoral.

Si tenemos en cuenta pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT/QT, los resultados observados en todos los estudios analizados, muestran la eficacia del laser (7,16-19). Concretamente en el ensayo clínico aleatorizado realizado por Gautam y cols., en 2012 (18), se observaron unos resultados positivos en todos los parámetros analizados (incidencia y grado de mucositis, dolor, necesidad de consumo de opioides, alimentación vía parenteral y cese de tratamiento). En relación a la incidencia de mucositis severa se presenta una diferencia del 29% (grupo test) al 89% (grupo control), con un valor de $p<0.001$. No se describió ningún efecto adverso asociado al tratamiento. Marín-Conde y cols., en 2019 (17), corroboran en sus resultados la eficacia del laser en comparación con placebo; a la 5ª semana de inicio de tratamiento de RT/QT la incidencia de MO en el grupo tratado fue del 27,3%, mientras que en el grupo control del 80%, presentando un 40% de ellos MO grado 2 ($p<0.01$). Estos autores (17), también señalaron que no reconocieron MO grado 3 en el grupo laser, siendo del 33,3% y 46,2% en la 7ª y 8ª semanas respectivamente en el grupo control. Además, reconocieron una menor incidencia de complicaciones infecciosas (2/11 vs 11/15).

Cuando analizamos los resultados obtenidos por Peng y cols., en 2020 (16), vemos que los resultados en pacientes que son sometidos a QT son beneficiosos para el grupo de laser terapia, tanto en incidencia de MO ([RR] = 0.40; 95% intervalo confianza [IC]: 0.280. 57; $P<0.01$), como en su intensidad ($P<0.01$). Estos datos deben ser tomados con cautela dado que no son separados los pacientes de otros tipos de cáncer de los que presentan CCyC.

De Lima y cols., en 2020 (19) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis, para analizar el trata-

Protocolo	Longitud de onda (nm)	Densidad de potencia (mW/cm ²)	Tiempo por punto (seg)	Densidad de energía (J/cm ²)	Tamaño del punto (cm ²)	Número de lugares	Distancia al tejido	Frecuencia	Duración
Paciente CCyC que va a ser sometido a RT	632,8	24	125	3.0	1	12	<1cm	5d/sem	Hasta terminar RT
Paciente CCyC que va a ser sometido a RT/QT 1	660	417	10	4.2	0.24	72	En contacto	5d/sem	
Paciente CCyC que va a ser sometido a RT/QT 2	660	650	10	6.2	0.04	69	En contacto	3d/sem	

Tabla 3.1. Protocolos de uso del láser en pacientes con quimio y radioterapia (Zadik y cols. (7)).

miento con láser de baja frecuencia en la prevención de la MO en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT/QT. Estos autores incluyeron 3 ECA, con 250 pacientes tratados con láser y 250 controles. Sus resultados muestran que la terapia láser, previene la MO de grado 2-4 un 52% durante en la tercera semana de tratamiento ($P<0.00001$), este efecto se mantiene con diferencias estadísticamente significativas hasta más allá de la semana 7, si bien es cierto que a partir de este momento, solo se le puede atribuir una prevención del 19% ($P=0.0006$). Esta menor efectividad, se ha sugerido que puede ser debida a un efecto de toxicidad acumulativa.

En el trabajo de Zadik y cols., 2020 (7), se recomienda con nivel de evidencia I la utilización de la laserterapia para la prevención de MO en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT/QT.

Estos autores recomiendan dos protocolos de actuación de laserterapia (7).

Tratamiento preventivo de mucositis oral mediante reducción de dosis RT.

En este apartado se incluyen todos los instrumentos que puedan producir una menor radiación a la mucosa oral, lo que conlleva una menor incidencia de MO. En este sentido, los resultados obtenidos por Wang y cols., en 2012 (20), avalan el uso de RT de intensidad modulada con preservación de la mucosa oral en pacientes con cáncer de lengua. Estos autores diseñaron un ECA con 48 pacientes con

cáncer de lengua que iban a ser sometidos a RT. Se realizaron 2 grupos, en uno se preservó la mucosa oral en el diseño de aplicación de RT y en el otro no. Los resultados obtenidos, mostraron que en el grupo de preservación de la mucosa oral, la incidencia de MO de grado 2 y 3 fue menor, así como la necesidad de toma de analgésicos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Otra estrategia utilizada es la colocación de dispositivos intraorales diseñados para evitar o disminuir la incidencia de la RT en la mucosa oral. En este sentido, la revisión sistemática publicada por Cheng y cols., en 2020 (21), nos indica que los resultados son controvertidos. En relación a la disminución de la incidencia de MO, se incluyeron 2 ECA que mostraron resultados contradictorios, ya que en un caso se obtuvo una menor incidencia de MO y en el otro, no se reconocieron diferencias estadísticamente significativas.

Tratamiento preventivo de mucositis oral mediante cuidados básicos de salud oral.

En la revisión sistemática y documento de recomendaciones de la MASCC/ISOO publicada por Hong y cols., en 2019 (8), en relación al cuidado oral profesional, se incluyeron 3 ECA y 6 estudios comparativos experimentales. Dos ECA y un estudio comparativo demostraron una reducción de la MO en los pacientes que tenían un cuidado odontológico previo, aún con estos resultados, los autores indican que no es posible establecer una recomendación

sólida sobre la atención odontológica profesional, dadas las variaciones en relación a los protocolos descritos y tipos e intervención realizadas. Si bien es cierto que el comité de expertos indica que es deseable realizar una revisión odontológica previa al tratamiento oncológico, en todos los pacientes, para evitar el riesgo de infecciones locales o sistémicas de causa odontogénica.

Hong *y cols.* (8), analizaron también la influencia de las indicaciones de salud oral (frecuencia y tipo de cepillado, utilización de hilo dental, etc.) en pacientes con CCyC que iban a ser sometidos a RT. Estudiaron 2 ECA, observando un resultado positivo en ambos casos, el problema es que los protocolos implementados son diferentes. Por ello, se sugiere la implementación de protocolos de salud oral, en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT.

Se incluye en este apartado la revisión sistemática y posterior documento de consenso generado por 40 expertos siguiendo el método Delphi, publicado por De Sanctis *y cols.*, en 2016 (22). En este trabajo se señala que una mala higiene oral y enfermedad periodontal activa pueden condicionar un agravamiento del cuadro de MO. Por ello, se indica que el tratamiento odontológico previo a comenzar el tratamiento oncológico podría mejorar el control de la MO, recomendando la integración del odontólogo en los protocolos de manejo odontológicos. Además, se recomienda la realización de instrucciones de higiene oral, incluyendo cepillo blando, utilización de hilo dental y pasta fluorada.

En relación a los enjuagues con suero salino o bicarbonato sódico, Hong *y cols.* (8), tras analizar la bibliografía disponible, solo encuentran un ECA que apoya el uso de enjuagues de suero salino para la reducción de la MO y otro que apoya el uso de enjuagues de bicarbonato sódico, en comparación con peróxido de hidrogeno al 1,5%. Dada la escasa evidencia presente, se indica que no es posible realizar ninguna recomendación. El panel de expertos sugiere que estos enjuagues pueden aumentar la limpieza bucal y mejorar la comodidad de los pacientes.

El papel de los enjuagues de clorhexidina como preventivo de la MO fue analizado en la revisión sistemática y el metaanálisis realizados por Cardona *y cols.*, en 2017 (23), donde incluyen 9 ECA con unos

tamaños muestrales que van de 16 a 100 pacientes. Estos resultados mostraron que no existió una menor incidencia de MO respecto a placebo (RR = 0.655; 95% CI = 0.379–1.131; $P = 0.129$), tampoco se obtuvo una mejora respecto a la gravedad de la MO ($p=0.127$). Un problema de aplicación de estos resultados es el hecho de que no hay una separación en relación a los pacientes que concretamente presentan cáncer oral.

De manera concreta en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT, se corroboran los datos de Cardona *y cols.* (24), ya que Hong *y cols.*, de 2019 (8), incluyen 3 ECA que aportan información sobre pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT, mostrando que en ninguno de ellos, se obtiene beneficio en el uso de la clorhexidina, respecto a placebo. Ello hace que se sugiera no utilizar clorhexidina en estos pacientes. **(Nivel de evidencia III).**

Otros tratamientos farmacológicos preventivos de la mucositis oral.

Anderson *y cols.*, han publicado en 2018 (23) y 2019 (24), dos ensayos clínicos fase Ib/IIa y IIb del fármaco GC4419, como preventivo de MO en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT/QT. El GC4419 es administrado vía intravenosa 60 minutos antes de la aplicación de RT. Los resultados del estudio IIb sobre 223 pacientes, muestran una reducción en el tiempo de aparición de MO severa (1,5 vs 19 días), para dosis de 90 mg vs placebo ($p=0.024$), así como en su incidencia (43% vs 63%) ($p=0.009$).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

La utilización de la terapia de laser de baja frecuencia, en pacientes con cáncer oral, que van a ser sometidos a radioterapia o radioterapia y quimioterapia simultáneamente, es eficaz en la prevención de la mucositis oral. **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**

En pacientes que van a ser sometidos a radioterapia con dosis inferior a 50Gy, se recomienda la utilización de enjuagues de bencidamina para la prevención de la mucositis oral (0,15%, 15 ml cada 3 o 6 horas, desde el inicio de la RT hasta dos semanas después de su finalización). **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**

Se sugiere el uso de enjuagues de bencidamina para la prevención de mucositis oral, en pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y quimioterapia o solo a quimioterapia. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**

Los suplementos alimenticios han demostrado una evidencia muy limitada en la mejora de la incidencia de mucositis oral en pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y quimioterapia. **(Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación D).**

Los resultados obtenidos en relación al uso de glutamina sistémica o tópica son controvertidos y no permiten realizar recomendaciones sobre su uso.

La utilización de miel tópica o sistémica no parece condicionar de manera clara la incidencia de mucositis o su grado, aunque se ha mostrado eficaz en reducir la interrupción del tratamiento oncológico y evitar la pérdida de peso, sin presentar efectos adversos. Ello hace que se pueda plantear su uso en los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, si bien tiene que ser evaluado también su influencia en otras patologías como la caries. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**

Aunque no existe un alto nivel de evidencia, en cuanto a la influencia en la reducción de la incidencia de mucositis oral, se recomienda realizar un control odontológico a los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, así como dar instrucciones de higiene oral. **(Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación D).**

Se sugiere la utilización de enjuagues de suero salino y/o bicarbonato sódico, ya que podrían ayudar a la higiene oral y mejorar las molestias causadas por la mucositis oral. **(Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación D).**

No se recomienda el uso de enjuagues de clorhexidina para la prevención de la mucositis oral. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**

Durante el diseño del área a irradiar, se recomienda minimizar la afectación de la mucosa oral, para evitar una mayor incidencia y grado de mucositis oral. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**

No es posible recomendar de manera sistemática la utilización de dispositivos intraorales para evitar la incidencia de radiación en la mucosa oral, si bien es cierto que en algunos casos particulares, por localización de tumor, podría aportar un beneficio clínico. **(Nivel de evidencia Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Si bien es cierto que existe bastante bibliografía sobre el tratamiento preventivo de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, los resultados son más limitados para nuestro grupo concreto de pacientes de estudio, que son los pacientes con cáncer oral.

Un factor limitante a la hora de analizar los resultados obtenidos, es la gran diversidad de protocolos de cada uno de los tratamientos propuestos, este hecho dificulta en gran medida poder tener unos resultados más robustos.

Otro aspecto importante es la ausencia de replicación de resultados, lo que daría mayor peso a la evidencia disponible. Además, pensamos que es necesario realizar estudios prospectivos, bien diseñados, que comparen los diferentes tratamientos propuestos o incluso la combinación de ellos, ya que muchos de estos no son excluyentes.

Parece sensato plantear desde el punto de vista ético, que dados los resultados obtenidos, no es adecuado realizar en estos momentos estudios clínicos con pacientes con grupo control placebo, sino que el grupo control debería de ser la terapia que mayor efectividad ha demostrado, como es la terapia laser de baja frecuencia.

Además, es necesario realizar estudios de costes en cada uno de los tratamientos, ya que algunos suponen inversiones de importantes recursos humanos y económicos para su implementación.

PREGUNTA CLÍNICA 4: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE XEROSTOMÍA Y/O CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral es un reto para el odontólogo, ya que su diagnóstico precoz tiene una relación directa con la supervivencia de los pacientes que lo presentan (1). El tratamiento del cáncer oral es eminentemente quirúrgico, acompañándose en ocasiones de tratamiento de radioterapia y quimioterapia, sobre todo en estadios avanzados. Estos tratamientos dan lugar a una serie de efectos adversos caben destacar: la mucositis, alteraciones del gusto, hipofunción glandular salival, que se manifestará en forma de xerostomía, trismus, osteoradionecrosis, candidiasis, disfagia, infecciones virales intraorales o caries dental (2).

Uno de los principales efectos adversos de estos tratamientos oncológicos, principalmente la radioterapia, es la hipofunción glandular salival que se manifestará en forma de xerostomía (3). La incidencia de xerostomía en pacientes que han recibido radioterapia convencional de cabeza y cuello, se estima en más del 80% (4). Este cuadro se produce por una incidencia directa de la radioterapia sobre las estructuras glandulares salivales, describiéndose 2 tipos de xerostomía; una xerostomía aguda, asociada a la reacción inflamatoria que ocasiona la radiación y una xerostomía tardía, para referirnos a la que se produce hasta meses después o incluso de forma permanente, asociada a la destrucción del parénquima glandular y su posterior fibrosis (5).

Además, del propio discomfort y pérdida de calidad de vida de estos pacientes, la xerostomía también se asocia a otras complicaciones orales, como son la infección por *Candida*, la presencia de caries rampantes o los problemas de deglución. Cabe destacar que este efecto adverso de la radioterapia es dosis-dependiente, por lo que entre mayor sea la dosis recibida en las estructuras glandulares, mayor será su daño. En este sentido, en los últimos años, las mejoras técnicas propias de la radioterapia, como la radiación de intensidad modulada, han disminuido la incidencia de daño glandular (6).

Un aspecto interesante a estudiar es la prevención primaria de estos efectos adversos asociados al tratamiento de los pacientes oncológicos orales. Este abordaje (antes del propio tratamiento) buscaría reducir la comorbilidad de los mismos, produciendo una mejor calidad de vida en los pacientes.

Se han descrito varios tratamientos antes, durante y tras la realización de la radioterapia para la prevención y manejo de este efecto adverso. (Tabla Pregunta 4 - Anexo Tabla de evidencias) (1-30). En este caso, nos centraremos en los tratamientos propuestos para antes de realizar la radioterapia. Estos pueden ser divididos en:

Asociados a la propia técnica de radioterapia:

Al ser un efecto directo por radiación de parénquima glandular, todas las medidas o técnicas del tratamiento que estén encaminadas a evitar este efecto, condicionarán una menor incidencia de hipofunción glandular salival/xerostomía. En este sentido la intensidad modulada de radioterapia ha mostrado resultados que ponen de manifiesto una menor afectación glandular y por lo cual un menor daño e incidencia de xerostomía (7,8).

- Farmacológico:

- o Se han sugerido varios tratamientos farmacológicos para la prevención del daño glandular salival a administrar antes del tratamiento. Entre éstos, destaca la amifostina (4). Este fármaco es el citoprotector más estudiado como fármaco preventivo de la xerostomía aguda y tardía en los pacientes con RT de cabeza y cuello. Este fármaco es un compuesto hidrofílico (etanetiol, éster dihidrogenofosfato del 2-[3-amino propilamino]), que se metaboliza a su metabolito activo, WR-1065. Éste es captado selectivamente por los tejidos normales, como son las glándulas salivales, debido a un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, en comparación con las células tumorales. WR-106 actúa como radioprotector, eliminando los radicales libres, evitando el daño del ADN y manteniendo la estructura de elementos celulares como las membranas celulares (3). Este fármaco se administra de manera intravenosa 15-30 minutos antes de cada sesión de RT en dosis de 200 mg/m² durante 3 minutos (9).

- Quirúrgico:
 - o La trasfencia quirúrgica de la glándula submaxilar ha sido propuesta como un tratamiento quirúrgico a realizar antes de comenzar un tratamiento de radioterapia en la zona, si no se puede evitar la incidencia de la misma.
- No farmacológico:
 - o Acupuntura: Algunos estudios han mostrado una reducción de la xerostomía y mejoría en las tasas de flujo salival en pacientes que han recibido tratamiento de acupuntura en relación a controles (10).

Estos efectos adversos producen una pérdida en la calidad de vida e incluso pueden condicionar un cese del tratamiento que reciben los pacientes. En esta pregunta clínica intentaremos conocer que tratamientos o actuaciones antes, de comenzar el tratamiento oncológico, se pueden implementar para reducir la incidencia de xerostomía y candidiasis.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

Se realizaron dos búsquedas específicas e independientes para intentar contestar a nuestra pregunta clínica. Una realizada para valorar las intervenciones encaminadas a reducir la incidencia de xerostomía y otra encaminada a reducir la incidencia de candidiasis. Por ello, se plantearán los resultados de manera independiente.

Tratamientos preventivos de la aparición de xerostomía en pacientes oncológicos orales.

Se obtuvieron 64 referencias, seleccionándose nueve para la contestación de esta pregunta (7,8,10-16). Se excluyeron 46 trabajos, en la tabla de evaluación nº 1 se adjuntan los mismos, junto con el motivo de su exclusión.

De los nueve artículos incluidos, seis son revisiones sistemáticas (7,8,11-14), de éstas dos trabajos incluyeron además documentos de consenso de expertos, dos ensayos clínicos aleatorizados (10,15) y un ensayo clínico fase II (16). En la tabla de evaluación nº 2, se muestran las características de los estudios incluidos.

Dada la variedad de tratamientos antes de comenzar el tratamiento oncológico han sido propuestos para la xerostomía, realizaremos los diferentes apartados:

• Radioterapia de intensidad modulada

La revisión sistemática realizada por Jensen *et al.*, en el año 2010 y que ha servido como documento de publicación de las recomendaciones por parte del Grupo de Estudio de Cuidados Orales, Multinacional Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO), tiene por objetivo valorar las estrategias para el manejo de la hipofunción glandular salival y xerostomía asociada a tratamientos oncológicos (12). En este trabajo se incluyen 49 trabajos que abordan el papel de la radioterapia de intensidad modulada en la prevención de la xerostomía (2 ensayos clínicos aleatorizados, 41 estudios de cohortes, 2 casos-control y 4 transversales). Tras analizar estos estudios comprueban que en todos ellos, la radioterapia de intensidad modulada provoca una menor incidencia y gravedad de la xerostomía, con efectos más pronunciados a largo plazo (desde 6 meses postRT, hasta 2 años). Este hecho es importante, ya que señalan que este tipo de técnicas de RT reducen el daño permanente del parénquima glandular, lo que daría lugar a xerostomía tardía o a largo plazo. Estos autores realizan una serie de recomendaciones sobre los diferentes tratamientos analizados. En relación a la radioterapia de intensidad modulada señalan que recomiendan su uso con conservación de las glándulas parótidas en la prevención de la hipofunción glandular salival y la xerostomía asociada a cáncer de cabeza y cuello. **(Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A).**

En la revisión sistemática realizada por Blugione *et al.*, en 2016 (13), que se acompaña de la elaboración de un documento de consenso de expertos siguiendo el Método Delphi, se llega a la conclusión de que el único abordaje pre-radioterapia, se evitar la dosis que reciben las glándulas salivales. Por ello, recomiendan la técnica de intensidad modulada, excluyendo del campo de radiación de las glándulas salivales mayores e indicando que podría ser beneficiosa también la exclusión de las glándulas salivales menores.

En este sentido también se presentan los resultados obtenidos en la revisión sistemática y metaanálisis realizada por Gupta y cols., en 2018 (8), en la que comparan los datos de incidencia de xerostomía aguda y tardía en pacientes que han recibido tratamiento con RT modulada y convencional en 2D y/o 3D. Estos autores incluyen 5 ensayos clínicos aleatorizados, obteniéndose una reducción del riesgo relativo del 36% en la xerostomía aguda severa (grado ≥ 2) (RR= 0.64, 95% CI 0.49-0.84; $p=0.001$) y presentando resultados todavía mejores en la reducción de la xerostomía tardía (RR= 0.44, 95% CI 0.34-0.57; $p=0.00001$).

En la revisión sistemática con metaanálisis realizada por Marta y cols., en 2014 (7), se obtienen resultados que corroboran que en la IMRT juega un papel clave en la prevención de la xerostomía. Se reconoció un valor HR= 0.76, 95% CI 0.66-0.87; $p<0.0001$ para la xerostomía, en los pacientes con IMRT, en comparación con los pacientes con RT 2D/RT 3D.

• Amifostina

En la revisión de Jensen y cols. (12), se incluyen 16 estudios que analizan el papel de la amifostina en la prevención de la xerostomía inducida por RT. 9 estudios eran ensayos clínicos aleatorizados, 6 estudios de cohortes (2 retrospectivos) y un estudio transversal. Estos autores sostienen que no es posible establecer unas recomendaciones claras sobre la interpretación de la evidencia existente, si bien es cierto que los resultados muestran que el uso de amifostina reduce la incidencia de xerostomía en los pacientes que se van a someter a RT.

Riley y cols., en el año 2017 (11), realizaron una revisión sistemática, siguiendo la metodología Cochrane con el objetivo de evaluar los efectos de los fármacos en la prevención de la disfunción de las glándulas salivales inducidas por radioterapia. En relación a la amifostina, se indica que podría ser un fármaco efectivo en la reducción de la xerostomía severa (grado ≥ 2) al final de la RT (RR 0.36, 95% CI 0.19-0.67; $p=0.001$), estos datos están basados en el estudio de 119 pacientes. Sobre si este resultado se mantiene en el tiempo, esta revisión desvela que si bien es cierto que estos datos se mantienen a los 3 meses, tras la RT (RR 0.66, 95% IC 0.48-0.92; $p=0.001$), no parece que se mantenga a los 12 meses (RR 0.70, 05% CI 0.40-1.23; $p=0.21$).

Estos datos se repiten en la revisión sistemática sobre ensayos clínicos aleatorizados publicada por Gu y cols., en 2014 (14). En este estudio se incluyen 1167 pacientes y tiene por objetivo valorar eficacia de la amifostina en el manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que van a recibir tratamiento con radioterapia. En este estudio, se obtiene que la amifostina es un factor que reduce la incidencia de xerostomía aguda grado 2-4 (RR 0.70, 95% CI 0.52-0.96; $p=0.02$). Estos autores además, mostraron que se redujo la xerostomía tardía (RR 0.60, 95% CI 0.49-0.74; $p<0.00001$), si bien es cierto que no se reconocieron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes que fue tratado con quimioterapia de manera concomitante.

Estos datos, se contraponen a los expuestos en el documento de consenso y revisión sistemática elaborado por Buglione y cols., en 2016 (13), donde no recomiendan la utilización de amifostina en los pacientes que van a recibir radioterapia de cabeza y cuello, dado su alto coste y los efectos adversos que puede producir.

• Transferencia quirúrgica de la glándula submaxilar:

En los datos, obtenidos de la revisión sistemática realizada por Jensen y cols. en el año 2010, se sugiere que la conservación de la glándula submaxilar, por transferencia al espacio submentoniano, en pacientes seleccionados, podría tener importancia clínica.

Esta es una técnica quirúrgica que todavía se encuentra en estudio. En el estudio clínico fase II realizado por Jha y cols., en 2012 (16), se estudia la reproductibilidad de la técnica sobre 44 pacientes, poniéndose de manifiesto la reproductibilidad de la técnica (77.3%), solo presentando xerostomía, el 20.9% de los pacientes.

En el ensayo clínico realizado por Zhang y cols. (15), sobre 38 pacientes que iban a ser sometidos a RT por un cáncer de cabeza y cuello en 24 se realizó la transferencia de la glándula submandibular, mientras que en 14 no se realizó tratamiento. En los pacientes a los que se les realizó la transferencia de la glándula submaxilar al espacio submentoniano a los 6 meses, se demostró una tasa de flujo salival, similar a la obtenida antes de la operación. Tras 2

años de seguimiento, se observó que el 92.3% de los pacientes no presentaban xerostomía o esta era mínima, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

• Acupuntura:

En el ensayo clínico aleatorizado realizado por Braga y cols., en 2011 (10), se valora el efecto de la acupuntura sobre la xerostomía y función glandular salival (tasa de flujo salival no estimulado y estimulado) en pacientes que se van a someter a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello. Este trabajo muestra mejoras subjetivas en el grupo test versus el grupo control, en relación a xerostomía al finalizar la RT utilizándose una escala visual analógica (39.8 vs 74.6; $p < 0.05$). Además, también se describen mejoraras en la tasa de saliva estimulada (0.49mL/min vs 0.12mL/min; $p < 0.001$) y no estimulada (0.21mL/min vs 0.04mL/min; $p < 0.001$).

Como limitaciones, cabe destacar el bajo tamaño muestral de este estudio, así como la ausencia de seguimiento más allá de la finalización del tratamiento de radioterapia. Por otro lado, no se ha conseguido describir el mecanismo etiopatogénico vinculado a esta mejora.

Tratamientos preventivos de la aparición de candidiasis en pacientes oncológicos orales.

Al analizar la bibliografía obtenida (17-30), hemos constatado que no existen estudios que den respuesta de manera concreta a la pregunta clínica realizada. En la tabla 3, se adjuntan los artículos y su motivo de exclusión (Tabla 3). Si bien es cierto que varios de estos abordan el tratamiento de manera simultánea al tratamiento oncológico, ninguno analiza tratamientos concretos antes de comenzar con el tratamiento oncológico que disminuyan su incidencia.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Existe evidencia suficiente para recomendar la utilización de radioterapia de intensidad modulada para la prevención de la xerostomía aguda y tardía. **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**

La utilización de amifostina antes de las sesiones de radioterapia reduce la incidencia de xerostomía aguda y tardía. **(Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A).**

La cirugía de transferencia de la glándula submaxilar, parece ser eficaz en la reducción de la xerostomía asociada a radioterapia, en pacientes seleccionados, aunque se necesitan más estudios para poder implementarla como técnica de rutina. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**

La acupuntura como tratamiento preventivo de la xerostomía, en pacientes con cáncer oral que van a recibir radioterapia de cabeza y cuello requiere de mayor evidencia, podría ser beneficiosa a corto plazo, requiriéndose más estudios que avalen estos datos y evalúen el efecto a largo plazo. **(Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**

No existe evidencia de tratamientos preventivos de candidiasis en pacientes oncológicos, si bien es cierto, que si se previenen los factores favorecedores de ésta, como son la xerostomía o mucositis, sería de esperar una menor incidencia. **(Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Es necesario realizar estudios que comparen los diferentes tratamientos propuestos para la prevención de la xerostomía entre sí, para poder evaluar la eficacia comparada de cada uno de ellos. Además, sería interesante evaluar el efecto combinado de estos tratamientos, ya que no son excluyentes entre sí. Para ello, es necesario diseñar estudios prospectivos específicamente diseñados.

Otro aspecto a tener en cuenta es la presencia de efectos adversos o morbilidades asociados a los mismos, así como conocer la opinión de los pacientes en relación a preferencias de tratamientos.

Por otro lado, dada la ausencia de evidencia, serían necesarios realizar estudios específicos para valorar tratamientos profilácticos de la candidiasis oral en pacientes oncológicos orales.

Por último, es necesario realizar estudios de evaluación económica y de gestión de recursos para

evaluar que tratamiento es más rentable dentro de los sistemas de salud.

PREGUNTA CLÍNICA 5: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE CARIES O ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

Los cánceres de cabeza y cuello afectan a los tejidos duros y blandos del área que recibe el mismo nombre, incluyendo la cavidad oral. Representan el 6 % de todos los cánceres, con una incidencia aproximada de 670000 nuevos casos anuales diagnosticados en todo el mundo. Aproximadamente el 90 % de estos cánceres son diagnosticados como carcinoma de células escamosas, el cual tiene un pronóstico pobre. Su tratamiento incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia, administrados de forma independiente o combinada (1,2). La evidencia utilizada para responder a esta pregunta se encuentra en la Tabla Pregunta 5 - Anexo Tabla de evidencias) (1-8).

Efectos del tratamiento oncológico en la cavidad oral.

El esmalte de los dientes está compuesto principalmente por cristales de fosfato cálcico (hidroxiapatita), junto con otros minerales como el flúor. Su superficie está en continua formación, resultado de una combinación de procesos de desmineralización y remineralización. Por otro lado, la saliva es secretada por las glándulas salivales mayores y menores, y se trata de un fluido complejo que tiene numerosas funciones entre las que se encuentra: lubricación y mantenimiento de las membranas mucosas, capacidad amortiguadora y remineralizante (3).

Se ha demostrado que algunos agentes de la quimioterapia pueden contribuir a la aparición de hiposalivación, aunque principalmente se produce debido a la radiación (3-5). La radioterapia (RT) es una técnica que consiste en la radiación ionizante que, de manera semiselectiva, daña el material genético vulnerable de las células malignas, de manera directa o a través de la producción de radicales libres que estimulan la muerte celular (5).

Se ha determinado que la hiposalivación empieza a aparecer desde la primera semana de tratamiento con radioterapia, disminuyendo el flujo salival principalmente cuando la radiación afecta a la glándula parótida. La hiposalivación afecta de diversas formas, entre ellas altera la microflora, lo que produce una reducción de la acción de autolimpieza de la cavidad oral (2).

Es frecuente que la hiposalivación o disminución del flujo salival de los pacientes sometidos a radiación venga acompañada de xerostomía o sensación de boca seca, lo que tiene el riesgo de desarrollar posteriormente un tipo de caries altamente destructiva. La radioterapia cambia la calidad, la cantidad y la composición de la saliva, lo que resulta en una reducción del flujo salival, así como de su capacidad amortiguadora y los niveles de electrolitos e inmunoproteínas (2). En la etiología de este tipo de caries cobra especial importancia la alteración del control del pH intraoral (2).

La severidad y la frecuencia de la xerostomía y la hiposalivación dependen de la dosis de radiación y el volumen de tejido glandular irradiado. Las glándulas salivales son sensibles a la radiación, e incluso en dosis bajas pueden perder rápidamente gran parte de su función (3).

La dosis empleada depende del tamaño del tumor, su localización y su estadio. Los tumores más radiosensibles como los linfomas requieren unas dosis bajas de radiación, cosa que no ocurre con los carcinomas. Un efecto frecuente de esta terapia es la reducción de la función salival (4).

Cuando las glándulas salivales mayores son expuestas a una alta radiación, la hiposalivación se convierte en un problema que genera xerostomía, este medio oral hace complicado el mantenimiento de los dientes. Si a esto se suma unas elecciones dietéticas desafortunadas, estos pacientes acaban aumentando su riesgo de aparición de caries. Las extracciones dentales resultado de caries post-radiación, pueden aumentar el riesgo de osteoradionecrosis en estos pacientes, lo que puede tener complicaciones potencialmente serias.

Por todo ello, con el fin de mantener la mejor calidad de vida posible en estos pacientes, la prevención para mantener la salud oral cobra mayor importancia. La prevención de la caries es multifac-

torial, esta incluye el mantenimiento de una higiene meticulosa, el uso de fluoruros y la modificación de una dieta para que minimice el consumo de alimentos cariogénicos o ácidos (4).

La caries por radiación.

La radioterapia es un tratamiento que cobra gran importancia en el manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sin embargo, se ha visto asociada a serias complicaciones indeseables. Dependiendo del área que reciba la radiación (glándulas salivales, mucosa oral, maxilares), se pueden producir complicaciones secundarias como la hiposalivación, la xerostomía, la mucositis e incluso la pérdida del sentido del gusto (7).

Estos pacientes, además, son más susceptibles de padecer un tipo de caries rampante que recibe la denominación de caries por radiación. Estas lesiones suelen aparecer a las cuatro semanas del comienzo del tratamiento con radioterapia y afecta a zonas atípicas de los dientes (superficie lingual, área incisal o cúspides de los molares). Clínicamente este tipo de caries se pueden clasificar por distintos patrones de presentación. El más común de todos es el tipo I, que afecta a la zona cervical de los dientes y se extiende por la unión amelocementaria, dando lugar a un daño de forma circunferencial.

El tipo II se caracteriza por presentar zonas de desmineralización en todas las áreas del diente, lo que ocasiona erosiones generalizadas en las zonas oclusales e incisales de manera relativamente frecuente. Por último, el tipo III presenta cambios de color en la dentina, dando lugar a una coloración oscura (negra o marrón) de la zona de la corona dental (7).

A pesar de que la caries por radiación tiene una etiología multifactorial, el principal factor causante es la reducción del flujo salival. En un principio se pensó en el uso de chicles sin azúcar para estimular este flujo salival, sin embargo, ha quedado demostrado que no es un producto recomendable para estos pacientes ya que resulta insuficiente esta estimulación mecánica de la saliva, otra técnica que también se usó fue el uso de sustancias ácidas, las cuales ya no son recomendadas por la estimulación de la desmineralización. Algunas de las formas de compensar este flujo salival perdido en muchos de

los pacientes radiados son el uso de sustitutos salivales, capaces de aumentar la lubricación del tejido, hidratar y neutralizar el pH (3,7).

Prevención de los efectos adversos provocados por el tratamiento oncológico.

Se han probado muchas técnicas con el fin de prevenir la hiposalivación por radiación, entre las que se encuentra la radioterapia de intensidad modulada, que permite radiar al tejido diana del tumor con una relativa distancia del tejido sano.

Se recomienda un mantenimiento de la salud oral previo, durante y una vez acabado el tratamiento con radioquimioterapia. Es recomendable realizar los tratamientos que requiera cada paciente antes de comenzar el tratamiento; entre ellos se encuentra una rigurosa higiene oral, las extracciones de los dientes no viables y unas pautas dietéticas mínimamente cariogénicas. Todo ello pretende que el riesgo de aparición de caries se vea disminuido al máximo (3).

Se han investigado numerosos agentes cuya finalidad era la de disminuir la desmineralización o aumentar la remineralización de los dientes para todos aquellos pacientes con xerostomía (ya sea provocada por el tratamiento del cáncer oral o no). Dentro de este grupo, el flúor destaca por haberse convertido en un pilar esencial en la prevención de la caries. Este producto puede aplicarse de numerosas formas, entre la que se encuentra la aplicación de cubetas de forma diaria. Dado que estas cubetas son incómodas y tienen un coste añadido, también se pueden aplicar en formatos diferentes como pastas y enjuagues.

Sin embargo, en el caso de la población con cáncer de cabeza y cuello, se produce una hiposalivación que genera también un déficit en calcio y fosfato. Es por eso que en ausencia de estos elementos resulta imposible la remineralización del esmalte, lo que hace que numerosos estudios recomienden también la aplicación de fosfato cálcico (3,5,6).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Una vez analizados los 28 artículos hallados en la presente búsqueda sistemática, fueron selecciona-

dos un total de ocho, los cuales responden a la pregunta clínica propuesta. Este grupo está compuesto por dos revisiones narrativas o bibliográficas, tres ensayos clínicos aleatorizados, una revisión sistemática y dos estudios de cohortes. Estos distintos diseños de estudios científicos aportan un grado de evidencia diferente en cada grupo.

En 2009 Aguiar y cols. (7) llevaron a cabo una revisión bibliográfica que tenía por objetivo revisar cuáles eran las características (tanto clínicas como biológicas) que condicionaban el desarrollo y la progresión de la caries por radiación. Para ello, los investigadores utilizaron una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos, pudiendo así desglosar los distintos factores que afectan a este tipo de caries. No sólo se centraron en exponer los distintos puntos que se ven afectados por la radiación, sino que redactaron técnicas de prevención y manejo previamente descritas. Tras analizar todos los artículos que componían su selección, destacaron como método ideal para prevenir el desarrollo de la caries por radiación evitar la hiposalivación inducida por la radiación.

Para ello propusieron proteger las glándulas salivales mayores y menores de la radiación, con el fin de evitar el daño de las mismas. En los casos en los que esto resultara imposible, los autores fueron recogiendo diferentes opciones que brinda la literatura, entre los que se encuentran distintos sustitutos salivales. También recomendaron el uso de flúor en diferentes presentaciones y concentraciones, el cual debía ser aplicado durante el tratamiento con radioterapia. A pesar de todas las medidas propuestas, los autores concluyeron que la motivación de los pacientes, el adecuado control de placa, así como la estimulación salival, el uso de flúor y una adecuada orientación nutricional representaban la base para la prevención (7).

Posteriormente, en el año 2017, Gomes-Silva W y cols. desarrollaron un estudio de cohorte donde perseguían demostrar la hipótesis inicial de que la Enamelisina MMP-20 se expresaba más en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia. La MMP-20 se trata de una metaloproteínasa de la matriz extracelular. Se ha demostrado que es esencial para la adherencia del esmalte y la dentina.

Para desarrollar este estudio los autores utilizaron dientes exodonciados por caries o enfermedad periodontal de pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, estando uno de los grupos en tratamiento con RT y el otro sin haberlo comenzado todavía. Los dientes fueron preparados para su observación al microscopio óptico. Finalmente pudieron concluir que no se encontró una mayor expresión de la metaloproteínasa a nivel de la unión amelodentinaria ni a nivel de las zonas desmineralizadas de los casos irradiados (1).

En el mismo año, otro grupo investigador compuesto por Frydrych AM y cols. llevaron a cabo un estudio retrospectivo observacional que pretendía observar si los pacientes previamente diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello que habían sido seleccionados para el estudio cumplían con protocolos anticaries.

A todos estos pacientes se les realizó una revisión odontológica antes de comenzar con el tratamiento oncológico. En esta visita se llevaron a cabo todos los tratamientos que el paciente requiriera (tortectomía, extracciones, etc.) además de instruirlos en un protocolo que incluía revisiones dentales periódicas, consumo de una dieta no cariogénica, enseñanza de higiene oral y la aplicación de flúor tópico diaria. En este estudio únicamente se estableció un grupo o población diana, los cuales recibieron diversos tipos de tratamiento oncológico. Los investigadores pudieron sacar diversas conclusiones, entre las que se encuentra la relación entre la aparición de caries después del tratamiento con un pobre compromiso del protocolo. También se vio demostrado que la presencia de caries en la cita base (previa al tratamiento oncológico) estaba relacionado con un cumplimiento menor del protocolo anticaries establecido (4).

El grupo de Sim y cols. desarrollaron dos estudios a doble ciego placebo-control aleatorizados en 2015 y 2019. En el primero de ellos buscaban determinar el efecto de la aplicación de fosfato de calcio amorfo CPP-ACP en la progresión de la caries en pacientes irradiados con carcinoma nasofaríngeo. Este producto está compuesto por fosfopéptido de caseína procedente de la leche bovina y fosfato cálcico amorfo, que actúan como un vehículo para localizar y estabilizar el calcio disponible (6,8).

En este estudio se establecieron dos grupos: placebo (recibió una crema sin CPP-ACP) y experimental (recibió una crema de CPP-ACP al 10%). Esta aplicación fue revisada antes, durante y después del tratamiento con RT o RT combinada con quimioterapia. Tras un período de seguimiento de hasta tres meses después de finalizar el tratamiento oncológico, concluyeron que no se habían obtenido resultados estadísticamente significativos entre los dos grupos experimentales (6).

En el estudio publicado cuatro años más tarde, pretendían comparar el efecto de la misma concentración de la crema (CPP-ACP al 10 %), pero esta vez en combinación con un gel de Flururo de estaño (SnF_2) al 0,4 % y un dentífrico con Fluoruro de sodio NaF al 0,32 % (grupo experimental) comparado con un grupo placebo sin CPP-ACP con el que pretendían comparar la progresión de caries coronales en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello que iban a ser tratados con radioterapia. A todos los pacientes se les realizó previamente una revisión odontológica donde se llevaron a cabo los tratamientos necesarios junto a una tartrectomía. Ambos grupos fueron revisados durante todo el tratamiento con radioterapia, y hasta 12 semanas desde finalizarlo. Finalmente pudieron concluir que la combinación de estos productos ofrecía una progresión menor de las caries coronales en el grupo experimental (8).

En el 2015 Gupta N y *cols.* publicaron una revisión sistemática basada en 57 artículos, donde perseguían revisar los mecanismos involucrados en el desarrollo de la caries por radiación, así como su prevención y manejo. Tras analizar toda la información llegaron a la conclusión de que la principal causa de este tipo de caries es la hiposalivación, la cual puede ser prevenida evitando la radiación en la zona de las glándulas salivales, coincidiendo en ello con Aguiar GP y *cols.*. Estos autores también recalcaron la importancia de las revisiones odontológicas antes, durante y después de la RT para así reducir la incidencia de caries y mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello. Coinciden también en la importancia de una buena motivación del paciente, así como la aplicación de flúor y estimuladores del flujo salival (5).

Por otro lado, Sohn HO y *cols.* desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado que fue publicado en 2018. El

estudio tenía por objetivo evaluar el efecto que tiene la higiene oral profesional sobre los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia. Para ello dividieron a los pacientes en un grupo control, al que se le realizó una única revisión odontológica (tartrectomía y enseñanza de higiene oral) junto con la aplicación semanal de flúor durante la duración del estudio. Al grupo experimental, además se le fue revisando semanalmente durante todo el estudio para recordarle las pautas a seguir.

Tras un seguimiento de ocho semanas, estos autores pudieron concluir que las revisiones periódicas y la higiene oral profesional en este tipo de pacientes resultaron en una mejor salud oral de los mismos, lo que confirmó su hipótesis inicial (2).

Finalmente, en la revisión narrativa de Deng J y *cols.* se centraron en describir los factores críticos relacionados con los pacientes de cáncer de cabeza y cuello y la caries. Dentro de las medidas preventivas que destacan se encuentra el uso de flúor, estimulantes salivales y el uso de suplementos de fosfato cálcico (3).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Tras el análisis de los artículos seleccionados para este apartado, hemos podido comprobar que en líneas generales los enfermos de cáncer de cabeza y cuello son más propensos al desarrollo de caries y enfermedad periodontal.

Este hecho, sin embargo, no está siempre relacionado únicamente con el tratamiento a desarrollar en estos pacientes, sino que se ha podido comprobar que en estos pacientes influye considerablemente el punto de partida.

Muchos de los casos analizados partían de una historia de mantenimiento del cuidado oral muy limitado, donde se encontraban en muchas ocasiones diversas ausencias, así como dientes cariados o con enfermedad periodontal que llevaban incluso a la necesidad de exodoncia de muchos de ellos.

Es por todo ello que una revisión odontológica general antes de comenzar el tratamiento oncológico cobra gran importancia. Dentro de ello es necesario

realizar una exploración exhaustiva, así como la realización de los tratamientos que cada paciente requiera (extracciones, endodoncias, obturaciones, etc.). Se ha demostrado también la eficacia de la enseñanza de higiene oral, así como las revisiones periódicas con su odontólogo durante todo el proceso del tratamiento. Es especialmente importante ser concienzudos con el mantenimiento de la higiene, así como la aplicación de geles de flúor durante el proceso.

Los autores también coinciden en la motivación del paciente para mantener las pautas expuestas, otorgando especial importancia no sólo al manejo profesional, sino a estimular a los pacientes para su debido cumplimiento.

Aunque no se especifica el momento exacto de acabar el tratamiento odontológico preventivo, sí que se recomienda realizar las extracciones al menos dos semanas antes de comenzar con el tratamiento oncológico.

Los autores parecen coincidir también en la importancia de la aplicación de sustancias remineralizantes que puedan combatir con los efectos secundarios de xerostomía e hiposalivación que aparecen como consecuencia de la quimio y/o la radioterapia. Para ello recomiendan la aplicación de fluoruros y fosfato cálcico, aunque no llegan a un consenso en la forma, concentración y frecuencia de aplicación. **(Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Aunque es cierto que en la fecha actual contamos con diversos estudios que analizan la importancia de revisiones odontológicas previas antes de comenzar el tratamiento oncológico de estos pacientes, sería recomendable complementar estos datos con ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados. Este tipo de estudios otorgan una información menos sesgada que a su vez podría ser utilizada como base de revisiones sistemáticas completas o metaanálisis. Todo ello podría aportar información más completa al respecto.

PREGUNTA CLÍNICA 6: ¿EXISTE ALGÚN ESTÁNDAR DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿CÓMO SE RELACIONA CON LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS?

INTRODUCCIÓN

Respecto a la primera parte de esta pregunta, es decir, si existe algún estándar de medición de la calidad de vida en pacientes adultos oncológicos orales, ésta es una cuestión que es central en relación a la forma en que este ámbito, la calidad de vida, es estudiada en este tipo de pacientes, dado que tener muchas herramientas y escalas para medir esta variable tan subjetiva, indefectiblemente nos llevará a tener una gran cantidad de estudios (en el mejor de los casos) que serán difícilmente comparables entre sí.

Por tanto, sería interesante confirmar hasta qué punto la comunidad científica ha llegado a un acuerdo o a un consenso en la utilización de una o varias de estas herramientas con el objetivo de que la mayor parte de la evidencia que estudiara la calidad de vida en el futuro se orientará en estas líneas.

No estamos, por tanto, en una pregunta encaminada a una acción clínica. O sí. Dado que, si debemos incorporar una herramienta de evaluación de la calidad de vida a nuestros estudios o a nuestra práctica clínica, sin duda, ésta debería ser la más adecuada y qué más consenso haya suscitado en la comunidad internacional. De esta manera, los datos que aporten nuestros pacientes podrán ser cotejados con la mayor parte de la evidencia bibliográfica publicada en este ámbito, así como tendremos más probabilidad de que la evidencia encontrada la segunda parte de esta pregunta PICO sea aplicable a los datos obtenidos con herramientas lo más ampliamente utilizadas.

La segunda parte de la pregunta apunta a un uso clínico, de cara al paciente de dicha evidencia estandarizada a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Son varios los estudios que abordan la relación de la calidad de vida y sus distintas valoraciones en la toma de decisiones clínicas.

Por desgracia, la mayoría de los artículos realizan estos estudios en grupos de pacientes con diagnósticos, estadios y opciones terapéuticas distintas. Es lógico pensar, y así lo revisaremos en las próximas líneas, que distintas situaciones clínicas sean abordadas terapéuticamente de distinta forma, y que distintos tratamientos produzcan alteraciones diferentes de la calidad de vida del paciente.

Obviamente el principal objetivo de las terapias oncológicas es aumentar el tiempo en que el paciente está libre de enfermedad, aumentando su supervivencia. Lógicamente, una decisión terapéutica basada única o principalmente en la calidad de vida no sería válida desde un punto de vista clínico si con ello se sacrifica el tiempo de supervivencia del paciente, salvo en determinadas situaciones.

Por tanto, las situaciones en las cuales la calidad de vida es un factor a tener en cuenta en la elección del tratamiento a aplicar se reducen a aquellas situaciones en las cuales las distintas opciones terapéuticas presentan un resultado similar o bien aquellas situaciones clínicas en las cuales el paciente se encuentra abocado al exitus y los aspectos relativos a la muerte digna o a la calidad de vida en los últimos momentos de la vida del paciente tienen preponderancia sobre unos resultados clínicos positivos que sabemos que no se van a producir.

Según el estudio de Rogers de 2009 (1) las situaciones en las cuales calidad de vida relacionada con la salud cuentan en la toma de decisiones se dividen en tres apartados: a) situaciones en las cuales la calidad de vida tiene un papel importante en la toma de decisiones (elección entre dos tratamientos que tienen buena oportunidad de curar, elección entre dos tratamientos que tienen resultados de supervivencia equivalentes pero diferentes resultados en términos de calidad de vida, cuando ninguno de los tratamientos es muy probable que lleguen a curar, cuando los resultados en términos de calidad de vida sean muy pobres, cuando la intención sea no curativa sino paliativa); b) situaciones en las cuales la calidad de vida relacionada a la salud es un factor adicional importante en la toma de decisiones de tratamiento (cuando hay una diferencia importante en términos de calidad de vida entre los tratamientos pero el beneficio en calidad de vida puede ser que también esté relacionado con la ventaja en la supervivencia esperada; c) situaciones en las que

el peso de la calidad de vida es menor en la toma de decisiones (cuando no hay diferencias en términos de calidad de vida entre dos tratamientos, o cuando un tratamiento tenga una predictibilidad de beneficio clínico mucho mayor que otro).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

En relación a la evidencia publicada de las herramientas de calidad de vida más utilizadas en el caso de los pacientes adultos oncológicos (1-39), se ha realizado una amplia búsqueda y se ha identificado una revisión sistemática publicada por Ojo y cols. en 2012 (2) en la cual realiza un estudio con **nivel de evidencia 2++ y grado de recomendación B** sobre los instrumentos de evaluación de la calidad de vida en cáncer de cabeza y cuello, seleccionando aquellos que cumplen los criterios más adecuados tanto para su uso clínico como para su curso de investigación gerencia. Dado que esta es la publicación con mayor nivel de evidencia encontrada, hemos creído pertinente completar los datos de dicha revisión con los artículos publicados en relación a la calidad de vida en pacientes oncológicos de cabeza y cuello que han utilizado las herramientas seleccionadas en base a su calidad por Ojo y cols. y que pueden observarse en la Tabla 6.1. Anexo Tabla de evidencias.

En total hemos localizado más de 90 nuevos artículos publicados tras la revisión de Ojo y cols., artículos que se identifican en la Tabla 6.2. Anexo Tabla de evidencias. Como resumen de dicha tabla podemos decir que la herramienta de evaluación de la calidad de vida más utilizada es la EORTC QLQ-H&N 35, con 284 artículos, el 46,48 % de la muestra de 611 estudios evaluados. Los siguientes cuestionarios en frecuencia de uso serían el UWQOL, con 172 estudios (un 28,15% de los mismos), el FACT-HN, con 99 estudios (16,2 %) y el HNQOL con 27 estudios (4,41 %). En nuestra búsqueda existen 14 herramientas de evaluación de la calidad de vida. No obstante, las cuatro que hemos indicado anteriormente agrupan al 95,25 por ciento de los estudios que hemos identificado y una de ellas casi alcanza la mitad de dichos estudios.

Por tanto, si bien estamos lejos de tener un estándar consensuado en toda la comunidad científica para estudiar la calidad de vida en pacientes

adultos oncológicos de cáncer de cabeza y cuello, sí podríamos decir que tenemos un pódium de herramientas que deberían ser utilizada siempre que fuera posible a la hora de estudiar o acercarnos a la evaluación de la calidad de vida. En este caso nuestra primera opción sería el EORTC QLQ-H&N, la segunda opción sería el UWQOL, y la tercera opción el FACT-HN.

En relación con los artículos que estudian cómo las distintas opciones terapéuticas afectan a la calidad de vida del paciente hemos encontrado un total de cinco artículos que vamos a revisar a continuación (Tabla 6.3 Anexo Tabla de evidencias).

En el artículo de Silveira *y cols.*, de 2015, (3) evaluaron la calidad de vida relacionada con la inflamación en aquellos pacientes que habían sufrido radioterapia o quimioterapia por cáncer de cabeza y cuello. Sobre 110 pacientes, una cuarta parte recibieron radioterapia y tres cuartas partes recibieron quimio y radioterapia en el año anterior al estudio. Se usó el cuestionario Quality of Life in Swallowing Disorders (SWAL-QOL) centrado en la calidad de vida en pacientes con desórdenes de alimentación. Evidentemente, todos los pacientes disminuyeron su calidad de vida, sobre todo, aquellos cuya localización de cáncer primario fue la cavidad oral en relación con el dominio fatiga. También influyó la variable estadio de cáncer avanzado en los dominios de selección de la comida, comunicación y función social.

En el artículo de Bilal *y cols.*, (4) de 2014, se estudiaron los factores asociados a la calidad de vida relacionada con la salud utilizando el FACT-H&N v.4 sobre 361 pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Los factores estado del tratamiento, estadio del tumor y localización del tumor fueron los que tuvieron el mayor impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, con un tamaño del efecto mayor a 0,15. Los factores asociados a un efecto moderado en la calidad de vida relacionada con la salud fueron el tipo de tratamiento, el estado civil, el estado de empleo y la edad (tamaño del efecto entre 0,06 y 0,15). Aquellos factores que tuvieron un efecto pequeño en la calidad de vida relacionada con la salud fueron el tamaño del tumor y su tipo, el sexo, el nivel de educación y la etnia (tamaño del efecto menor a 0,06).

En el estudio de Maciejewski *y cols.*, (5) de 2010, se realizó un estudio sobre la calidad de vida utilizando el EORTC QLQ C-30 y su apartado específico EORTC H&N 35 sobre 54 pacientes que habían sido sometidos a resección quirúrgica de un carcinoma oral de células escamosas entre el año 2005 y 2018. El análisis de los cuestionarios demostró que la calidad de vida en el ámbito emocional tendía a ser más negativa entre las mujeres, mientras que los hombres evaluaban de forma más negativa la función social. El tamaño del tumor influiría en la disminución de la función corporal, en el caso de tener un gran tumor, mientras que un pequeño tumor se asociaba significativamente con una menor función cognitiva. Otros factores como la edad el consumo de nicotina solo presentaron ligera tendencia a influir en la calidad del sueño y en la vida diaria. Este estudio tiene una validez muy limitada pues el tamaño muestral es muy limitado y la muestra muy heterogénea por lo que sus conclusiones deben ser evaluadas de forma precavida.

Breeze *y cols.* (6) en 2017 presentan una investigación realizada entre 2010 y 2014 usando el cuestionario de calidad de vida de la Universidad de Washington. Los pacientes se revisaron a los 18 meses tras el tratamiento y encontraron una reducción significativa estadísticamente hablando de la calidad de vida en los pacientes que sufrieron tumores en el suelo de boca. La escisión con láser, cuando fue posible, se asoció con una mejora en la calidad de vida comparada con otras técnicas de escisión.

El último de los artículos de esta serie, de Melo *y cols.*, (7) publicado en 2018, tiene por objetivo estudiar la calidad de vida relacionada con la salud y relacionada con la salud oral en pacientes en tratamiento con cáncer de cabeza y cuello. Se estudiaron 102 pacientes utilizando el OHIP 14 para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud oral y el SF 36 para estudiar la calidad de vida relacionada con la salud. Encontraron que la calidad de vida disminuía de forma significativa asociada al estadio clínico, al sexo del paciente y al enfoque del tratamiento. En concreto, las mujeres con un cáncer de cabeza y cuello avanzado, tratada con radioterapia o quimioterapia, fueron los pacientes que presentaron los valores más bajos de calidad de vida.

La evidencia publicada nos permite dar un paso más, con relación a las situaciones en que la calidad

de vida puede incluirse dentro del árbol de decisiones clínicas. En este sentido, hemos encontrado tres artículos.

Murphy (8) en 2013 pone encima de la mesa el problema de incorporar los síntomas y la calidad de vida dentro de los estudios clínicos de fase 3 y de las decisiones clínicas que se derivan de ellos. Sobre todo, se enfoca en el desarrollo de herramientas aplicable al estudio de la calidad de vida en la población de cáncer con cabeza y cuello recurrente o metastásico, es decir, donde los efectos de los distintos tratamientos con respecto a la calidad de vida son más difíciles de tener en cuenta.

Tras revisar las distintas consideraciones clínicas de este tipo de pacientes, el autor inicia una serie de consideraciones sobre las herramientas y medidas de calidad de vida en este grupo. La principal conclusión es que no hay un instrumento de medida que se han desarrollado y validado para medir los síntomas ligados al tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente. El segundo aspecto problemático en este tipo de pacientes es que la supervivencia en muchos casos es corta, por tanto, a veces no se completan debidamente los cuestionarios de calidad de vida. Esto es un gran problema para extraer análisis estadísticos válidos. Una tercera clave es que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico tienen unos niveles alto de síntomas y déficits funcionales; mientras que podemos esperar que un síntoma relacionado con el tumor pueda mejorar con el tiempo si hay buena respuesta clínica a la terapia, uno no debería esperar que efectos secundarios de la radioterapia como la xerostomía o el trismo mejoraran con quimioterapia paliativa. Una cuarta y última consideración sería la dificultad existente en distinguir los efectos de la terapia de los efectos de la progresión del cáncer.

En este punto es interesante abandonar el trabajo de Murphy que se enfoca como una revisión narrativa y optar por el artículo de Licitra y cols. (9). Publicado en 2016, es una revisión sistemática que resume los distintos ensayos en fase III en los cuales se han incorporado la medición de la calidad de vida, fundamentalmente evaluada a través del EORTC QLQ C-30 y H&N-35 (en 5 de los 8 artículos

seleccionados), el FACT-H&N (en dos de ellos) y el UW-QOL (en uno solo). Todos estos estudios se han ayudado, para comprender mejor sus resultados, de la integración en sus resultados de la calidad de vida de los pacientes, aunque realmente los datos no han sido muy reveladores (10-17).

Licitra y cols. proponen la creación de un índice individualizado de calidad de vida que pudiera ser útil en la toma de decisiones: la Herramienta para la Evaluación Individual de la Calidad de Vida (SEI-QOL). Dicho cuestionario es una herramienta completa y compleja que permite a los pacientes determinar 1) qué puede ser o en qué se puede basar su calidad de vida; 2) qué áreas de su vida son las más importantes; y 3) indicar cómo de importantes son estas áreas respecto a otras. No obstante esta herramienta es muy compleja y solo está disponible una versión simple (18) y solo se ha realizado un estudio de cohortes en pacientes con cáncer incurable (19). Por tanto, esta herramienta, aunque es importante, aún no está desarrollada.

Quizás el artículo más interesante y qué más nos puede aportar para responder a esta segunda parte es el artículo de Wissinger y cols., (20) de 2014 (Tabla 6.5). Si el objetivo de esta segunda parte es valorar si existe algún protocolo clínico de integración de la calidad de vida en la toma de decisiones, y una vez que hemos indicado en qué ámbitos es útil este enfoque, así como hemos repasado las herramientas y los datos disponibles, también sería interesante destacar qué tipos de herramientas de medición de la calidad de vida relacionada con la salud se ha demostrado que pueden ser elementos predictivos con los resultados clínicos obtenidos tras la terapéutica oncológica.

En este sentido, las herramientas genéricas de valoración de la calidad de vida se han podido relacionar con la supervivencia libre de progresión y con la supervivencia libre de enfermedad. Las herramientas específicas de la calidad de vida ligada al cáncer se han relacionado con la supervivencia del paciente. Las herramientas específicas del cáncer de cabeza y cuello se han relacionado como factores predictores de la supervivencia, así como de la supervivencia libre de progresión (21-30) Los distintos dominios de la calidad de vida relacionada con la salud también se han relacionado con la su-

pervivencia, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de enfermedad (11,22,23,25-28,31-38).

De igual manera, el artículo de El-Deiry y cols. (39) describió la relación entre los síntomas físicos dentro de los dominios de los instrumentos de calidad de vida relacionada la salud, así como el dominio emocional, el dominio social y el dominio apariencia, con la recurrencia y la muerte al año.

Actualmente, no existe un modelo de cuestionario de consenso en la evaluación de la calidad de vida en los pacientes oncológicos adultos de cáncer de cabeza y cuello, aunque si identificamos tres herramientas que agrupan el 90% (EORTC QLQ H&N-35, UW-QOL y FACT-H&N). **(Nivel de evidencia 2++, Grado de recomendación B)**. En este sentido se recomienda que, a la hora de evaluar la calidad de vida específica de los pacientes oncológicos adultos con cáncer de cabeza y cuello se utilicen una de estas tres herramientas.

Aunque hay evidencia en relación a que la calidad de vida puede ser un factor pronóstico importante relacionado con el resultado clínico obtenido por el paciente, y, por tanto, puede ser susceptible de ser incluido en una hipotética toma de decisiones clínicas, al menos en determinadas situaciones. **(Nivel de evidencia 2++, Grado de recomendación B)**. No obstante, los datos disponibles son dispersos, tomados con una importante diversidad (no hay una herramienta específica para este objetivo) de herramientas de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud, lo que hace difícil la integración de esta idea en la práctica clínica. **(Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C)**.

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En relación a la primera cuestión, la comunidad científica debería identificar los puntos comunes de al menos las tres o cuatro herramientas que más éxito han tenido en la investigación de la calidad de vida en pacientes oncológicos adultos de cáncer de cabeza y cuello, y en la medida de lo posible, generar un modelo de consenso que pueda ser utilizado en todas las investigaciones en el futuro.

Deben seguir profundizándose en la generación de una herramienta específica para la incorporación de la valoración de la calidad de vida en la toma de decisiones, específicamente diseñada para estas situaciones, y fácilmente individualizable.

PREGUNTA CLÍNICA 7: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDE MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

Los resultados de la actividad clínica, en general, deben ser evaluados en dos grandes ámbitos: la reducción de la morbilidad y de la mortalidad como uno de los primeros objetivos, pero sin olvidar que el centro de la atención sanitaria es el paciente, por lo que la mejora en su calidad de vida se configura cómo el segundo de estos grandes ámbitos.

En relación al cáncer oral son innumerables los estudios y ensayos que se centran en la reducción de la mortalidad de esta enfermedad y también son abundantes los estudios que buscan la mejor forma de reducir la morbilidad durante y tras el tratamiento oncológico.

Sin embargo, los estudios centrados en la calidad de vida del paciente tanto durante el tratamiento como posterior al mismo, así como los factores que realmente influyen de una forma decisiva en la mejora de dicha calidad de vida son mucho menos frecuentes.

Es cierto que se han desarrollado iniciativas internacionales (1), así como herramientas de evaluación de la calidad de vida estandarizadas para varios idiomas por organizaciones internacionales (2) entre las que podemos citar a la Organización Mundial de la Salud (3) entre otras, pero dichos instrumentos distan mucho de ser utilizados de forma habitual y constante por los estudios de calidad de vida centrados en el cáncer oral y de cabeza y cuello.

No nos referiremos aquí a las herramientas utilizadas para la valoración de la calidad de vida de una forma estandarizada, puesto que este enfoque se abordará en otra pregunta de esta guía de práctica

clínica. Tampoco nos centraremos en la mejora que distintas intervenciones odontológicas puedan tener en variables clínicas odontológicas en el paciente oncológico oral, dado que estos enfoques también son abordados por otras preguntas de esta guía.

Por tanto, tal y como reza el enunciado de la pregunta, nos centraremos en qué actuaciones dentro del periodo preoperatorio tienen influencia real en una mejora de la calidad de vida de los pacientes adultos oncológicos orales.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La evidencia identificada para responder a esta pregunta es bastante escasa (1-14). Tan solo hemos encontrado cuatro artículos en los que se evalúan claramente intervenciones previas al tratamiento oncológico y su influencia en la calidad de vida. De ellos, sólo uno es un ensayo clínico, mientras que de los otros tres, uno de ellos presentó una metodología cuasi-experimental y los otros dos fueron tuvieron un enfoque retrospectivo y cualitativo, respectivamente. Vamos a desgranar los puntos fundamentales de dichos estudios. (Tabla Pregunta 7.1 - Anexo Tabla de evidencias).

El primero de los estudios seleccionados, es el único ensayo clínico (4) y fue publicado en 2014 por Funk y cols. Se realizó sobre 46 pacientes (23 por grupo). El primero de esos grupos (control), recibió un tratamiento básico consistente en examinación oral, tratamiento de las urgencias dentales presentes, medidas preventivas y enseñanza de higiene oral y derivación a su dentista de cabecera.

El segundo grupo (experimental) recibió cuidados dentales siguiendo el siguiente protocolo: 1) Tratamiento odontológico previo al tratamiento oncológico consistente en examen dental y anamnesis, limpieza oral de dientes, encías y prótesis, enseñanza de higiene oral e instrucción en el uso de pasta de dientes y enjuagues, así como realización de procedimientos quirúrgicos, periodontales y restauradores. 2) Tras el tratamiento oncológico se realizó examen dental, higiene oral de dientes, encías y prótesis junto con refuerzo de la educación para la higiene oral, del uso de pasta fluorada y enjuagues, así como instrucción en el uso de saliva

artificial (si fuera necesario) y nuevos tratamientos quirúrgicos y restauradores si fueran necesarios.

La calidad de vida en ambos grupos se evaluó con dos cuestionarios: EORTC QLQ H&N 35 y WHOQOL-BREF. También se evaluó la higiene oral de forma resumida con el índice CAO. También se monitorizó la aparición de las siguientes condiciones: mucositis, candidiasis, xerostomía, alteración del gusto, disfagia, trismo, osteoradionecrosis.

Los grupos de estudio presentaron similares características de edad, sexo, tabaquismo, alcohol, estadio y valores iniciales de calidad de vida. Tras la experimentación, los resultados de índice CAO, EORTC y WHOQOL-BRE fueron similares (Control vs Experimental; 23.6 ± 9.2 vs 25.1 ± 7.4 ; 30.5 ± 11.2 vs 25.5 ± 16.7 ; 61.5 ± 13.5 vs 66.3 ± 10.9 , respectivamente). Respecto a las condiciones monitorizadas, sólo se encontró mejoras relacionadas con la candidiasis y la mucositis (Control vs Experimental; 55% vs 15%; 20% vs 10%, respectivamente).

Por tanto, en relación a los resultados obtenidos en este ensayo clínico y utilizando herramientas validadas y estandarizadas internacionalmente, el tratamiento dental complementario en pacientes oncológicos orales, de forma preoperatoria o pretratamiento oncológico, no tuvo un impacto significativo en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes y solo se identificaron reducciones en la aparición de daños relacionados con la mucositis y la candidiasis.

Dentro de los otros estudios podemos encontrar, como hemos dicho anteriormente, una amplia variedad de metodologías. El trabajo de Núñez-Aguilar y cols. (5) aplica una metodología cuasiexperimental. Es decir, aplica en un ámbito temporal inicial, a un grupo de pacientes (n=40, control), el mismo tratamiento que el realizado en el estudio de Funk y cols. (4) (de septiembre de 2005 a septiembre 2006); y posteriormente, aplica a un segundo grupo (n=41, experimental), el mismo protocolo que Funk y cols. (4) (de octubre de 2006 a octubre de 2007).

Este estudio aparte de tener una metodología cuasi experimental evalúa la calidad de vida mediante un cuestionario individualizado y por tanto no estandarizado de forma internacional. Dicho cuestionario cuenta con las siguientes 14 preguntas:

1. ¿Te sientes alegre?
2. ¿Quieres salir de casa y relacionarte?
3. ¿Quieres salir y prepararte para un evento?
4. ¿Ha tenido dolor de muelas durante este período?
5. ¿Ha tenido dolor en las encías durante este período?
6. ¿Le han extraído dientes durante este período?
7. ¿Te has roto un diente durante este período?
8. ¿Ha tenido sangrado de encías durante este período?
9. ¿Has masticado bien durante este período?
10. ¿Has tenido mal gusto durante este período?
11. ¿Has tenido llagas en la boca?
12. ¿Has tenido alguna infección en la boca?
13. ¿Puedes comer normalmente?
14. ¿Crees que cuidar tu boca ha sido útil?

Las respuestas a estas preguntas fueron recogidas antes, durante y después del tratamiento oncológico. Tras el tratamiento oncológico, todas las cuestiones presentaron una mejor respuesta en el grupo con tratamiento dental complementario que en el grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en las cuestiones número 2 a 5, 8 a 10, 13 y 14.

Este estudio no utilizó una herramienta validada internacionalmente y, además, en algunas de las cuestiones se enfocaron aspectos clínicos (aunque desde el punto de vista del paciente) y no específicamente sobre su calidad de vida. También se usaron algunas preguntas de evaluación de la intervención. Por tanto, aunque es evidente que el estudio está bien desarrollado, por desgracia, los resultados obtenidos

mezclan distintos ámbitos y dominios en los cuales la calidad de vida se intuye, pero no está especificada o explicitada de forma adecuada respecto a los estándares internacionales.

El tercero de los artículos es un estudio retrospectivo sobre 190 pacientes, realizado por Beech *et al.* en 2016 (6). El estudio buscó evaluar mediante dos instrumentos validados internacionalmente (FACT-H&N y) la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento oncológico y su relación con distintas variables recogidas de la historia clínica de estos pacientes.

La única variable introducida en el estudio relativa a las actividades odontológicas fue el número de extracciones dentales realizadas prerradioterapia. El resto de las variables (tabaquismo, sexo, edad, etc.) no fueron variables relacionadas con el tratamiento odontológico.

Este estudio encontró que el cuestionario OHIP-14 identificaba una menor calidad de vida postratamiento oncológico para aquellos pacientes que presentaron más de ocho extracciones prerradioterapia; pero este resultado no fue corroborado por el cuestionario FACT-H&N ni por otros índices contruidos a partir de éste.

Finalmente, el cuarto de los estudios analizados es un estudio cualitativo realizado por Cloughy *et al.* en 2018 (7). La metodología cualitativa no es la más adecuada puesto que no nos permite comparar los resultados entre distintas intervenciones. Los 18 participantes del grupo de estudio fueron identificados por el equipo dental investigador de entre la lista de pacientes que se habían sometido a radioterapia y a extracciones previas a la misma.

Por tanto, este estudio cualitativo se enfocó en identificar la influencia de las extracciones dentales en la calidad de vida del paciente, habida cuenta que este enfoque extraccionista está avalado por distintos estudios en base a la disminución de las complicaciones durante y tras el tratamiento oncológico, pero existen lagunas en cuanto a la visión por parte del paciente de dicho tratamiento.

Durante la entrevista a estos 18 pacientes se abordaron distintos análisis temáticos centrados en as-

pectos demográficos, en el impacto del diagnóstico del cáncer, en la percepción de los cuidados de salud orales, en la forma en la que el paciente toma decisiones, en los resultados o consecuencias de las extracciones dentales, en el estado de salud oral y en la continuación de los cuidados tras el tratamiento oncológico. El resultado, sin ser demasiado sorprendente, es que los pacientes encontraron que la pérdida de dientes se vivió de una forma traumática y afectó negativamente a su calidad de vida.

Por tanto, y volviendo a la pregunta inicial, estamos ante una pregunta en la cual tenemos muy poca evidencia para responder. Y además de ser escasa, los enfoques son muy variados y fundamentalmente alejados de la estandarización internacional y de la metodología de ensayo clínico aleatorizado. Por esta cuestión hemos incluido en la realización de la respuesta a esta pregunta una segunda tabla (Tabla Pregunta 7.2 - Anexo Tabla de evidencias) en la cual repasamos algunos protocolos seleccionados y cómo influyen o como incluyen la calidad de vida en dichos protocolos.

En el artículo de Kufta y cols. de 2018 (8) se indica que el nivel de motivación para obtener atención oral en estos pacientes es importante para que sus tratamientos dentales puedan ser realizados. Indica que hay una baja tasa de cumplimiento con esta obligación de cuidado dental y que esto puede dar lugar a un aumento de las extracciones dentales.

Otros artículos centrados en protocolos como el de Meurman y cols. (9) relacionan la buena salud oral con la calidad de vida del paciente, pero sin aportar datos experimentales que apoye dicha afirmación. Exactamente igual ocurre en el artículo de Murdoch-Kinch y cols. (10), en el que da por supuesto esa relación.

Moore y cols., en 2012, (11) indican que la pérdida de gusto o la alteración del mismo es uno de los aspectos que más influye en la pérdida de calidad de vida de estos pacientes. Este aspecto también es puesto de relieve por Epstein y cols. (12). También son varios los protocolos centrados que no hacen

referencia en absoluto, a la calidad de vida del paciente oncológico. Como ejemplo, podemos citar el de Levi y Lalla (13) o el de Ray-Chaudhuri y cols. (14). En relación a la pregunta de qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden mejorar la calidad de vida en pacientes adultos oncológicos orales, debemos responder que, basándonos en la evidencia disponible, no existe una indicación clara de que el tratamiento odontológico reglado mejore la calidad de vida. **(Nivel de evidencia 1+; Grado de recomendación B)**. No obstante, aquellas medidas encaminadas a evitar la pérdida dental sí que tendrían influencia, de forma directa, en la mejora de la calidad de vida de los pacientes oncológicos orales, dado que este tratamiento sí que está demostrado que es percibido de forma traumática por los pacientes y disminuiría enormemente la calidad de vida de mismos. **(Nivel de evidencia 2+; Grado de recomendación C)**.

Por tanto, pensando en esta clave, no se trataría tanto de atender específicamente al grupo de pacientes oncológicos orales, sino trabajar en pro de que la salud oral de los pacientes o de la población en general fuera la mejor posible, de tal manera que aquel subgrupo de la población que presentara un cáncer oral, evitara en la medida de lo posible las extracciones dentales (dado que la extracción de dientes con mal pronóstico son totalmente necesarias para evitar complicaciones durante y tras el tratamiento oncológico).

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Como líneas de investigación futura se plantean las siguientes: 1) Deben realizarse un mayor número de ensayos clínicos; 2) con unos tamaños muestrales amplios, 3) utilizando herramientas internacionalmente aceptadas y validadas, 4) así como comparando distintos protocolos de tratamiento dental (en la medida de lo posible, alejándose del tratamiento basado en la extracción, que aunque es el más extendido actualmente, en términos de calidad de vida del paciente es de forma probada reductor de la misma).

PREGUNTA CLÍNICA 8: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE LA OSTEONECROSIS POR MEDICAMENTOS O QUIMIONECCROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) se describe como una complicación intraoral y se define como un desarrollo inesperado de hueso necrótico en la cavidad oral, que comúnmente se asocia con la administración de medicamentos antirresortivos, entre los que destacan los bisfosfonatos (pamidronato, zoledronato...) y el Denosumab que es un anticuerpo monoclonal muy comúnmente empleado en la osteoporosis. Por otro lado, también provocan esta patología medicamentos encargados de inhibir la angiogénesis (1).

La nomenclatura en esta patología ha estado muy discutida y se han utilizado términos equivocadamente, por lo que a continuación vamos a describir las siglas que más frecuentemente se utilizan y su significado: ONM y ONJ refieren osteonecrosis del maxilar (maxilar superior o mandíbula); osteonecrosis asociada a bisfosfonatos (BON), osteonecrosis del maxilar asociada a bisfosfonatos (BONJ), osteonecrosis del maxilar relacionada con bisfosfonatos (BRONJ), osteonecrosis maxilar asociada a antirresortivos; osteonecrosis del maxilar asociada a medicamentos (MRONJ). La osteonecrosis del maxilar provocada por quimioterapia se denomina quimioneccrosis u osteoquimioneccrosis, y la osteonecrosis producida por radioterapia se denomina osteoradioneccrosis o radioosteoneccrosis del maxilar. La osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) es el último término propuesto por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.

Con el fin de distinguir MRONJ de otras patologías y abordar la evolución de las observaciones clínicas y preocupaciones sobre la enfermedad, se puede considerar que los pacientes la poseen si presentan todas las siguientes características:

- Tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos.
- Hueso expuesto o hueso palpable a través de una fístula intra o extraoral a través de sondaje

en la región maxilofacial que ha persistido más de 8 semanas.

- No hay antecedentes de radioterapia en los maxilares o enfermedad metastásica de las mismas. Las condiciones comúnmente diagnosticadas de forma errónea pueden ser las siguientes: osteítis alveolar, sinusitis, lesión fibroósea, sarcoma, osteomielitis (2).

Entre los medicamentos relacionados destacan dos grandes grupos: los agentes antirresortivos y los antiangiogénicos. En primer lugar, entre los agentes antirresortivos destacan los bisfosfonatos intravenosos, bisfosfonatos orales y el denosumab (inhibidor del ligando RANK, anticuerpo monoclonal). Por otro lado, el segundo gran grupo de fármacos es el de los medicamentos antiangiogénicos, que se encargan de interferir en la formación de nuevos vasos sanguíneos al unirse a diversas moléculas de señalización que interrumpen la cascada de señalización de la angiogénesis (3).

La patogenia de MRONJ aún no se ha concluido completamente y sigue siendo un área activa de investigación. Es probable que sea multifactorial, incluyendo una remodelación ósea alterada o supresión excesiva de la resorción ósea, inhibición de la angiogénesis, pequeños traumas de forma constante, supresión de la inmunidad innata o adquirida, deficiencia de vitamina D, toxicidad de los tejidos blandos, además de inflamación o infección (4). Entre los factores de riesgo de los pacientes para desarrollar MRONJ, destacan los siguientes:

1. Relacionado con la medicación: el riesgo de que los pacientes padezcan ONJ cuando no toman medicación es del 0 – 0.19%; el riesgo de que desarrollen ONJ los pacientes que toman zoledronato es del (0.7 – 6.7%); el riesgo de que los pacientes desarrollen ONJ cuando toman denosumab es del 0.7 – 1.9%.
2. Factores locales: dependen del tratamiento quirúrgico llevado a cabo, factores anatómicos y enfermedades o patologías concomitantes.
3. Factores sistémicos, demográficos y farmacológicos: edad, sexo, tabaco, corticoesteroides...
4. Factores genéticos: puede existir una sensibilidad de la línea germinal a los bisfosfonatos (2).

El objetivo de esta pregunta es responder si existen tratamientos odontológicos utilizados en el periodo

preoperatorio (acto quirúrgico, inicio de la terapia con medicamentos de forma intravenosa, quimio o radioterapia) que disminuyan la incidencia de osteonecrosis del maxilar asociada a medicamentos, y si existe, cuáles son.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

De un total de 69 artículos, finalmente 15 son seleccionados e incluidos en la bibliografía para contestar a la pregunta de este apartado. Entre los estudios se encuentran un metaanálisis con revisión sistemática, cuatro estudios de cohortes, un estudio de casos y controles, un estudio de series de casos y ocho revisiones narrativas o bibliográficas. Independientemente del peso y nivel de evidencia de los artículos seleccionados, todos los autores aceptan que el mejor tratamiento de MRONJ es su prevención, y para hacerlo efectivo son necesarias la realización de medidas odontológicas profilácticas y tratamiento dental preventivo antes de iniciar la terapia con medicamentos (bisfosfonatos, denosumab...) de forma intravenosa para el tratamiento del cáncer (1-15).

Medidas preventivas antes del inicio de la terapia con medicamentos

En primer lugar, Nicolatou Galitis y cols. (3) refieren en su estudio que el riesgo de desarrollar MRONJ se reduce si se utilizan este tipo de medidas profi-

láticas previo a la toma de medicamentos, aunque éstas varían en función de si el paciente es de bajo riesgo (tratamiento con dosis baja durante menos de 3 años o ausencia de tratamiento) o de alto riesgo (dosis elevada de medicación o tratamiento con dosis baja durante más de 3 años). En los pacientes de bajo riesgo como prevención es suficiente un examen oral y radiológico, mientras en los pacientes de alto riesgo, además, hay que motivarlos a tener una correcta higiene diaria, exodoncia previa de dientes con mal pronóstico, deben dejar de fumar, ajustarles las prótesis para evitar traumas y detectar focos de infección futura. A continuación, en la siguiente Figura (Figura 8.1) aparece un diagrama sobre los tratamientos dentales preventivos antes del inicio de la terapia con medicamentos en función del riesgo del paciente. Estas ideas son avaladas a través de los estudios de Francesca de Iulii y cols. (5) y Bramati y cols. (6).

Por otro lado, Fedele y cols. (7) describen en su estudio que los tratamientos restauradores, endodónticos, prostodónticos y ortodónticos han demostrado ser totalmente seguros. En cambio, los procedimientos quirúrgicos y periodontales deben realizarse al menos 4-8 semanas antes del inicio del tratamiento de la medicación para la correcta cicatrización de los tejidos blandos, ya que sirve para prevenir la infección ósea y la exposición del mismo. En estos tratamientos se incluyen la cirugía periapical y los implantes dentales, también segu-

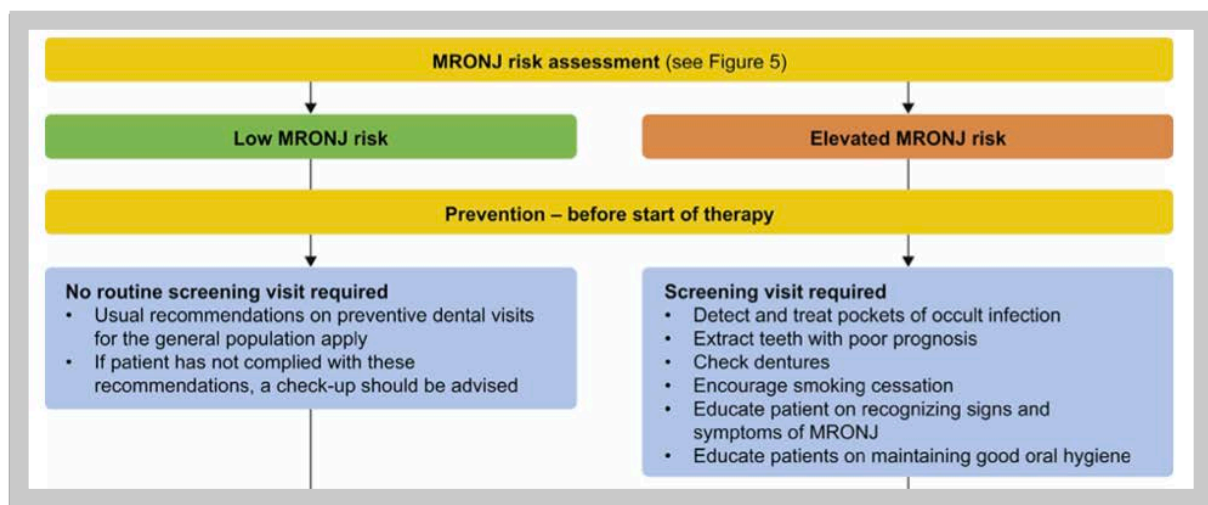


Figura 8.1.- Tratamientos odontológicos en función del riesgo del paciente antes de iniciar la terapia con medicamentos para el tratamiento del cáncer. FUENTE: Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis and treatment. Oral medicine. 2019; 127 (2): 117-135.

ros a pesar de la baja evidencia científica. Estos tratamientos son también descritos y apoyados por los siguientes equipos de estudio; Owosho y cols.(8), Bonacina y cols. (9) y Goodday y cols. (10).

Sciannameo y cols. (11) publicaron en 2013 un estudio donde están involucrados 281 pacientes divididos en 3 grupos: grupo A con 131 pacientes (medidas profilácticas antes de empezar la medicación), grupo B compuesto por 85 pacientes (medidas mientras está en la terapia) y grupo C compuesto por 65 pacientes (medidas una vez acabada la terapia). Los resultados de desarrollo de BRONJ a lo largo de los meses son los siguientes; 1.5% en el grupo A, 3.5% en el grupo B y 30.7% en el grupo C. Por lo tanto, las medidas preventivas son muy eficientes para prevenir BRONJ y es fundamental realizarlas cuanto antes posible, sobre todo antes de comenzar la toma de medicación. Marx y cols. (12) afirman que a pesar de que el cuidado dental previo a la terapia reduce esta incidencia y que los procedimientos dentales no quirúrgicos pueden prevenir nuevos casos, la prevención absoluta de esta complicación no es posible actualmente.

Cossío y cols. (13) realizaron un estudio en 255 pacientes, divididos en dos grupos: el grupo A, compuesto por 192 pacientes, obtiene medidas profilácticas previo a la terapia y el grupo B, compuesto por 63 pacientes, obtiene las medidas profilácticas después de la terapia, obteniendo unos resultados de desarrollo de BRONJ del 7,3% en grupo A y de 36,5% en el grupo B. A continuación, en la Figura 8.2, se puede observar la diferencia de aumento de casos de BRONJ cuando se utilizan medidas profilácticas y cuando no previo a la toma de medicamentos.

En la revisión sistemática y metanálisis llevada a cabo por Harry Karna y cols.(1) señalan tras revisar un total de 6 artículos que las medidas preventivas dentales para reducir la incidencia de BRONJ son las siguientes: examen oral completo con fotografías y radiografías; instrucciones de higiene oral y mantenimiento de una buena salud bucal; finalización del tratamiento dental necesario antes de comenzar la terapia antirresortiva; uso de enjuagues bucales antimicrobianos y de antibióticos antes y después de los procedimientos quirúrgicos (amoxicilina 1 gramo 48 h antes de la intervención y dos semanas

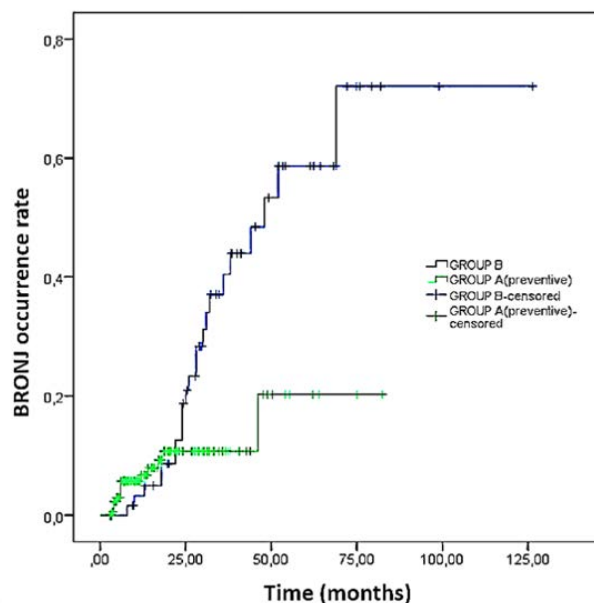


Figura 8.2.- Índice de ocurrencia de BRONJ con el paso de los meses cuando se utilizan medidas profilácticas y cuando no. FUENTE: Infante-Cossio P, Coello-Suanzes JA, Rollon-Ugalde V, Castaño A, Lledo E, Herce J, Rollón- Mayordomo A. Preventive dental management of osteonecrosis of the jaws related to zoledronic acid treatment. Oral Dis. 2018; 24 (6): 1029-1036.

después de la misma, en caso de alergia clindamicina de 600 mg con la misma pauta). Es conveniente realizar todos los procedimientos quirúrgicos antes del inicio del tratamiento con medicamentos de forma intravenosa para no tener que realizarlos cuando se haya iniciado debido al alto riesgo de que se produzca la osteonecrosis asociada al maxilar. Además, debe ser realizada con una antelación mínima para que la cicatrización de los tejidos blandos sea la adecuada. También sugerido por autores como Ruggiero y cols. (2) y Sven Otto y cols. (4).

Por último, Soutome y cols.(14) concluyen en su estudio que existe un mayor riesgo de desarrollar BRONJ en pacientes que son sometidos a tratamiento dental durante la terapia con bisfosfonatos o a los 180 días de comenzar ésta, que los pacientes que han sido sometidos a tratamiento dental preventivo 180 días antes del inicio de la terapia, por lo que esta anticipación es muy importante de cara a evitar la patología derivada de los medicamentos antirresortivos. También revela en su estudio que la causa de desarrollar BRONJ no está relacionada con la extracción del diente, sino con la infección subyacente que se produce a

raíz de la exodoncia. Una alternativa a la exodoncia según la *American Association of Endodontics* es el tratamiento de conductos en pacientes que no deban realizarse una exodoncia debido a la tasa alta de riesgo de desarrollar BRONJ, tanto en periodo preoperatorio como una vez iniciada la terapia con medicamentos para tratar el cáncer de los pacientes (15).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

A raíz de la bibliografía analizada, podemos concluir que las medidas odontológicas preventivas y profilácticas en el periodo preoperatorio son capaces de disminuir la incidencia de la osteonecrosis por medicamentos, aunque no de prevenirla completamente en todos los casos. **(Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D).**

Previo al inicio de la terapia con medicamentos (bisfosfonatos orales o sistémicos o denosumab) en pacientes adultos oncológicos orales, los pacientes pueden ser sometidos a cualquier tratamiento odontológico de forma segura (endodóntico, restaurador, protésico, ortodóntico...) con la excepción de los procedimientos quirúrgicos y periodontales, los cuales deben realizarse con una antelación mínima de 4-8 semanas del inicio de la medicación. Es importante realizar todos los tratamientos posibles para que una vez que se inicie el tratamiento con bisfosfonatos no haya que intervenir al paciente con tratamientos traumáticos como las exodoncias. Es muy recomendable higienizar la cavidad oral y enseñar y motivar al paciente explicándole los riesgos que existen de cara al desarrollo de BRONJ. **(Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En el momento actual, todos los artículos seleccionados en este estudio concluyen que una de las formas más efectivas de tratamiento de MRONJ es su prevención, y entre las medidas más destacadas, el manejo dental profiláctico o preventivo parece reducir la incidencia de aparición de esta patología, por lo que el rol del odontólogo, y en este caso, del

equipo multidisciplinar, es fundamental y necesario. En relación a líneas futuras, próximas investigaciones deberían realizar estudios clínicos prospectivos y aleatorizados bien diseñados con grandes muestras que nos aporten evidencia científica clara y contundente sobre qué técnicas o tratamientos odontológicos de forma preventiva deben realizarse o no para disminuir la incidencia de la osteonecrosis del maxilar superior o de mandíbula asociada a medicamentos.

PREGUNTA CLÍNICA 9: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE RADIOOSTEONECROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

La osteoradionecrosis (ORN) de la mandíbula se trata de una de las complicaciones más graves del tratamiento con radioterapia (RT) para tumores malignos de cabeza y cuello. Se define como la exposición de hueso irradiado que se desvitaliza través de la piel y la mucosa, las cuales se ulceran o se necrosan, y que persiste durante un periodo de más de 3 meses, no siendo la causa una recidiva neoplásica (1). Cuando la ORN de la mandíbula progresa, los pacientes desarrollan trismo, dolor neuropático y drenaje crónico, lo que resulta en una calidad de vida severamente reducida. Aunque existen numerosos informes sobre el tratamiento médico de la ORN de la mandíbula, incluidas las intervenciones quirúrgicas y conservadoras, la prevención de la ORN es la actitud terapéutica más importante para los profesionales sanitarios (2).

En cuanto a la prevalencia de ORN, los estudios señalan que oscila entre el 7.3% y 25.5% para la radioterapia convencional, siendo mucho mayor en la mandíbula respecto al maxilar. Algunos estudios muestran que la prevalencia de ORN con IMRT (radioterapia con intensidad modificada) se reduce a un 5.2%, aunque otros muestran que cuando se combinaba con resección ósea la prevalencia era mucho mayor. Esta patología ocurre en el 50% de los casos cuando se realizan exodoncias tras la radioterapia, sobre todo en la zona del ángulo mandibular, por lo que el tratamiento dental previo es vital para disminuir la incidencia (3). Entre los factores

que aumentan la incidencia de ORN se encuentran los siguientes: factores relacionados con el tumor (ubicación del tumor, tamaño, estadio, presencia de invasión ósea), factores relacionados con el tratamiento (dosis total de RT, técnica de RT, volumen de la mandíbula irradiada) y factores relacionados con el paciente (aumento de edad, índice de masa corporal alto, uso de esteroides, tabaco y/o alcohol, mala higiene oral, extracciones dentales...). Este tipo de necrosis generalmente ocurre dentro de los dos primeros años tras la radioterapia, aunque puede ocurrir en cualquier momento tras la irradiación (4).

La radioterapia se define como el uso de radiación de alta energía de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para matar células cancerígenas y reducir el tamaño de los tumores. En los cánceres de la cavidad oral, las mejores tasas de curación se obtienen mediante técnicas quirúrgicas con radioterapia adyuvante o postoperatoria (con o sin quimioterapia). La radioterapia también desempeña un papel importante en la paliación de los síntomas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado / incurable, ofreciendo reducción de tumores, prevención de ulceración, prevención de sangrado y control del dolor. Los eventos adversos inducidos por la radioterapia incluyen mucositis oral, hiposalivación, pérdida del gusto, caries dental, osteoradionecrosis y trismo, todos los cuales tienen un impacto en la calidad de vida de los pacientes (5).

Para minimizar el riesgo de los pacientes de desarrollar cualquiera de las patologías enumeradas anteriormente y especialmente la ORN es necesario implementar estrategias de manejo oral antes del inicio de la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y para ello es fundamental el tratamiento multidisciplinar entre el cirujano maxilofacial, odontólogo y oncólogo. Estos pacientes una vez hayan sido diagnosticados por su oncólogo deben ser derivados al cirujano maxilofacial y al odontólogo para que se haga el seguimiento y se lleven a cabo los tratamientos y medidas preventivas que crean oportunas y así la incidencia de ORN durante y tras la radioterapia sea la menor posible (6).

El objetivo es conocer y analizar qué tratamientos dentales en el periodo preoperatorio reducen la incidencia de ORN en pacientes adultos oncológicos orales.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

De un total de 53 artículos revisados en la literatura, finalmente 15 son seleccionados e incluidos en la bibliografía para contestar a la pregunta de este apartado, los cuales están desarrollados en la Tabla Pregunta 9 - Anexo Tabla de evidencias. Entre los estudios se encuentran diez estudios de series de casos, 4 revisiones narrativas o bibliográficas y un ensayo clínico aleatorizado. A continuación, expondremos distintos apartados donde abordaremos las medidas preventivas y tratamientos odontológicos que se deben y pueden llevar a cabo en el periodo preoperatorio antes del inicio del tratamiento con radioterapia para tratar el cáncer de los pacientes oncológicos (1-15).

Medidas preventivas antes del inicio de la radioterapia

En primer lugar, el equipo de estudio compuesto por Hans. P y cols. (7) tras realizar un estudio retrospectivo de 325 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sugieren que previo a la toma de decisiones sobre qué tratamientos realizar, el paciente debe dejar de fumar, debe controlarse el valor del control glucémico y la evaluación dental por el odontólogo debe ser al menos un mes antes del inicio de la radioterapia, para que cuando se lleven a cabo los procedimientos dentales, entre ellos los quirúrgicos, exista un margen de cicatrización de los tejidos blandos antes del inicio del tratamiento oncológico, llevando así a una disminución de la incidencia de la ORN. Además, el mantenimiento dental estricto durante y posterior a éste, debe ser continuo ya que es un factor clave para disminuir el riesgo de la incidencia de ORN a largo plazo (8).

En la primera visita se le realizará al paciente una evaluación dental clínica y radiológica para planificar el tratamiento a llevar a cabo. El objetivo principal debe ser optimizar la condición de la dentición para confirmar que los procedimientos de alto riesgo (procedimientos quirúrgicos) no tendrán que realizarse en el periodo posterior a la irradiación. El tratamiento variará en función de si el problema dental se encuentra en zona de irradiación de > 40 Gy o fuera de esta zona o irradiación <40 Gy. En casos de caries profunda, patología periapical, patología periodontal (bolsa periodontal de más de 6 mm, movilidad de grado 1, recesiones gingivales

de más de 6 mm...), quistes, dientes impactados o reabsorciones internas, el tratamiento a realizar cuando la irradiación es mayor a 40 Gy será la exodoncia, excepto cuando la patología periapical sea asintomática que se realizará tratamiento de conductos. Por otro lado, cuando la irradiación sea menor a 40 Gy o cuando el tratamiento se realice fuera del campo de irradiación, los procedimientos que se llevarán a cabo serán más atraumáticos y conservadores, realizando restauraciones con tratamiento de conductos siempre que sea necesario, además de tratamiento periodontal para salvar los dientes que tengan un pronóstico favorable, realizando procedimientos quirúrgicos como quistectomías cuando estén indicadas (2,3,9). Respecto a las restauraciones definitivas, N Beech y cols. (10) puntualizan que deben ser realizadas antes del inicio de la RT, y que si no es posible, se realizarán restauraciones provisionales con ionómero de vidrio, las amalgamas de plata deben ser evitadas. También evitar la presencia de cúspides y restauraciones afiladas por el traumatismo a los tejidos blandos irradiados.

Exodoncias previas a la radioterapia

La extracción de dientes antes de la radioterapia es un tema controvertido. La suposición de que se deben realizar las exodoncias antes de la RT se basa en la creencia de que la RT conduce a una enfermedad periodontal no tratable incluso en dientes sanos, y que las extracciones posteriores a la RT conducen a tasas más altas de complicaciones como la ORNJ (10).

Ti Hao Wang y cols. (11) en 2017 presentan un estudio realizado sobre 23527 pacientes tratados de cabeza y cuello con el fin de conocer el índice de desarrollo de ORN relacionado con extracciones dentales previas y posteriores a la RT, resultando en un HR (Hazard Ratio) de 1.12 y 1.68 respectivamente. En la siguiente Figura (figura 9.1), se puede observar la relación de frecuencia de extracción y HR por la osteoradionecrosis mandibular, siendo el pico de incidencia a los 4 años del fin del tratamiento. Por lo tanto, estos autores apoyan la idea de que realizar exodoncias previas al tratamiento reduce el riesgo de ORN, ya que se evita realizar exodoncias posteriores a la RT, las cuales poseen un mayor riesgo de incidencia de desarrollar ORN (1,8).

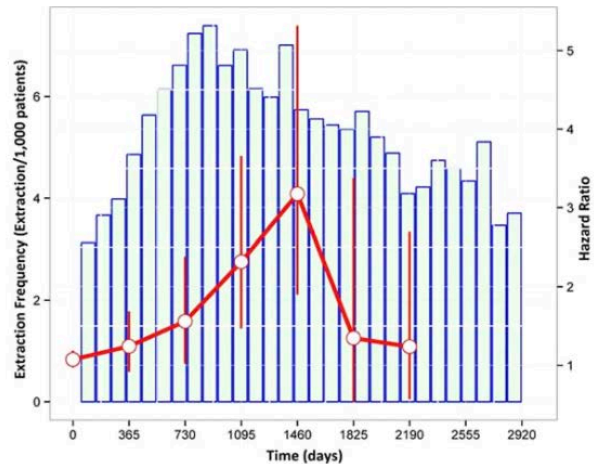


Figura 9.1.- Relación entre la frecuencia de extracción y hazard ratio (HR) en la ORNJ. FUENTE: Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: a national-based cohort study. *Head Neck*. 2017; 39(7): 1313-1321.

Entre las indicaciones dentales para la exodoncia profiláctica ante el inicio de tratamiento con RT destacan las siguientes: caries irreparables en corona y raíz, enfermedad pulpar y periodontal, reabsorciones internas y externas, enfermedad periodontal (movilidad > grado 1, profundidad de sondaje > 6 mm, recesión gingival > 6mm, sangrado espontáneo, mala higiene oral, falta de cooperación...(6). Por otro lado, entre los factores de riesgo con gran capacidad para malignizarse se encuentran los siguientes: dosis de radiación > 50-55 Gy; molares incluidos en la zona de radiación, sobre todo los molares mandibulares; dientes próximos al tumor, destacan los incisivos mandibulares; el momento de la exodoncia se encuentra en los 14 días previos a la RT (5,12). En consecuencia, las exodoncias de molares mandibulares con periodontitis apical deben realizarse de forma previa, además de los dientes próximos al tumor y cuando la dosis de irradiación sea alta, intentando siempre que sean antes de las dos semanas próximas a la RT.

Exodoncias posteriores a la radioterapia

En cambio, otros autores confirman que entre los factores de riesgo en la incidencia de ORN destacan las exodoncias previas a la RT, como uno más (4). En 2016, Beech y cols. (13) señalan que la realización de extracciones dentales previas al trata-

miento oncológico aumenta significativamente el riesgo de ORN, ya que en su estudio en 190 pacientes, 29 de ellos desarrollaron la patología y 25 de ellos habían sido al tratamiento quirúrgico de forma previa, resultando en un porcentaje del 86.2%.

El artículo más reciente pertenece al año 2019, donde Fang Huang y *cols.* (14) describen reflejado en la siguiente imagen (Figura 9.2), el momento idóneo de realización de los tratamientos según la línea del tiempo antes y después del tratamiento radioterápico, incluyendo por supuesto los tratamientos quirúrgicos, deduciendo lo siguiente: el tratamiento endodóntico pre-RT y el raspado o legrado subgingival después de la exposición a la irradiación pueden aumentar significativamente el riesgo de ORN. Dentro de las 2 semanas antes de la radioterapia y de 1 a 3 meses después de la radioterapia, se debe evitar iniciar la exodoncia para reducir la aparición de ORN. Es mejor evitar la cirugía oral para reducir el riesgo de ORN desde 3 meses antes de la radioterapia hasta 6 meses después del final de la radioterapia. Elegir el momento adecuado para comenzar el tratamiento dental adecuado podría reducir efectivamente la infección oral y la ORN.

Uso de concentrados plaquetarios

En 2012, Batstone y *cols.* (15) llevan a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego para ob-

servar y analizar la importancia del plasma rico en plaquetas (PRP) en los alveolos postextracción de 22 pacientes que requerían exodoncias e iban a ser sometidos a radioterapia bilateral. Para ello, a cada paciente se le realizaron exodoncias de un lado y se les aplicó PRP, siendo la parte de estudio, mientras que en el lado contralateral no se aplicó PRP tras la exodoncia, siendo este el grupo control. Tres pacientes desarrollaron ORN, y de los cuatro sitios afectados, tres poseían PRP, por lo que no existe evidencia científica que avale que el PRP es mejor en los alveolos postextracción que van a ser posteriormente irradiados para disminuir la incidencia de ORN.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Los resultados de la bibliografía analizada confirman que previo al tratamiento oncológico, los pacientes deben ser evaluados y tratados por su médico maxilofacial y odontólogo ya que ciertas patologías y terapias en la cavidad oral pueden conducir a un elevado riesgo de desarrollar ORN. Los tratamientos endodónticos, conservadores, protésicos y ortodónticos de dientes con pronóstico favorable deben ser realizados antes del inicio de la terapia, mientras que los dientes con patología y pronóstico cuestionable o desfavorable, y si el paciente es sometido a un

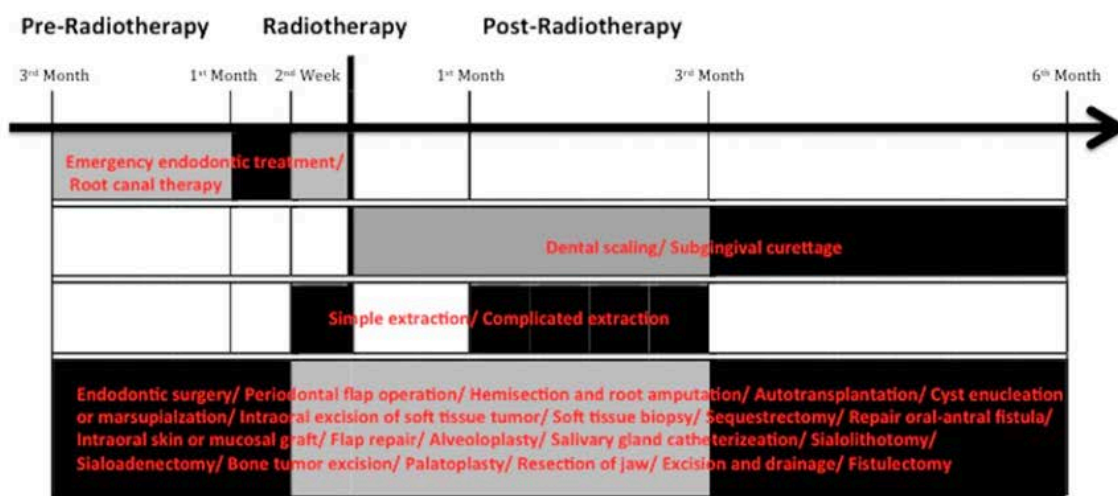


Figura 9.2.- Línea del tiempo donde aparecen los tratamientos que pueden realizarse en función al momento respecto a la radioterapia. Los bloques negros pertenecen a zonas de elevado riesgo, donde debe estar prohibido el tratamiento; los bloques grises describen la alta prevalencia de ORN; debe evitarse la terapia dental en este periodo. FUENTE: Huang YF, Liu SP, Muo CH, Chang CT. The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. Clin Oral Investig. 2020; 24(1): 455- 463.

aumento del riesgo (dosis elevada de RT > 55 Gy, molar mandibular, diente cercano al tumor...) los dientes deben exodonciarse.

La utilización de plasma rico en plaquetas no influye beneficiosamente en la incidencia de la misma. Es muy recomendable higienizar la cavidad oral y enseñar y motivar al paciente explicándole los riesgos que existen de cara al desarrollo de MRONJ. **(Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En relación a líneas futuras, sería interesante investigar en profundidad (con ensayos clínicos aleatorizados bien desarrollados y con grandes muestras) acerca del momento idóneo para realizar las exodoncias dentales, antes o después del tratamiento con RT, ya que como hemos comentado anteriormente no existe un consenso claro y contundente, habiendo ambigüedad de pensamientos y juicios clínicos.

Sería importante y atrayente llevar a cabo una propuesta de estudios prospectivos bien controlados con grandes muestras acerca del uso de concentrados plaquetarios en alveolos posteriores a la extracción previo al inicio de RT, ya que son de gran éxito cuando son utilizados en otros procedimientos quirúrgicos (PRP, PRGF, PRF...).

PREGUNTA CLÍNICA 10: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDE DISMINUIR LAS ALTERACIONES DEL GUSTO EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

Los hábitos alimenticios se rigen, en parte, por la detección sensorial del gusto. El sentido del gusto es esencial en la vida porque regula la ingesta de alimentos, además de proporcionar placer hedónico de comer. Así mismo, la percepción del gusto también activa vías de señalización neuroquímicas que permiten la preparación para la digestión, absorción y transporte de nutrientes (1).

Existen cinco sabores básicos: dulce, amargo, ácido, salado y umami. La percepción de estos sabores está mediada por las papilas gustativas, distribuidas por toda la lengua (papilas calciformes o circunvaladas, fungiformes y foliadas) y el paladar. Las papilas gustativas también se encuentran en el epitelio de la faringe y en algunas de las superficies laríngeas del tracto aerodigestivo superior.

En la Figura 10.1 se puede observar la localización de los diferentes tipos de papilas gustativas y la anatomía de los receptores gustativos.

Aunque los tumores primarios en la región de la cabeza y el cuello (CyC) rara vez afectan directa-

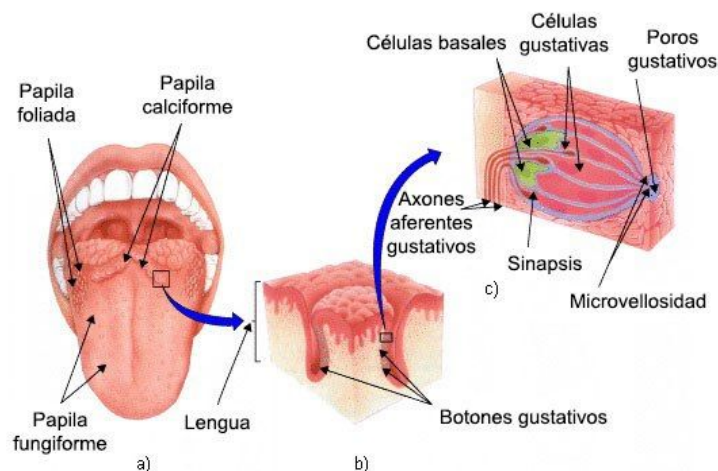


Figura 10.1. Receptores del gusto (1).

mente el sentido del gusto, su alteración es una complicación frecuente de los tratamientos convencionales empleados contra el cáncer (2,3). Los cambios en el gusto se deben principalmente al daño causado a las células gustativas localizadas en el campo de radiación. El patrón de la alteración del gusto está fuertemente influenciado por la distribución de las papilas gustativas dañadas durante la radioterapia. La radiación y la quimioterapia inducen la apoptosis de células receptoras gustativas e inhiben la proliferación de células madre / progenitoras del gusto. Adicionalmente, el papel de la xerostomía, resultado del daño que produce la radioterapia sobre las glándulas salivares y que acaba alterando la cantidad y composición de la saliva, también se incluye como un factor implicado en la distorsión del gusto (1). En la Figura 10.2 se muestra un breve resumen de los factores que provocan alteraciones del gusto.

Los pacientes con cáncer de CyC tratados con radioterapia y / o quimioterapia, como cisplatino, *carboplatino*, 5-fluorouracilo y taxanos, frecuentemente experimentan una pérdida completa (ageusia) o parcial (hipogeusia) del sentido del gusto, o bien, una distorsión en la percepción de sabores, conocida como disgeusia (4). Normalmente, se observa deterioro en los cinco sabores (3).

La falta de una relación significativa entre la localización del tumor y los trastornos gustativos

obtenida en numerosos estudios demuestra la naturaleza generalizada de la disfunción del gusto en pacientes con cáncer de CyC. Al ser múltiples los nervios que transmiten las sensaciones gustativas, el tratamiento en cualquier área desde el tercio medio facial a la base del cuello puede resultar en una función sensorial del gusto alterada (5,6).

Según la revisión sistemática de Hovan *y cols.* la prevalencia de alteraciones del gusto (AG) varía según la modalidad de tratamiento antineoplásico. En dicho estudio se obtuvo que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con quimioterapia (56.3%), dos tercios de los pacientes tratados con radioterapia (66.5%) y tres cuartos de los pacientes tratados con RT y QT combinadas (76%) experimentaron AG (7). Así mismo, las dosis altas de RT y/o citotóxicos empleados también se relacionan especialmente con un riesgo incrementado de padecer trastornos del gusto (3,8,9)

A pesar de que estos síntomas suelen mejorar de 4 a 5 semanas después de completar la RT, la percepción del gusto puede no volver a los niveles normales o casi normales hasta pasado un año (8,10). A veces la AG puede persistir varios años, y en un tercio de los pacientes puede establecerse de forma permanente, especialmente por la hiposalivación y daño de los receptores gustativos (3,8,11). En el caso de la



Figura 10.2. Factores que provocan alteraciones del gusto (1).

quimioterapia, por lo general desaparecen a las pocas semanas después de acabar el tratamiento (12).

Los cambios en la percepción del sabor y los síntomas de incomodidad pueden afectar notablemente la vida diaria del paciente y de forma potencial el cumplimiento del tratamiento. (13). El disfrute de comer, la ingesta y las interacciones sociales de los pacientes durante las comidas se ven drásticamente comprometidas causando importantes problemas psicológicos y físicos (14,15). Las AG, junto con la toxicidad de los tratamientos sobre la mucosa oral y la xerostomía, son responsables de la disminución del apetito y de la ingesta de nutrientes que acontece en los pacientes oncológicos, que a su vez conlleva a la pérdida de peso y la desnutrición (11,14,16). Este déficit del estado nutricional ocurre en la mayoría de los pacientes con cáncer de CyC y es una causa importante de morbilidad y de mortalidad en casos extremos (12).

La disgeusia y la disminución de la agudeza del gusto se puede evaluar mediante varios métodos subjetivos y objetivos, incluidos cuestionarios y escalas validadas, que representan una herramienta simple y útil para la práctica clínica (13,17,18). En la Tabla 1.10 se muestran estos métodos.

A pesar de la elevada incidencia de las AG en pacientes con cáncer de CyC, éstas son poco estudiadas y generalmente subestimadas. El sentido del gusto es fundamental para mantener la salud y la calidad de vida de los pacientes, siendo además crucial para su bienestar y salud psicológica. Por ello, conocer la manera de revertir o minimizar las alteraciones en la percepción del gusto que acontecen durante el tratamiento oncológico, es sumamente valioso para conseguir los objetivos terapéuticos y facilitar la adhesión al tratamiento.

En este trabajo, realizamos una búsqueda metódica, así como una evaluación crítica de la evidencia existente sobre las diferentes actuaciones durante el tratamiento oncológico que pueden disminuir las alteraciones del gusto en pacientes adultos oncológicos orales.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para responder a la pregunta PICO se ha incluido un total de 8 estudios que evaluaron la eficacia de diferentes estrategias en la prevención de las alteraciones del gusto en pacientes oncológicos orales que se encuentran en tratamiento del cáncer, entre las que destacan: sulfato de zinc (19–21), betanecol (22), pentoxifilina y vitamina E (23), amifostina (24,25) y, asesoramiento y

<i>Subjective: patient report</i>	
CTCAE v3.0 criteria	
Score	Taste alteration (dysgeusia)
Grade 0	None
Grade 1	Altered taste but no change in diet
Grade 2	Altered taste with change in diet (e.g. oral supplements); noxious or unpleasant taste; loss of taste
Grade 3	–
Grade 4	–
<i>Scale of Subjective Total Taste Acuity (STTA)</i>	
Grade 0	Same taste acuity as before treatment
Grade 1	Mild loss of taste acuity, but not inconvenient in daily life
Grade 2	Moderate loss of taste acuity, and sometimes inconvenient in daily life
Grade 3	Severe loss of taste acuity, and frequently inconvenient in daily life
Grade 4	Almost complete or complete loss of taste acuity
<i>Quality of life scales</i>	
<i>Taste testing</i>	
<i>Chemical gustometry</i>	
Solutions applied via drops, paper disks, swabs	
Detection of the lowest concentration (threshold)	
Supra-threshold concentrations also used	
<i>Electrogustometry</i>	
Recognition of electrical change – but does not define taste quality	
<i>Imaging: PET, Functional MRI</i>	

Tabla 1.10. Métodos de evaluación del gusto (13).

educación dietética (26). Todos los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados, menos uno, que era cuasiexperimental (25) (Tabla Pregunta 10 - Anexo Tabla de evidencias).

No se ha incluido ninguna revisión sistemáticas (o narrativa) ya que, hasta el momento, no hay ninguna basada solo en estudios clínicos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y que evalúe las alteraciones del gusto; aunque si las hay basadas en pacientes con cáncer de cualquier localización (2,7,27).

• Suplementos de sulfato de zinc

El zinc es un micronutriente vital y es uno de los elementos más abundantes del cuerpo humano. El zinc juega un papel importante en la percepción del gusto y su deficiencia es responsable en muchos casos de las anomalías en la percepción del gusto en personas sanas como con patologías, además de los trastornos del gusto inducidos por fármacos. Entre las razones de su importancia en el sentido del gusto se encuentran:

- Participa en la regeneración de las células de los botones gustativos
- Es un importante constituyente y cofactor de la fosfatasa alcalina, la enzima más abundante en las membranas de las papilas gustativas.
- Influye en la síntesis de anhidrasa carbónica VI necesaria para el crecimiento, desarrollo, mantenimiento y producción de las papilas gustativas y la regulación de la función gustativa. (28) La quimioterapia se puede asociar con alteraciones en el metabolismo del zinc y potencialmente podría causar deficiencia de anhidrasa carbónica en algunos pacientes. Aunque la complejidad de la quimioterapia podría influir en diversos aspectos de estos sistemas que no están relacionados con zinc (1).

Es por ello que la administración terapéutica de zinc se ha propuesto para varias disfunciones gustativas y se ha estudiado en numerosos estudios. Según una revisión Cochrane reciente existe evidencia, aunque de muy baja calidad, de que los suplementos de zinc mejoran la agudeza gustativa en los pacientes con trastornos gustativos idiopáticos/por deficiencia de zinc (29). Sin

embargo, en esa revisión se excluyeron los estudios que trataban trastornos del gusto secundarios al tratamiento del cáncer.

En este trabajo se han incluido tres ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) *que investigan el uso del zinc en la prevención de alteraciones del gusto en pacientes con cáncer de CyC en tratamiento oncológico. Dos de ellos, de buena calidad metodológica, uno de 169 pacientes y otro de 70 pacientes, obtuvieron que el zinc carece de efecto preventivo frente a los cambios en la percepción del gusto (20,30). Por el contrario, el estudio restante de Najafzade y cols., de 30 pacientes concluyó que el zinc si consigue prevenir la alteración del gusto inducida por radiación (21).* La explicación de este resultado no está clara puesto que la metodología fue parecida a los otros dos estudios, ya sea en cuanto al hecho de aleatorización en la asignación a los grupos y cegamiento de pacientes, dosis de sulfato de zinc empleada (50mg/3/día), duración de la prescripción, método de medición del gusto (objetiva, mediante umbral de reconocimiento y percepción; similar al estudio de Khan y cols., aunque varía la técnica de realización, en uno fue con la técnica de “tres gotas”, y en el otro, de “sorber y escupir”, que podría ser más sensible) y el tratamiento contra el cáncer (similar al estudio de Halyard y cols.: radioterapia con o sin quimioterapia concurrente; siendo en el estudio de Najafzade y cols. una minoría la que recibe quimioterapia). Por ello, y dado el pequeño tamaño muestral del estudio, posiblemente se haya llegado a esos resultados por mera casualidad. Aun así, es necesario corroborar el efecto real del sulfato de zinc en más ECAs de muestras grandes. Por otro lado, y en relación a la seguridad de su administración, en ninguno de los estudios se encontró que el sulfato de zinc oral causara efectos adversos, tal y como se puede confirmar en otros publicados (31).

• Betanecol

Se ha estudiado el efecto del betanecol, un sialogogo y análogo de la acetilcolina, sobre la disfunción de las glándulas salivales en un ensayo clínico aleatorizado de 36 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que iban a recibir RT (32).

Dado que se ha demostrado en algunos estudios que el betanecol estimula la producción de saliva, los autores hipotizaron que evitaría la pérdida del gusto. Se administró betanecol oral (25 mg) tres veces al día desde el inicio hasta la finalización de la RT para reducir la mucositis, la candidiasis y la alteración del gusto inducidas por RT. Aunque no resultó ser estadísticamente significativo, casi el 70% del grupo de betanecol frente al 95% de los del grupo de placebo (saliva artificial) refirieron pérdida del gusto durante la RT. No hubo diferencia entre los dos grupos respecto al tiempo transcurrido hasta el desarrollo de la pérdida del gusto. Los autores concluyeron que el betanecol no previno la pérdida del gusto, la mucositis o la candidiasis asociadas a la RT. Entre las limitaciones del estudio se encuentra que no se realizó a doble ciego y que el tamaño muestral fue muy reducido, por lo que es necesario repetirlo con una muestra mayor para evaluar los posibles beneficios del betanecol.

- *Amifostina*

La amifostina, como agente citoprotector que es, protege los órganos y tejidos normales de los daños oxidativos inducidos por el tratamiento del cáncer mediante la eliminación de los radicales libres producidos por la quimioterapia o la radioterapia. Su papel en el mantenimiento del gusto podría ser posible ya sea directamente a través de la protección de las papilas gustativas o indirectamente mediante la protección de las glándulas salivales. Dos estudios del mismo grupo de investigación han evaluado el efecto de la amifostina en pacientes con cáncer de CyC, sin embargo, sus resultados fueron diferentes. En el estudio cuasiexperimental de Buntzel y cols. de 2002, que incluyó 531 pacientes, el uso de amifostina resultó ser significativamente eficaz en la protección contra diversas toxicidades inducidas por la radioquimioterapia (primaria o adyuvante), entre ellas la pérdida del gusto. Por el contrario, en su estudio publicado con anterioridad, en 1998, sobre una cohorte de 28 pacientes con cáncer en estadios avanzados que recibió de forma aleatoria amifostina, los resultados no fueron tan satisfactorios, en especial, respecto a la alteración del gusto, observándose una ligera disminución en la gravedad de la misma. Es de

mencionar como limitación de estos estudios, el diseño de los mismos, que básicamente incluye una amplia variedad de protocolos de tratamiento contra el cáncer (cirugía + radioquimioterapia o radioquimioterapia solo), lo que podría afectar potencialmente los resultados, sobre todo en ausencia de randomización. Aparte, la cantidad de sesgos que contienen limita bastante su interpretación.

- *Pentoxifilina y vitamina E*

Su efecto inhibitor del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1), como mediador inflamatorio, presenta una gran utilidad en la protección radiológica. La combinación de pentoxifilina y vitamina E ya fue estudiada en pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimiorradioterapia concurrente, demostrándose un efecto favorable y significativo en la reducción de la toxicidad pulmonar aguda y subaguda inducida por radioterapia (33). En el estudio incluido en este trabajo, de Sayed y cols. (2019), se ha evaluado el efecto de esta combinación en la en pacientes con cáncer de CyC. Para ello se diseñó un ECA en el que se incluyó un total de 60 pacientes elegibles para RT y se evaluó como variables primarias la incidencia, gravedad y duración de mucositis y disfagia inducidas por RT, además de otros efectos adversos del tratamiento, entre ellos la alteración del gusto. Se obtuvo que la pentoxifilina y la vitamina E disminuyen significativamente la aparición de disgeusia ($p=0,026$). Las limitaciones de este estudio fueron el tamaño muestral pequeño, la heterogeneidad de los pacientes incluidos, y el diseño del estudio no realizado a doble ciego.

- *Asesoramiento y educación nutricional*

Un ECA investigó la influencia del asesoramiento dietético individualizado sobre la incidencia de los efectos secundarios orales del tratamiento oncológico, incluida la disgeusia. Entre sus resultados, mostró que el asesoramiento dietético tiene un menor impacto en la disgeusia de inicio temprano (30% frente al 40%) pero un efecto más significativo en la disgeusia a largo plazo (5% frente al 25%). Sin embargo, es de tener en cuenta que estos resultados están limitados por

la poca validez interna del estudio y el tamaño muestral reducido.

Existen muchos estudios que, aunque no han considerado directamente como variable de estudio la alteración del gusto, han obtenido resultados muy favorables del empleo de consejos dietéticos en la prevención de malnutrición durante el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de CyC, que como ya se ha visto, es una de las consecuencias que conlleva la alteración del gusto (16,34). Además, la Asociación Americana Contra el Cáncer, en su guía publicada en 2016 sobre supervivientes del cáncer, la especifica como única recomendación para tratar las alteraciones en el gusto; cita: “derivar a un dietista para asesoramiento dietético y asistencia para sazonar adicionalmente los alimentos, evitar alimentos desagradables y ampliar la opción dietética” (27). Por ello, y a falta de evidencia robusta, un artículo publicado recientemente, formula una pregunta muy interesante y que podría aplicarse a esta temática que nos concierne: “¿es necesario esperar a que haya recomendaciones contundentes para actuar y mejorar los resultados?; mostrándose a favor de considerar a tiempo y prescribir la terapia nutricional, cuando indicado, a todos los pacientes oncológicos que reciben quimiorradiación y que sufren desnutrición o que tienen riesgo de desarrollarla (35). Sin duda, esta medida parece bastante prometedora, por lo que su aplicación a tiempo podría suponer un beneficio potencial que compensaría los efectos tóxicos del tratamiento oncológico, entre ellos la alteración del gusto, así como las consecuencias en los que derivan.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Dada la escasa evidencia disponible, no se ha podido establecer la eficacia absoluta de ninguna estrategia farmacológica en la prevención de las alteraciones del gusto en pacientes oncológicos orales que se encuentran en tratamiento del cáncer. Aunque los suplementos de zinc han mostrado efectos beneficiosos en pacientes no oncológicos con trastornos gustativos idiopáticos o por déficit de zinc, su uso no estaría reco-

mendado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, con o sin quimioterapia (**Nivel de evidencia: 1++**. **Grado de recomendación: A**). Por su parte, la combinación de pentoxifilina y vitamina E, así como, el betanecol, han revelado resultados que podrían ser prometedores en la disminución de las alteraciones del gusto en dichos pacientes. (**Nivel de evidencia: 1-**. **Grado de recomendación: D**).

Ante la falta de un protocolo claro de actuación, se recomienda derivar a los pacientes a un dietista para asesoramiento dietético, en especial aquellos casos que sufren estado de desnutrición o que se encuentran en riesgo de padecerlo. (**Nivel de evidencia: 1-**. **Grado de recomendación: D**).

RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS

La insuficiente evidencia científica en los estudios publicados hace necesarios más ensayos clínicos aleatorizados, de mejor calidad que lo incluidos en esta pregunta PICO, para poder conocer el efecto real de las estrategias farmacológicas y nutricionales en la prevención o tratamiento de las alteraciones del gusto durante el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer oral.

PREGUNTA CLÍNICA 11: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA XEROSTOMÍA Y CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

La xerostomía o sensación de boca seca es uno de los efectos secundarios más frecuentes tras la radioterapia de cabeza y cuello. Suele ser el resultado de una disminución en el volumen de la saliva secretada o un cambio en la composición de la misma (1). La gravedad de la sequedad va a depender del volumen de las glándulas salivales irradiadas y de la dosis total de radiación recibida (2). Así,

son más sensibles a las radiaciones, por orden decreciente, las glándulas parótidas, las submandibulares, las sublinguales, y finalmente, las glándulas menores.

La dosis total de radioterapia para un cáncer de la región cabeza y cuello es de 50 Gy a 70 Gy. Sin embargo, dosis superiores a 52 Gy ya causan disfunción irreversible de la glándula salival, ocurriendo ello en el 63-93% de los pacientes. Una reducción significativa en el flujo de saliva se desarrolla dentro de una semana de comenzar la radioterapia, y continúa deteriorándose durante el tratamiento, culminando en una disfunción permanente de la glándula salival. De hecho, incluso dosis de 20 Gy sería suficiente para alterar permanentemente el flujo salival si se administra como una dosis única (3).

La xerostomía, a su vez, es un factor de riesgo para la aparición de infecciones bucales, incluyendo la candidiasis orofaríngea (COF) (4). La COF es la infección fúngica más común en pacientes con cáncer (5), con una incidencia media entre 30% y 70% (6). La aparición de candidiasis en estos pacientes deteriora aún más la mucosa oral; aumenta el dolor oral y/o ardor y puede conducir a una morbilidad significativa en el paciente. Por otro lado, las recurrencias se producen en aproximadamente el 33% de los pacientes (6).

Como consecuencia de estos cuadros patológicos los pacientes oncológicos orales van a presentar, entre otros, dificultades en el habla y la deglución, deterioro del gusto y riesgo de caries dental. Además, por las molestias intraorales y la marcada reducción en el consumo de alimentos y líquidos, van a presentar un estado nutricional deficiente y se deteriorará fuertemente su calidad de vida (7).

Por ello, en las últimas décadas se ha estado investigando el uso de una amplia gama de fármacos que funcionan de diferentes maneras para tratar o prevenir los efectos secundarios durante la radioterapia, con la finalidad de aumentar la cantidad de radiación que se puede administrar de manera segura a los pacientes (8). Entre ellos podemos destacar:

1. Fármacos usados en el tratamiento/profilaxis de xerostomía

1.1. Fármacos parasimpaticomiméticos o sialogogos

- Pilocarpina
- Betanecol
- Cevimelina

1.2. Agentes citoprotectores

- Amifostina

1.3. Otros

- Palifermina (KGF, factor de crecimiento de queratinocitos)
- Complejo vitamínico C/E

2. Fármacos usados en el tratamiento/profilaxis de candidiasis

(Clasificación Cochrane Library)

2.1. Absorbidos en el tracto digestivo

- Fluconazol
- Ketoconazol
- Itraconazol

2.2. Parcialmente absorbidos en el tracto digestivo

- Miconazol
- Clotrimazol

2.3. No absorbidos en el tracto digestivo

- Anfotericina B
- Nistatina
- Clorhexidina

En este trabajo, nos planteamos como objetivo conocer, evaluando la mejor evidencia disponible, las actuaciones que se han de seguir para reducir la xerostomía y candidiasis en pacientes oncológicos orales que han comenzado el tratamiento oncológico.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para responder a la pregunta PICO se ha incluido un total de 14 estudios que evalúan la eficacia de diferentes medidas farmacológicas tanto terapéuticas como preventivas para la reducción de la xerostomía y la candidiasis en pacientes sometidos a radioterapia/quimioterapia de cabeza y cuello (Tabla Pregunta 11 - Anexo Tabla de evidencias) (1-22). Ocho de ellos fueron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con me-

taanálisis (9–16), 1 revisión sistemática de ECAs sin metaanálisis (17) y 5 ECAs (18–22). Entre los estudios referentes a la xerostomía, 6 evaluaron el uso preventivo (9,12-13,18-20) y 3 el uso terapéutico (10-11,17) de fármacos como: la pilocarpina, cevimeлина, amifostina, entre otros. En cuanto a los relacionados con la candidiasis, 2 fueron sobre el uso preventivo farmacológico (16,21-22) y 2 del terapéutico (14,15), de fármacos como: miconazol, fluconazol, ketoconazol, entre otros. A continuación, se detalla la evidencia obtenida para cada fármaco incluido en la revisión:

Xerostomía

1- Medidas farmacológicas preventivas:

- Pilocarpina: Se evalúa en dos artículos. Según la revisión sistemática y metaanálisis más reciente de Cochrane (9) que incluye 12 estudios (900 participantes) sobre pilocarpina, la evidencia no es suficiente para determinar si es o no efectiva en comparación con placebo. Además, existe evidencia de baja calidad, de que está asociado su uso con un riesgo elevado de sudoración (RR 2.98, IC 95%: 1.43-6.22; $P = 0.004$, 5 estudios, 389 participantes). La otra revisión incluida, es algo más anterior y por su alto riesgo de sesgo no se ha tenido en cuenta (12).
- Amifostina: Se ha investigado en 2 metaanálisis y un ECA. En la revisión con metaanálisis de Cochrane (9) se ha encontrado una evidencia de escasa calidad, a partir de 11 estudios (1036 participantes), que muestra que la amifostina, comparada con placebo, puede reducir el riesgo de xerostomía moderada a grave (grado 2 o más en escala de 0 a 4) al final y hasta tres meses después de la RT; aunque no hay evidencia suficiente de si el efecto se mantiene hasta los 12 meses post-RT. Tampoco se puede saber si el efecto puede ser afectado por la dosis y la forma de administración (iv o sc). Por su parte, la otra revisión, que alcanzó los mismos resultados, obtuvo con un análisis de subgrupos, que la amifostina no reduce el riesgo de xerostomía en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia concomitante (13). En cuanto a los efectos adversos, hay evidencia

de baja calidad sobre un mayor riesgo de vómitos (RR 4.90, IC 95%: 2.87-8.38; $P < 0.00001$, 5 estudios, 601 participantes), hipotensión (RR 9.20, IC 95%: 2.84-29.83; $P = 0.0002$, 3 estudios, 376 participantes); náuseas (RR 2.60, IC 95%: 1.81 to 3.74; $P < 0.00001$, 4 estudios, 556 participantes) y reacciones alérgicas (RR 7.51, IC 95%: 1.40 to 40.39; $P = 0.02$, 3 estudios, 524 participantes). El ECA fue de alto riesgo de sesgo (tamaño muestral pequeño y poca validez externa), por tanto, sus resultados no se consideraron (19).

- Palifermina: Según la revisión de Cochrane, que incluyó 3 estudios sobre palifermina, no hay suficiente evidencia para determinar si es beneficiosa o no, tanto en la prevención de la xerostomía como en la aparición de efectos adversos (9).
- Complejo vitamínico C/E: Se evalúa en un ECA de buen diseño metodológico, que aun siendo de tamaño muestral reducido, revela un efecto prometedor de este complejo vitamínico, al detectarse una reducción altamente significativa de la xerostomía en comparación con placebo (registrada entre el 6º mes y el 1º post-RT); sin diferencias significativas en cuanto a efectos adversos (18).

2- Medidas farmacológicas terapéuticas:

- Pilocarpina: Tres revisiones con metaanálisis investigaron el efecto terapéutico de la pilocarpina, encontrando un beneficio en su empleo frente a placebo para reducir los síntomas de la xerostomía (10-11,17). Se estima que la tasa de respuesta varía entre 42% y 51%, y el tiempo de respuesta alcanza las 12 semanas. Los efectos adversos fueron leves, relacionados con la estimulación parasimpática, principalmente sudoración, y son dosis dependientes (preferible dosis de 5mg/3/día) (17).
- Cevimeлина: Una revisión con metaanálisis (10), con dos estudios sobre cevimeлина, sugiere un beneficio derivado de su uso, sin embargo, esos mismos estudios fueron considerados por la revisión Cochrane como no adecuados por la inconsistencia en los datos

que ofrecen sobre la xerostomía (17). Por tanto, aunque ese artículo la juzga de primera línea de tratamiento junto a la pilocarpina, no hay evidencia certera de ello.

Candidiasis

1. Medidas farmacológicas preventivas:

- **Fármacos absorbidos en el tracto gastrointestinal (GI):** En una revisión Cochrane en la que 7 ECAs (1.153 pacientes) compararon los medicamentos absorbidos en el tracto digestivo (fluconazol, ketoconazol e itraconazol) frente a placebo, o no tratamiento, el metaanálisis mostró que estos medicamentos previenen la candidiasis oral con un riesgo relativo (RR) de 0,47 (IC 95%: 0.29 a 0.78, $I^2 = 41\%$) Figura 11.1 y 11.2 (16). A la inspección visual del metaanálisis, parece que el efecto más predecible es el del fluconazol (Imagen 1, flechas rojas).

De igual forma, un ECA no incluido en esta revisión, de un total de 272 pacientes, encuentra que el fluconazol (100-mg/día, desde 6º a último día RT) reduce significativamente la incidencia de candidiasis oral ($P=.0012$) y aumenta el tiempo para desarrollarla ($P=0.027$) en comparación con placebo. No se obtuvo por su parte diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos, excepto para náuseas y eritema (22).

- **Fármacos parcialmente absorbidos en tracto GI:** En la misma revisión Cochrane, 4 ECAs con 292 pacientes, compararon medicamentos absorbidos parcialmente en el tracto GI (miconazol y clotrimazol) con placebo (Imagen 2); obteniendo que estos medicamentos también previenen la candidiasis oral (RR = 0.13, IC 95%: 0.06 a 0.46, $I^2 = 43\%$) (16).
- **Fármacos no absorbidos en el tracto GI:** No se observaron beneficios significativos para los medicamentos no absorbidos en el tracto digestivo en la revisión de Cochrane (16).

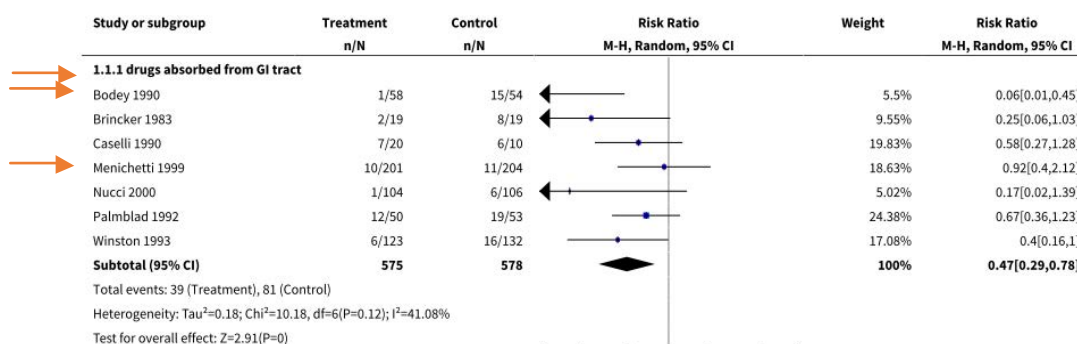


Figura 11.1: Comparaciones con placebo / ningún tratamiento para medicamentos absorbidos en el tracto digestivo. Resultado: Presencia candidiasis oral. (16).

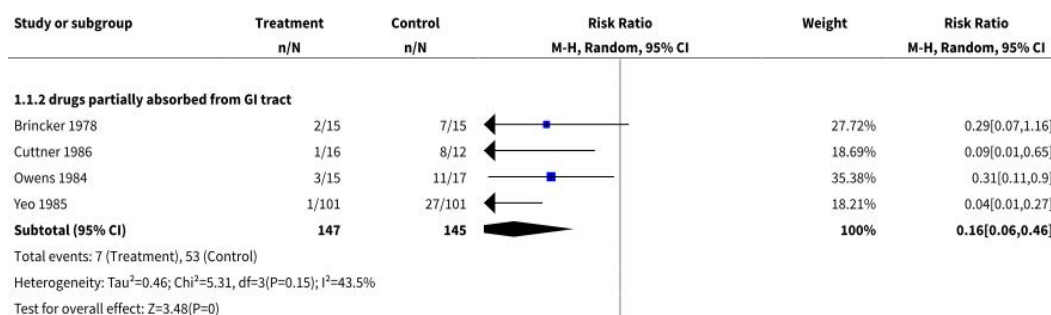


Figura 11.2: Comparaciones con placebo / ningún tratamiento para medicamentos absorbidos parcialmente en el tracto digestivo. Resultado: Presencia candidiasis oral. (16)

Entre los fármacos analizados destacan: nis-tatina, anfotericina B, clorhexidina y timoes-timulina.

2. Medidas farmacológicas terapéuticas:

- Fármacos absorbidos en tracto GI: Existe evidencia a partir de una revisión de Cochrane, de 10 estudios (940 pacientes), que estos medicamentos son más efectivos que los no absorbidos en el tracto GI (RR = 1.29; IC 95%: 1.09-1.52). En concreto, el uso de ketoconazol en pacientes con candidiasis demostró un beneficio especialmente significado frente a placebo (1 estudio; RR=3.61; IC 95%: 1.47-8.88). Sin embargo, actualmente la formulación oral está contraindicada por el alto riesgo de hepatotoxicidad. Por otro lado, y siendo la evidencia no suficiente (no hay estudios que lo comparan con placebo, solo estudios comparativos entre ellos o frente a los fármacos no absorbidos en el tracto digestivo), el fluconazol e itraconazol pueden tener una eficacia similar en el tratamiento de la candidiasis (15).
- Fármacos parcialmente absorbidos en el tracto GI: En la misma revisión Cochrane se incluye un único estudio que evalúa un fármaco de esta categoría frente a placebo, el clotrimazol, no demostrándose su efectividad. Sin embargo, en otro estudio de esta revisión obtuvo que 50 mg de clotrimazol si conseguía erradicar más casos que la dosis más baja, de 10 mg (RR = 2.00, IC 95%: 1.11-3.60), mediante evaluación micológica (15). Por otro lado, en otra revisión que incluyó cualquier paciente con candidiasis oral, el miconazol resultó ser efectivo. Sólo un estudio en la misma se llevó a cabo en pacientes oncológicos, y evaluaba dos formulaciones del miconazol, obteniendo no diferencias significativas del miconazol en tabletas frente al gel (tasas de éxito de 56% y 49%, respectivamente) (14).
- Fármacos no absorbidos en el tracto GI: No se observaron beneficios significativos para los medicamentos no absorbidos en el tracto GI en la revisión de Cochrane comparados con los absorbibles (15).

La revisión de Cochrane concluye, sin embargo, que no hay pruebas suficientes para reclamar o refutar un beneficio relacionado con cualquier agente antifúngico en el tratamiento de la candidiasis.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, es importante decidir si prevenir, o bien, tratar los efectos adversos como la xerostomía o la candidiasis. Así mismo, los fármacos a usar han de ser escogidos cuidadosamente sopesando su beneficio frente a su costo y efectos adversos.

En el caso de la xerostomía, la evidencia apoya el papel terapéutico de la pilocarpina, siendo las dosis pequeñas (5mg/3/día) más adecuadas al minimizarse los efectos adversos. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B)**. En cambio, en el lado preventivo no hay evidencia suficiente para afirmar el efecto beneficioso a largo plazo de un fármaco determinado, aunque la evidencia es esperanzadora para la amifostina o el complejo vitamínico C/E. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B)**.

En cuanto a la candidiasis, hay evidencia potente que apoya la eficacia de fármacos absorbidos (completa o parcialmente) en el tracto digestivo en la prevención del cuadro. **(Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A)**. Por su parte, hay evidencia no concluyente, que los fármacos absorbidos completamente en el tracto digestivo (fluconazol, ketoconazol e itraconazol) son eficaces para para la disminución de la incidencia de candidiasis en pacientes oncológicos orales. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B)**. Como agente sistémico, el fluconazol es una buena opción por el beneficio demostrado, así como por su seguridad. Para el tratamiento tópico, tanto el miconazol como el clotrimazol pueden ser buenas opciones. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B)**.

RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Son necesarios futuros ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados, que investiguen la eficacia, a largo plazo, de fármacos cuya evidencia actual es prometedora pero insuficiente, así como determinar o confirmar las dosis más adecuada y seguras que han de usarse en cada caso.

Posteriormente, también sería interesante comparar los fármacos entre sí y verificar cual es más beneficioso.

Así mismo, los estudios que se realicen deben ser similares en cuanto a las escalas de medición clínicas y deben incluir los efectos adversos producidos por el fármaco.

PREGUNTA CLÍNICA 12: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA MUCOSITIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

Los pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello a menudo experimentan reacciones agudas o tardías a la terapia antineoplásica. Las reacciones agudas ocurrirán durante el tratamiento y tendrán su remisión semanas o meses después de su finalización, mientras que las reacciones crónicas o tardías pueden ocurrir meses y años después del final del tratamiento (1).

Algunas de las complicaciones agudas más frecuentes faciales y de la cavidad bucal son los siguientes trastornos: mucositis bucal, dolor, disfagia, infecciones, alteraciones salivales así como del gusto y dermatitis (2).

Por otro lado, las complicaciones crónicas orales más frecuentes son las siguientes: hiposalivación y xerostomía, infecciones de las mucosas, disgeusia, desmineralización dentaria, progresión de la periodontitis, necrosis ósea, fibrosis mucocutánea y muscular, disfagia, trismo, linfedema, dermatitis y voz y alteraciones del habla (1,2). (La evidencia seleccionada se describe en la Tabla Pregunta 12 - Anexo Tabla de evidencias)

(1-33). La mucositis oral (MO), también llamada estomatitis, es una complicación debilitante de la quimioterapia y radioterapia del cáncer. Es uno de los efectos secundarios más comunes, presentándose en forma de lesiones eritematosas y ulcerosas (1). Las lesiones suelen encontrarse en las mucosas no queratinizada: superficie ventral y lateral de la lengua, mucosa bucal y labial, suelo de la boca y paladar blando (1, 25). Está causada por los efectos sistémicos de los agentes citotóxicos de la quimioterapia y de los efectos locales de la radiación sobre la MO (19). La tasa de incidencia de MO es aproximadamente del 85-100% (3, 24). Las lesiones de mucositis suelen ser extremadamente dolorosas y pueden provocar molestias bucales, ingesta inadecuada de alimentos. Además pueden limitar la capacidad del paciente para tolerar la quimioterapia o la radioterapia, pudiendo ser tan grave como para retrasar el tratamiento y limitar la efectividad de la terapia del cáncer, traduciéndose en mayor tiempo de hospitalización y, en consecuencia, en mayor riesgo de infección oral potencialmente mortal, debido a la inmunidad reducida. La mucositis puede afectar a la encía y a la condición dental de los pacientes, la capacidad de hablar y la autoestima se ven reducidas, comprometiendo así la respuesta del paciente a los cuidados paliativos (1). Una vez que se ha completado el tratamiento con radioterapia, la mucositis generalmente cede en un período de 2 a 6 semanas (3, 25).

Ante la necesidad de prevenir la MO o reducirla en la medida de lo posible, se ha llevado a cabo una extensa investigación para determinar la efectividad de una gran cantidad de intervenciones diversas para la prevención o el tratamiento de la MO en pacientes con cáncer. Aunque muchas intervenciones utilizadas para el tratamiento o la prevención de la mucositis tienen alguna evidencia que sustenta su uso, ninguna intervención ha sido validada concluyentemente por la comunidad científica hasta el momento, haciendo necesaria el complemento de la opinión de expertos clínicos para responder ésta pregunta.

Actualmente, los tratamientos disponibles para la MO son en su mayoría paliativos e incluyen cuidados bucales extensos, uso de fármacos antiinflamatorios, anestésicos locales, antisépticos

y agentes antimicrobianos. De momento no se dispone de agentes profilácticos o curativos eficaces para la MO (4).

Para ayudar a la organización de los resultados obtenidos en cuanto a las intervenciones que reducen la incidencia de aparición de MO, dichas intervenciones han sido clasificadas en los siguientes grupos:

- Protocolo de cuidado oral.
- Fármacos que disminuyen la toxicidad de las mucosas provocadas por la quimio/radioterapia.
- Estimulantes de las células de las mucosas.
- Enjuagues bucales de acción mixta.
- Agentes tópicos bucales de acción mixta.
- Barreras de las mucosas y agentes protectores Citoprotectores.
- Fármacos naturales.

Protocolo de cuidado oral

- Diversos artículos enfatizan la importancia de prevenir la MO mediante cuidados bucales intensivos y prácticas higiénicas minuciosas (3,27). Actualmente no existe un protocolo consensuado para la profilaxis y el tratamiento de la MO inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (6). Dentro de los tratamientos considerados como profilaxis y cuidado oral se incluyen la eliminación de las caries y el tratamiento de enfermedades gingivales antes de comenzar el tratamiento del cáncer, a través de una limpieza rigurosa y un seguimiento con instrucciones de higiene oral (6,29). Adyuvante a los protocolos de cuidado oral existen numerosos productos para el alivio del dolor, tratamiento antiinflamatorio según se requiera y tratamiento antimicrobiano agresivo típico de la mucositis oral (3, 29).

Fármacos que disminuyen la toxicidad de las mucosas provocadas por la quimio/radioterapia

En la evidencia se describen tanto el Allopurinol como la Crioterapia, sobre todo indicados en caso de quimioterapia para disminuir los efectos secundarios debidos por 5-Fluorouracil (19).

- **Curcumina (Nanomicelle):** Es un compuesto polifenólico y el principal pigmento amarillo extraído del rizoma de la cúrcuma (*Curcuma longa*), que pertenece a la familia del jengibre, Zingiberaceae (1,22). Se ha demostrado que la curcumina posee diversas actividades farmacológicas que incluyen antioxidantes, antiinflamatorios, antimicrobianos, lo cual disminuye la aparición de MO (1,20). La curcumina tiene capacidad de regular la expresión de moléculas involucradas en la vía inflamatoria y la apoptosis. Por lo tanto, puede conducir a menor producción de citoquinas inflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina IL -1, IL-6 e IL-8.1. La curcumina también podría clasificarse como fármaco natural o como enjuague bucal, ya que también está disponible como Sinacurcumin, vía enjuague al 0,4%.

Estimulantes de las células de las mucosas

- **Láser de baja frecuencia:** Según las últimas investigaciones la terapia con láser de baja frecuencia o la fototerapia es un tratamiento prometedor en la prevención y el tratamiento de la MO (1). Dentro de las ventajas destacan los efectos analgésicos, antiinflamatorios y la reducción del edema, lo cual reduce el dolor (2). Estos efectos beneficiosos son causados por un aumento en el trofismo celular y la densidad microvascular dentro del tejido conectivo local, lo que acelera la cicatrización de heridas (3). La evidencia sugiere que la efectividad del láser varía mucho con respecto a la energía aplicada, la densidad de potencia utilizada, la longitud de onda, la radiación, el tiempo, los pulsos (2). El láser a baja frecuencia utilizado como tratamiento de la MO no produce ningún efecto térmico, ya que la potencia utilizada es menor y el área aplicable es mayor; por tanto, el calor se dispersa y produce un efecto bioestimulante dentro de las células, así como efectos analgésicos y antiinflamatorios (3). Brandao y cols. realizaron un análisis clínico retrospectivo de 152 pacientes con carcinoma de células escamosas avanzado tratados con

láser a baja frecuencia, demandar profiláctica como prevención de la mucositis oral. Estos autores encontraron que el láser a baja frecuencia usado de manera profiláctica no causa efecto sobre el cáncer primario, la recurrencia o aparición de nuevos tumores primarios, o las tasas de supervivencia del mismo (3,26).

- **Glutamina:** La glutamina es el aminoácido libre más abundante en el cuerpo. A su vez, puede ayudar a disminuir la lesión de la membrana mucosa inducida por la radiación al alterar la respuesta inflamatoria. En pacientes con cáncer la glutamina se ve disminuida, por lo tanto la administración oral de glutamina podría ser una forma de proporcionar nutrientes a los pacientes con la ingesta oral dificultada por la MO (8). Varios estudios recientes han investigado el papel de agentes naturales como la glutamina, las vitaminas, la miel, el gel de aloe vera y el zinc para el tratamiento de la OM en pacientes con cáncer. Los resultados de estos estudios mostraron un efecto positivo de los suplementos de zinc sobre la OM grave después de la radioterapia. Además, se hizo una recomendación contra el uso de glutamina intravenosa para el tratamiento de la mucositis en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia (10, 20-22).

Enjuagues bucales de acción mixta

- **Clorhidrato de Benzidamina:** La Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral recomiendan el uso de enjuague bucal de clorhidrato de bencidamina para prevenir la MO en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben dosis moderadas de radiación hasta 50 Gy sin quimioterapia concomitante (9, 15). El enjuague bucal de clorhidrato de bencidamina tiene un componente de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), con efectos antiinflamatorios locales, analgésicos y antibacterianos (15).
- **Aceite Nigella Sativa:** Se clasifica como agente natural o Barreras de las mucosas y agentes protectores. Es una planta de la región mediterránea de floración anual, también conocida como comino negro o semilla negra (4). Diversos investigadores han revisado minuciosamente este compuesto natural y sus componentes activos, especialmente la timoquinona, y han informado de que tienen muchas actividades terapéuticas que incluyen actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, analgésica, antihistamínica, antihipertensiva, antioxidante y anticancerígena, entre muchos otros (4).
- **N-Acetilcisteína:** Protege contra el daño de los radicales libres inducidos por la RT. Se ha demostrado que inhibe las respuestas inflamatorias y disminuye la viscosidad de la mucosa salival, actuando como agente mucolítico, aumentando la hidratación disminuyendo la xerostomía (5). En el estudio piloto de Sio y cols. se emplea la N-Acetilcisteína al 10% en forma de enjuague y se plantea la hipótesis de que puede reducir la absorción de líquidos y conducir a una mayor hidratación epitelial por parte de las glándulas salivales (5).
- **Fenitoína:** Es un medicamento anticonvulsivo, que cuando se aplica tópicamente sobre la piel y las lesiones de las mucosas promueve la cicatrización de heridas. La fenitoína promueve la cicatrización mediante una serie de mecanismos que incluyen la estimulación de los fibroblastos, la facilitación de la deposición de colágeno mediante la inhibición de la actividad de las enzimas colagenasa y la actividad antibacteriana. Además, al estabilizar las membranas neurales y reducir la respuesta inflamatoria contribuye al alivio tópico del dolor (12).
- **Melatonina:** La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona liberada por la glándula pineal, que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios y actividad antioxidante (18). Se propone la melatonina para mejorar la toxicidad inducida por quimioterapia en humanos. Ha demostrado una mejor supervivencia y una reducción de los efectos secundarios de la quimioterapia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y radioterapia (18).

Barreras de las mucosas y agentes protectores

- **Polaprezinc (Zinc L-Carnosina):** Es una molécula que contiene zinc (zinc L-carnosina) capaz de inhibir la inducción de TNF- α así como la señalización celular de TNF- α . Diversos estudios informan sobre la posibilidad de que inhiba el daño de la mucosa oral inducido por la radioquimioterapia sin reducir el efecto antitumoral de la terapia (11).
- **MuGard:** Es una fórmula patentada de hidrogel mucoadhesivo líquido viscoso. Actúa creando una barrera paliativa sobre la mucosa lesionada y mitigando los efectos secundarios de la MO (17).

como Elental[®], basada en aminoácidos, carbohidratos, vitaminas, minerales y un mínimo de grasa, sobre la incidencia de la MO (7,31).

- **Miel:** Hay diversos estudios que analizan la miel como agente protector de las mucosas, basándose en la evidencia de que la miel inhibe el crecimiento bacteriano y aplicada en la cavidad oral reduce los niveles de placa y disminuye la gravedad de la gingivitis, actuando a su vez como barrera (14). La composición de la miel es difícil de definir ya que no es un producto genérico, los ingredientes y sus cantidades relativas dependen de la flora de la zona geográfica de la que las abejas recolectan el polen (14,16).

Citoprotectores

- **Palifermina:** Hasta la fecha, la palifermina, un factor de crecimiento de queratinocitos, es el único fármaco para la prevención de la MO que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 2004. Suele ser un fármaco costoso, no fácil de usar y, por lo tanto, inasequible para la mayoría de los pacientes (1).
- **Ácido ascórbico/ Vitamina C:** La vitamina C es un nutriente soluble en agua con una amplia capacidad antioxidante, cicatrizante y de generar colágeno. Su uso durante la quimiorradiación está actualmente aún en estudio por la comunidad científica, encontrándose hasta el momento apenas estudios piloto. La cantidad diaria recomendada de ácido ascórbico es de 90 mg por día para hombres y 75 mg por día para mujeres, el límite superior se establece en 4 g por día (10).

Fármacos naturales

Es ampliamente conocido el estado de deficiencia de glutamina y desnutrición en los pacientes sometidos a quimiorradioterapia, por lo tanto no cabe descartar otras vías naturales que favorezcan éste estado.

- **Dieta Elemental:** Se han investigado los efectos de una dieta rica en aminoácidos denominada

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para responder a la pregunta PICO 12 se seleccionaron principalmente ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, quimioterapia o cirugía ablativa. La calidad de los artículos publicados fue variada, y aunque se identificaron un gran número de estudios experimentales, algunos se rechazaron debido a deficiencias en el diseño del estudio. Se incluyeron además revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Protocolo de cuidado oral

- En el Hospital Universitario de Nagasaki, se llevó a cabo un protocolo cuidado oral en pacientes sometidos a quimiorradiación en un estudio piloto. Éste mismo protocolo fue desarrollado por Kawashita y cols. en otro estudio con la finalidad de prevenir la osteoradionecrosis de la mandíbula y la MO grave. En dicho protocolo, los dientes infectados fueron extraídos de manera profiláctica antes de iniciar la radioterapia. Además, los pacientes usaron espaciadores durante la radioterapia para evitar la dispersión de la radiación. También tomaron clorhidrato de pilocarpina, junto con esteroides tópicos (dexametasona) y recibieron revisiones y cuidado bucal profesional al menos una vez a la semana. Los resultados en este estudio

mostraron que la limpieza e higiene bucales, junto con tratamiento tópico con dexametasona previno la mucositis oral grave causada por radioterapia sola, pero no la causada por quimiorradioterapia. Esto sugiere que la terapia con esteroides tópicos fuertes o muy fuertes puede prevenir la mucositis oral grave causada por la quimiorradioterapia (6). Se recomienda el tratamiento con fluoruro tópico y revisiones de rutina en los consultorios dentales después de la resolución de la mucositis oral, debido a xerostomía y las consecuencias de la misma (6,30).

Fármacos que disminuyen la toxicidad de las mucosas provocadas por la quimio/radioterapia

- **Curcumina (Nanomicelle):** En el estudio de Delavarian y cols. la dosis administrada de Curcumina en forma de nanomicelle fue de 80 mg/día (1,20). Patil y cols. informaron que el enjuague bucal con curcumina al 0,4% es seguro y eficaz para controlar los signos y síntomas de la MO (22). La Curcumina nanomicelle parece ser un agente eficaz en la prevención de la MO o en la reducción de su gravedad durante la radioterapia (1, 20-22).

Estimulantes de las células de las mucosas

- **Láser de baja frecuencia:** Según autores como Lins la terapia con láser no tiene un efecto curativo directo, pero parece favorecer la reparación tisular de la región lesionada a través de la bioestimulación celular (23). Por otro lado autores como Marín-Conde y cols. informan a través de un estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado, que la fotobiomodulación con láser a baja frecuencia reduce la incidencia y gravedad de la mucositis en pacientes tratados con radioterapia y/o quimioterapia (3). Aún y así, para estos mismos autores siguen siendo necesarios más estudios para determinar el mecanismo biológico a través del cual el láser mejora la cicatrización de heridas y reduce el dolor (3).
- **Glutamina:** A día de hoy, existen numerosos suplementos nutricionales con L-glutamina que se recetan a pacientes con cáncer debido

a la capacidad de estimular la síntesis de proteínas y de reducir la inflamación (7,31). En el estudio de Chattopadhyay y cols. se analizó el papel de la glutamina, administrada a nivel oral dos horas antes de la radioterapia, en la incidencia de la mucositis inducida por radiación con o sin quimioterapia por cáncer de cabeza y cuello. Se mostró que la glutamina oral retrasa el desarrollo de mucositis, al igual que el tiempo medio de aparición (8). Se muestra la eficacia de la glutamina en todos los aspectos de la MO; aparición, incidencia, duración y gravedad de la irradiación del cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, los resultados deben estar justificados por estudios futuros con muestras más grandes para poder recomendarlos como protocolo estándar (8).

Enjuagues bucales de acción mixta

- **Clorhidrato de Benzidamina:** Einstein y cols. en su estudio aleatorizado multicéntrico, demostraron que el uso de bencidamina en pacientes tratados con dosis moderadas de radiación disminuye la aparición de eritema y ulceración, así como el uso de analgésicos para aliviar el dolor (32). Se ha confirmado que el enjuague bucal de hidrocloreuro de bencidamina disminuye la gravedad de la mucositis oral en pacientes que reciben radioterapia menor a 50 Gy (15). Por otro lado, Rastogi y cols. a través de su estudio llevado a cabo en pacientes con dosis entre 50 Gy y 70 Gy, tratados con enjuagues de Bencidamina hidrocloreuro junto con enjuagues salinos experimentaron una disminución significativa en las tasas de MO (9). Parece estar confirmado el efecto positivo de la bencidamina en la disminución de la incidencia de MO en pacientes sometidos a radiación, sin embargo, en caso de quimioterapia son necesarias futuras investigaciones (9,27).
- **Aceite Nigella Sativa:** El estudio piloto de Hussain y cols. mostró que el enjuague bucal de aceite de Nigella sativa tiene una actividad antiinflamatoria potencial que puede ser beneficiosa para minimizar o prevenir la MO inducida por radiación o quimiorra-

diación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, siendo necesarias investigaciones futuras que corroboren este dato (4).

- **N-Acetilcisteína:** En el estudio piloto de Sio y cols. se muestran resultados prometedores de que la N- acetilcisteína puede beneficiar a los pacientes con toxicidad por mucositis relacionada con la RT, incluidas secreciones espesas y xerostomía (5). Son necesarios investigaciones futuras que confirmen dichos resultados. Cuando se ingiere de forma sistémica, la N-acetilcisteína puede provocar náuseas, vómitos, somnolencia, opresión en el pecho y broncoconstricción, por eso se debe emplear en forma de enjuague bucal (5).
- **Fenitoína:** En el estudio de Baharvand y cols. analizaron la influencia de la Fenitoína en la incidencia de la MO. El enjuague bucal de fenitoína (en concentración del 1%) produjo un alivio significativo del dolor y una mejora de la calidad de vida en pacientes con MO inducida por la terapia del cáncer, y aunque redujo la gravedad de la mucositis, no se consideró estadísticamente significativo (12).
- **Melatonina:** En el ensayo clínico llevado a cabo por Onseong y cols. pacientes sujetos a quimiorradiación simultánea fueron aleatorizados para recibir 20 mg de melatonina para hacer gárgaras antes de la radiación y cápsulas de melatonina de 20 mg tomadas todas las noches durante 7 semanas. Los resultados mostraron una menor incidencia de MO (18), sin embargo son necesarios más estudios con muestras más grandes, antecedentes demográficos más amplios, a ser posible multicéntricos que corroboren estos resultados.

Barreras de las mucosas y agentes protectores

- **Polaprezinc (Zinc L-Carnosina):** En el estudio llevado a cabo por Watanabe y cols. describen Polaprezinc como muy eficaz reduciendo la incidencia de MO, dolor, xerostomía y alteraciones del gusto sin reducir la respues-

ta tumoral a la radioquimioterapia. Además evitó la alteración de la ingesta oral y la reducción de la cantidad de alimentos, lo que indica una mejora de la calidad de vida. Es un medicamento de bajo costo sin efectos secundarios graves, sin embargo son necesarias futuras investigaciones (11).

- **MuGard:** En el ensayo multicéntrico, doble ciego llevado a cabo por Allison y cols. se demostró que MuGard causa una mitigación de los síntomas así como retraso en la progresión de la MO en pacientes con cáncer oral (17). Son necesarias futuras investigaciones tanto de éste medicamento como de similares.

Citoprotectores

- **Palifermina:** En el estudio de Henke y cols. se empleó una dosis de palifermina semanal de 120 µg / kg, la cual redujo la MO grave en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioquimioterapia, sin embargo, no observaron una disminución de la xerostomía (13). Estos resultados fueron similares a los de un ensayo paralelo con palifermina 180 µg/kg/ semana en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado que fueron tratados con radioquimioterapia (33). Se ha demostrado que la palifermina protege del daño de la mucosa causado por la quimioterapia o la radioquimioterapia de corta duración, sin embargo, nos resultados no son relevantes (1, 13,33).
- **Ácido ascórbico/ Vitamina C:** En el estudio piloto llevado a cabo por Chaitanya y cols. concluyeron que el uso de suplementos de vitamina C por vía oral, particularmente cuando se consume en concentraciones altas, es decir, 4 g / día, puede disminuir significativamente la intensidad de la mucositis en pacientes que padecen cánceres orofaríngeos y están bajo radioterapia y quimioterapia. No se informaron más efectos secundarios y el fármaco administrado resultó fácil y seguro de usar. Son necesarias futuras investigaciones que apoyen este dato para poder incluir el Ácido ascórbico en un protocolo estándar (10).

Fármacos naturales

Desde el punto de vista nutricional, la MO reduce la capacidad de ingerir alimentos y beber debido a la xerostomía, dolor y presencia de úlceras, lo cual deriva en desnutrición, deshidratación y afectación del estado general.

- **Dieta elemental:** Harada K y cols. en Japón llevaron a cabo primero un estudio retrospectivo (31) y luego prospectivo (7) donde analizaron los efectos de una dieta rica en aminoácidos a través de un suplemento alimenticio denominado Elental® en pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a quimiorradioterapia. Estos autores informan que Elental® podría ser un agente atractivo porque no es costoso, ni un factor de crecimiento como la palifermina y hasta el momento no se han reportado efectos secundarios (7,31). En ambos estudios concluyen que Elental® es beneficioso en el tratamiento de la MO, aunque son necesarias futuras investigaciones con mayor número de pacientes y que se llevan a cabo de manera ciega para garantizar la objetividad y validez de estos resultados (7).
- **Miel:** La miel aplicada tópicamente sobre la mucosa oral en pacientes sometidos a radioterapia actúa de manera eficaz como barrera a modo protector, limitando así la gravedad e incidencia de la MO según los resultados obtenidos en el ensayo llevado a cabo por Khanal y cols. (14). Esto es confirmado en el metaanálisis llevado a cabo por Cho HK y cols. en 2015 (16).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y los ensayos clínicos analizados han demostrado que de todas las medidas adoptadas para el tratamiento de la mucositis oral resultante del tratamiento oncológico, el enjuague bucal con bencidamina, el láser a baja frecuencia con o sin protocolo de cuidado oral y el enjuague bucal con morfina al 2% para el dolor

tienen efectos estadísticamente significativos, reduciendo la incidencia de MO en pacientes tratados de cáncer oral. Aunque el cuidado bucal es esencial para la mucositis oral inducida por quimiorradioterapia, por sí solo no puede prevenir la mucositis oral grave. Aun y así es coadyuvante a los tratamientos previos mencionados. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: A).**

La fotobiomodulación con láser a baja frecuencia reduce la incidencia y gravedad de la mucositis en pacientes tratados con radioterapia y/o quimioterapia. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: A).**

La aplicación de clorhidrato de bencidamina como enjuague, actúa como agente antiinflamatorio, reduciendo significativamente tanto el eritema como la ulceración. La bencidamina reduce significativamente la MO incluso en dosis > 50 Gy en pacientes con cáncer oral. Su función en pacientes que reciben quimioterapia concomitante debe evaluarse más a fondo. **(Nivel de evidencia: 1-. Grado de recomendación: B).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Son necesarios futuros estudios multicéntricos, mediante el uso de escalas estandarizadas, descripción de datos que especifiquen la desviación estándar y el grado de MO junto con la evaluación del dolor.

Numerosos tratamientos parecen ser beneficiosos disminuyendo la gravedad e incidencia de la MO, tratándose la mayoría de estudios piloto o en fase 2. Es necesaria más evidencia científica de alta calidad que apruebe y recomiende su efectividad.

Hoy en día sigue sin existir un protocolo estándar para disminuir la incidencia y gravedad de la mucositis oral, siendo necesarios futuros esfuerzos mediante estudios e investigaciones con el objetivo de lograrlo algún día.

PREGUNTA CLÍNICA 13: ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ JUSTIFICADO HACER TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS CRUENTOS DURANTE EL PERIODO DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO?

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) llevada a cabo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello causa diversos efectos adversos tanto inmediatos como tardíos (1). Entre ellos se encuentra la mucositis oral, xerostomía, leucocitopenia y osteoradionecrosis (ORN) (2). La ORN se define como un área de hueso irradiado desvitalizado expuesto que no puede sanar durante un período de 3 a 6 meses en ausencia de enfermedad neoplásica local (3). La ORN es una complicación tardía del hueso irradiado expuesto, siendo la mandíbula uno de los huesos donde más frecuentemente aparece. Aun y así la incidencia de ORN es considerada baja (2). Después de la extracción dental en pacientes irradiados se estima la incidencia de ORN alrededor del 2 al 18% (3). La ORN se reconoce como una de las complicaciones más graves de la radioterapia (3,4,5,7). La ORN también puede estar provocada por los medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer, como el caso de los bisfosfonatos. La ORN ocurre comúnmente después de la extracción de dientes mandibulares, y sus tasas de incidencia dependen de la duración de la medicación y la dosis de radiación, respectivamente (8,9).

El momento del tratamiento dental, incluido el tratamiento endodóncico previo a la radioterapia, el escalado posterior a la radioterapia o el legrado subgingival, y la cirugía oral o la exodoncia antes y después de la radioterapia, podrían relacionarse estrechamente con el desarrollo de ORN en pacientes con cáncer oral (6,10,11).

A continuación se dividen los principales tratamientos odontológicos cruentos llevados a cabo en pacientes oncológicos para su mejor análisis: (Tabla Pregunta 13 - Anexo Tabla de evidencias) (1-14).

Exodoncia

La evidencia científica confirma una incidencia considerablemente menor de ORN en aquellos pacientes con extracciones dentales llevadas a

cabo antes de la radioterapia en comparación con aquellos donde las extracciones se realizaron después de la radioterapia (2).

Implantes

En pacientes tratados por cáncer oral sigue siendo tema de discusión el momento de instalación de los implantes dentales, no encontrándose diferencia hasta ahora entre la colocación de los implantes antes o después de la radioterapia (1).

El protocolo a seguir por Korfage y cols. en pacientes sometidos a cirugía ablativa tumoral para la colocación de implantes dentales y radioterapia postoperatoria tuvo como inicio las 6 semanas posteriores a la cirugía. El tiempo de osteointegración antes de la conexión del pilar se incrementó a 9 meses después de la cirugía (1).

Tratamiento periodontal

La radiación causa hiperemia, inflamación, trombosis, citopenia, hipovascularización y fibrosis de los tejidos periodontales. Tales cambios aumentan el riesgo de enfermedad periodontal y alterar el proceso de curación, disminuyendo así la capacidad de reparación y remodelación del periodonto. Los pacientes que presentan enfermedad periodontal avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoradionecrosis. Algunos autores creen que la radiación ejerce un efecto directo sobre el periodonto, lo que lleva a la isquemia y, en consecuencia, a una disminución del sangrado en los tejidos inflamados (5).

Extrusión ortodóncica y alargamiento coronario

Ante la presencia de un diente residual se presentan tres opciones terapéuticas válidas: Exodoncia, tratamiento protésico y alargamiento coronario con tracción ortodóncica.

El alargamiento coronario y extrusión dental parece ser una opción de tratamiento más segura para pacientes con riesgo de padecer ORN tanto por radiación como por agentes químicos. En este caso es necesario el tratamiento endodóncico del diente a tratar previo a la extrusión (9).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para responder a la pregunta PICO 13 se seleccionaron 11 estudios que analizaban tratamientos odontológicos cruentos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, quimioterapia o cirugía ablativa. Se incluyeron una revisión sistemática con estudio clínico aleatorizado y revisiones sistemáticas (3), tres estudios clínicos de cohortes prospectivos (1,5,8), tres estudios clínicos de cohortes retrospectivos (2,6,7), dos series de casos (4,10) y un caso clínico (9).

En el estudio de cohortes de Yi-Fang Huang y *cols.* analizan 7394 pacientes con cáncer oral para analizar la prevalencia de ORN según los distintos tratamientos odontológicos (6). El momento de inicio del tratamiento tuvo un impacto importante en el desarrollo o no de la ORN.

- La endodoncia entre 2 semanas y un mes antes de la RT aumentó en un 5.83 la prevalencia de ORN.
- El raspado y alisado radicular entre los 3-6 meses posteriores a la radioterapia aumentó en un 2.2 la prevalencia de ORN.
- La exodoncia dos semanas antes o 1-3 meses posteriores de la radioterapia aumentó considerablemente el riesgo de ORN. Realizar una cirugía oral desde los 3 meses previos hasta 9 meses posteriores a la radioterapia aumentó el riesgo de ORN 1.85 veces. La cirugía oral con quimioterapia aumentó la prevalencia de ORN 2.55 veces (6).

Exodoncia

En el estudio multicéntrico retrospectivo de cohortes de Kojima concluyen que los dientes con foco apical que no pueden conservarse deben ser extraídos antes de la radioterapia para evitar el riesgo de ORN, no estando recomendada la extracción a posteriori. Mientras que el estado oral previo a la RT apenas influye en el desarrollo de ORN, juega un papel fundamental postradiación (2,11,13).

Por otro lado, en la revisión sistemática llevada a cabo por Nabil S. y *cols.* analizan la incidencia de ORN tras exodoncia postradiación. Después de seleccionar 19 artículos, concluyen que la incidencia de ORN por exodoncia postradiación es:

- 7% si la exodoncia postradiación es sin profilaxis.
- 4% si la exodoncia postradiación es con oxígeno hiperbárico profiláctico.
- 6% si la exodoncia postradiación es con antibiótico (3).

En el estudio de casos y controles de Wanifuchi y *cols.* analizaron pacientes afectados de ORN entre 2002 y 2014 y establecieron que el 21% estaban causadas por exodoncias. El momento de ocurrencia de ORN no dependió del intervalo de tiempo entre la extracción del diente y el final de la RT. El campo de irradiación está ciertamente relacionado con el sitio de ORN; por lo tanto, la extracción profiláctica del diente debe realizarse considerando el campo de radiación y la dosis propuestos (4).

Implantes

Schoen y *cols.* elaboraron una lista de ventajas de colocación de implantes durante la cirugía tumoral ablativa, entre las cuales se incluyen (1)

1. Evitar la cirugía de implantes en un área comprometida por radioterapia, reduciendo así el riesgo de complicaciones tardías, como el desarrollo de osteoradionecrosis (ORN).
2. La cicatrización inicial del implante (osteointegración) tendrá lugar antes de la irradiación.
3. El paciente puede beneficiarse del soporte de los implantes previo a la radioterapia y rehabilitar las funciones del habla y la deglución.
4. No necesidad de profilaxis adyuvante, como uso a largo plazo de antibióticos o la terapia con oxígeno hiperbárico.

Por otra parte, colocar implantes durante la cirugía ablativa también tiene una serie de riesgos:

1. Alteraciones graves en la situación anatómica y / o la relación intermaxilar como en caso de colocación incorrecta de los implantes debido a la cirugía ablativa.
2. Retraso de la terapia oncológica, incluida la radioterapia.
3. Complicaciones posteriores al tratamiento como recurrencia tumoral temprana (1).

En el estudio prospectivo llevado a cabo por Korfage y cols. se muestra un alto porcentaje de pacientes rehabilitados con sobredentadura en maxilar inferior con cinco años de seguimiento. Un año después de la colocación de las sobredentadura el 92% y después de cinco años el 83% de los pacientes mantenían de forma funcional la prótesis. La tasa de éxito fue más elevada en aquellos pacientes sometidos solo a cirugía ablativa en comparación a los pacientes sometidos a cirugía ablativa junto con radioterapia (1).

En el estudio de cohortes retrospectivo de Sandoval y cols. compararon dos grupos de pacientes, ambos con cáncer oral y sometidos a mandibulectomía sementaria junto a RT. A ambos grupos se les reconstruyó el defecto mandibular con un colgajo libre de peroné, con la diferencia de que un grupo se les colocó implantes inmediatos y al otro no. Éste estudio piloto concluyó que la incidencia de complicaciones fue similar. De este modo la presencia de implantes dentales no aumenta el riesgo de complicaciones después de la cirugía o durante el tratamiento con radiación. Los implantes no alteran la dosisimetría de radiación. Según esta experiencia inicial, no existen contraindicaciones claras para ofrecer la reconstrucción inmediata de implantes dentales en el entorno oncológico (7).

El estudio de Sammartino y cols. mostró una tasa de éxito ligeramente más favorable para los implantes mandibulares (98,4%) en comparación con implantes maxilares (57,1%) y una tasa de éxito claramente mejor para una dosis de radiación menor de dosis de 50 Gy. En la literatura, un nivel de irradiación superior a 60 Gy se considera la principal causa de fracaso en el campo de la implantología (8).

Aún no se ha definido un período de tiempo ideal en cuanto al momento de colocación de los implantes. Algunos autores aceptan un período de 6 meses, mientras que otros recomiendan un período entre 13 y 24 meses desde la RT. La tasa de fracaso disminuye con un período de 24 meses o más. Parece que menos tiempo no puede garantizar la calidad ósea y la vascularización, comprometiendo la osteointegración (8,12,14).

Tratamiento periodontal

La evidencia científica periodontal hasta la fecha respalda solo el tratamiento periodontal conservador para el paciente con cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia. Diversos autores recomiendan el tratamiento periodontal conservador de los pacientes que recibieron radioterapia, el cual incluía raspado y alisado radicular, legrado, terapia con tetraciclina a largo plazo e instrucciones de higiene oral (5,10). En cuanto al tratamiento periodontal quirúrgico hay poca evidencia hasta el momento. La comunidad científica recomienda que no se lleve a cabo ninguna terapia periodontal quirúrgica combinada con dosis altas de radiación.

En una serie de casos llevada a cabo por Epstein y cols. estudiaron siete pacientes en los que se realizaron procedimientos quirúrgicos periodontales radioterápicos para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, sin el uso de medidas preventivas o profilácticas antes, durante o después de la cirugía, con dosis alta de radiación, donde el uso de oxígeno hiperbárico solo fue empleado en caso de aparición de complicaciones. En este artículo aclararon que aunque el tratamiento periodontal no quirúrgico debe seguir siendo la primera elección en este tipo de casos, no hubo complicaciones atribuibles a la cirugía periodontal. Es necesaria una evaluación cuidadosa de la radioterapia previa, los campos empleados, la dosis, el fraccionamiento y la fuente de radiación (10).

Extrusión ortodóncica y alargamiento coronario

La medicación con bisfosfonatos puede aumentar el riesgo de complicaciones con el movimiento dental ortodóncico lateral normal, que implica la remodelación ósea por osteoblastos y osteoclastos, haciendo el movimiento en un 40% menos efectivo. En el caso clínico de Morita y cols. emplearon de manera exitosa movimientos verticales en un diente residual.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Exodoncia

La extracción en el maxilar inferior dentro del campo de radiación en pacientes con una dosis

de radiación superior a 60 Gy representa mayor riesgo de desarrollar ORN. Si se lleva a cabo la exodoncia postradiación se deben tomar intraoperatoriamente una serie de medidas profilácticas tales como alveoloplastia, cierre primario y traumatismo perióstico limitado durante la exodoncia. A su vez se debe limitar el número de dientes a extraer en una sesión y usar anestesia local baja en adrenalina. **(Justificación: SI (CON PROFILÁXIS, teniendo en cuenta dosis de radiación y campo irradiado). Nivel de evidencia: 2++ . Grado de recomendación: B).**

Implantes

Los pacientes tratados con dosis inferiores a 50 Gy tienen un riesgo de pérdida de implante absolutamente similar al de los pacientes no irradiados. Por lo tanto, una exposición de 50 a 65 Gy no debe considerarse como un límite para el tratamiento con implantes. **(Justificación: SI (teniendo en cuenta dosis de radiación y campo irradiado). Nivel de evidencia: 2+ . Grado de recomendación: B).**

Cirugía periodontal

Los informes de serie de casos indican que la cirugía periodontal se puede realizar en pacientes después de la radioterapia, aunque son necesarias futuras investigaciones en éste ámbito. **(Nivel de evidencia: 2-. Grado de recomendación: B).**

Extrusión ortodóncica y alargamiento coronario

La medicación con bisfosfonatos puede afectar a los movimientos ortodóncicos, afectando a la actividad osteoblástica y sobre todo osteoclásticas. Aun y así, una extrusión en un paciente irradiado y medicado con bisfosfonatos es posible, evitando una extracción y un mayor riesgo de osteoradionecrosis. **(Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Son necesarias más revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohortes prospectivos sobre la incidencia de ORN posterior a la exodoncia, ya que la incidencia exacta a día de hoy es desconocida.

Se ha encontrado poca literatura que estudie el factor tiempo en cuanto a momento de actuación de la RT para así poder establecer una pauta de tratamiento protocolizada en el momento con menor riesgo de ORN.

Además se debería seguir investigando de manera individual determinados tratamientos quirúrgicos, como en el caso de la cirugía periodontal o distracción ósea en pacientes irradiados, ya que hay poca evidencia de calidad hasta el momento.

PREGUNTA CLÍNICA 14 ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA APARICIÓN DE CARIES Y DE LESIONES PERIODONTALES EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello es la sexta forma de cáncer maligno en todo el mundo. El consumo de alcohol y tabaco, una deficiencia de micronutrientes en la dieta, la radiación solar y la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) son algunos de los factores de riesgos más importantes para desarrollarlo (1).

En líneas generales, el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello suele ser algo complejo y que abarca diversas complicaciones que pueden aparecer a corto o largo plazo, entre las que se incluyen: mucositis, disfagia, disgeusia, pérdida de peso, malnutrición, hiposalivación, aumento del riesgo de padecer caries dental, aumento del riesgo de que progrese la enfermedad periodontal, hipersensibilidad dental, infecciones, atrofia de la mucosa, trismus, dolor neuropático y osteoradionecrosis de los maxilares (1).

Este tipo de cáncer es generalmente tratado mediante la radioterapia (RT), la cual se trata de una técnica que utiliza la radiación ionizante para dañar de forma semi-selectiva el material genético de las células malignas que sean vulnerables. Este procedimiento lo realiza mediante la producción de radicales libres que

llevan a la muerte celular. Por desgracia, este tratamiento también es capaz de llegar a dañar células sanas de nuestro organismo, esto lo hace mediante el mismo procedimiento anteriormente descrito, siendo las células con una rápida división las más propensas a sufrir este daño (2).

La cavidad oral es una zona especialmente susceptible a sufrir los efectos adversos de la radiación, ya que las células de la mucosa oral se encuentran en constante cambio, presenta una microflora muy variada y, además, se trata de una zona del organismo donde se produce un traumatismo continuado de las mucosas únicamente durante la función normal (1).

Las dosis óptimas empleadas en el tratamiento varían en función al tipo, la localización y el estadio de la enfermedad. De esta forma, los tumores más radiosensibles como los linfomas requieren una dosis menor, mientras que los carcinomas al ser mucho menos radiosensibles, requieren de dosis más elevadas. Esta variación es la causante de que en muchas ocasiones se lleguen a afectar las glándulas salivales durante el tratamiento de cánceres de la región de cabeza y cuello. La hiposalivación postratamiento es la causa principal de numerosas afecciones como la sensación de boca seca o xerostomía (1).

Conociendo esta situación, es imprescindible que exista una colaboración entre profesionales, ya que una boca seca puede hacer especialmente complicado mantener los dientes libres de caries. Esta situación unida a una posible dieta cariogénica, suelen ser los causantes de las caries por radiación (1).

Además, ha sido demostrado cómo el tratamiento mediante radiación da lugar a una reducción del suministro sanguíneo de los tejidos irradiados, algo que se hace evidente durante el tratamiento. Se ve incluso disminuido el potencial redox, lo que hace que la cicatrización y la inmunidad local se vean mermodos. Esta situación puede llegar a propiciar la proliferación de bacterias anaerobias, grupo dentro del cual se encuentran muchas de las bacterias asociadas a la caries y la enfermedad periodontal (3).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Tras realizar la búsqueda sistemática basada en la pregunta PICO que aparece reflejada al inicio de este texto, nos encontramos con un total de 24 publicaciones científicas que versan sobre el tratamiento odontológico durante el tratamiento oncológico en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello (Tabla Pregunta 14 - Anexo Tabla de evidencias) (1-9). Una vez analizamos todos ellos, la selección se vio reducida a 9 artículos, que son los que fundamentan este apartado. Estos nueve artículos elegidos fueron publicados entre el período de 2008 y 2019, estando compuestos por cuatro estudios clínicos aleatorizados, una revisión sistemática, un ensayo clínico, un estudio retrospectivo observacional y dos estudios de casos y controles.

De entre todos ellos, el primero en ser publicado fue el estudio de Sennhenn-Kirchner *et al.* (4), quienes en 2008 publicaron un ensayo clínico llevado a cabo en dos grupos de pacientes examinados en 1993 y 2005 respectivamente. Todos estos pacientes habían sido diagnosticados de algún tipo de cáncer de cabeza y cuello, teniendo la necesidad de recibir radioterapia en el área. La situación oral de todos ellos fue evaluada antes, durante y después de acabar el tratamiento oncológico, que, en el caso de los pacientes del grupo de 1993, esta había transcurrido entre 1984 y 1993; mientras en los del grupo de 2005, esta tuvo lugar entre 1998 y 2005.

En total participaron en el estudio 73 pacientes, 37 del grupo de 1993 y 36 del de 2005, todos ellos pacientes del Departamento de Otorrinolaringología y del de Radioterapia de la Universidad de Goettingen. A todos los pacientes se les rellenó la anamnesis en su historial odontológico, además de rellenar un cuestionario sobre su salud oral. Seguidamente, todos ellos fueron evaluados por un mismo profesional (uno distinto en cada uno de los grupos).

Se les realizó una exploración concienzuda tanto a nivel intra como extraoral, teniendo en cuenta entre otros datos clínicos el estado de la articulación temporomandibular, así como el periodontal. De este modo, se fueron anotando los trata-

mientos que cada paciente necesitaba en los tres momentos en que fue evaluado por el odontólogo. Con todos los datos obtenidos, los investigadores pudieron concluir que una relación entre profesionales odontológicos y oncológicos es esencial para el buen estado del paciente, siendo especialmente imprescindible esta cooperación una vez terminada la radioterapia (4).

Al año siguiente, en 2009, Meca *y cols.* (5) publicaron un ensayo clínico aleatorizado en el que se pretendía evaluar la influencia del gluconato de clorhexidina, el fluoruro de sodio y el yoduro de sodio en la concentración de *s. mutans* hallada en la saliva de pacientes irradiados. Para el desarrollo de este estudio longitudinal se establecieron cuatro grupos de estudio, cada uno de los cuales estaba compuesto por 15 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer oral. Tres de los grupos del estudio recibieron una revisión odontológica previa al comienzo del tratamiento oncológico, además, a estos 45 pacientes se les explicaron directrices de control de higiene oral. Estas instrucciones fueron revisadas diariamente durante la RT por profesionales y una vez concluida la terapia con revisiones periódicas (a los 30, 60, 90 días y 6 meses). Cada uno de estos tres grupos recibió un tratamiento coadyuvante complementario (gluconato de clorhexidina al 0,12 %, solución acuosa de fluoruro de sodio al 0,5% y yoduro de sodio al 2% en peróxido de hidrógeno). El cuarto grupo de estudio, al contrario que los anteriores, no recibió ningún tipo de tratamiento odontológico preventivo (que en el resto de pacientes incluyó desde extracciones a restauraciones), aunque sí que se les dieron instrucciones de higiene oral, sólo fueron durante la duración del tratamiento oncológico. A todos estos pacientes se les recomendó asistir a su odontólogo, pero ninguno de ellos lo hizo. Al concluir el estudio, los autores concluyeron que la clorhexidina resultó ser el colutorio que más consiguió disminuir la concentración de las bacterias cariogénicas. Los resultados obtenidos en el estudio evidencian la importancia de mantener un correcto control odontológico no sólo previo al comienzo de la radioterapia, sino durante la misma e incluso al finalizarla (5).

En el año 2013, Bueno *y cols.* (6) publicaron un estudio de casos y controles cuyo objetivo principal era evaluar los cambios periodontales que aparecían después del tratamiento periodontal y su control en pacientes con tumores malignos localizados en el tracto aerodigestivo superior sometidos a radioterapia con/sin quimioterapia coadyuvante. Para ello, un total de 28 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, fueron evaluados periodontalmente. Para ello se utilizó una sonda periodontal milimetrada, que permitió recoger datos sobre el índice de placa, el índice de sangrado al sondaje, la profundidad de sondaje y el nivel de adhesión. Una vez recogidos todos los datos periodontales necesarios por un mismo clínico, los pacientes se separaron según su diagnóstico (periodontalmente sanos o no). De este modo, a los pacientes sanos únicamente se le dieron instrucciones para mantener la higiene oral durante el tratamiento oncológico aún por comenzar, mientras que a los pacientes con periodontitis se les realizó el tratamiento periodontal correspondiente (raspado y alisado radicular), junto con las exodoncias que fueran necesarias en cada caso e instrucciones de higiene oral. Una vez realizados los tratamientos odontológicos precisos, se procedió a comenzar el tratamiento de radioterapia, que duró de media entre cinco y siete semanas. Muchos de estos pacientes recibieron además quimioterapia coadyuvante y a todos ellos se los revisó a los 10 y 180 días. Finalmente, con los datos obtenidos, los investigadores pudieron concluir que el tratamiento periodontal resultó un tratamiento eficaz, el cual llegó a reducir el índice de placa y mejoró el estado periodontal en general (reduciendo profundidad de sondaje y manteniendo el nivel de adhesión) (6).

En el mismo año, Dholam *y cols.* (7) publicaron un ensayo clínico aleatorizado donde se buscaba evaluar la efectividad de aplicar barniz de flúor durante 3 meses en pacientes radiados con caries y sensibilidad dental, además de evaluar el cumplimiento de su aplicación. En el estudio participaron 190 pacientes diagnosticados de cáncer a los que se les realizó una profilaxis previa al comienzo de la radioterapia. A todos ellos se les fue

revisando cada tres meses, estableciendo un seguimiento de un total de 15 meses de duración. Al analizar los datos obtenidos pudieron concluir que la aplicación del barniz de flúor había resultado efectiva en estos pacientes, reduciendo la caries por radiación y la sensibilidad dental (7).

En el 2015 Gupta y *col.* (2) publicaron una revisión sistemática basada en 57 artículos, donde perseguían revisar los mecanismos involucrados en el desarrollo de la caries por radiación, así como su prevención y manejo. Tras analizar toda la información llegaron a la conclusión de que la principal causa de este tipo de caries es la hiposalivación, la cual puede ser prevenida evitando la radiación en la zona de las glándulas salivales. Estos autores también recalcaron la importancia de las revisiones odontológicas antes, durante y después de la RT para así reducir la incidencia de caries y mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello. Ellos hacen referencia a la importancia de una buena motivación del paciente, así como la aplicación de flúor (coincidiendo con Dholam y *col.*) y simuladores del flujo salival (2).

El grupo de Sim y *col.* (8) desarrollaron dos estudios a doble ciego placebo-control aleatorizados en 2015 y 2019. En el primero de ellos buscaban determinar el efecto de la aplicación de CPP-ACP en la progresión de la caries en pacientes irradiados con carcinoma nasofaríngeo. Este producto está compuesto por fosfopéptido de caseína procedente de la leche bovina y fosfato cálcico amorfo, que actúan como un vehículo para localizar y estabilizar el calcio disponible (8). En este estudio se establecieron dos grupos: placebo (recibió una crema sin CPP-ACP) y experimental (recibió una crema de CPP-ACP al 10%). Esta aplicación fue revisada antes, durante y después del tratamiento con RT o RT combinada con quimioterapia. Tras un período de seguimiento de hasta tres meses después de finalizar el tratamiento oncológico, concluyeron que no se habían obtenido resultados estadísticamente significativos entre los dos grupos experimentales 2015 (8).

En el estudio publicado cuatro años más tarde, pretendían comparar el efecto de la misma concentración de la crema (CPP-ACP al 10 %), pero

esta vez en combinación con un gel de SnF₂ al 0,4 % y un dentífrico con NaF al 0,32 % (grupo experimental) comparado con un grupo placebo sin CPP-ACP con el que pretendían comparar la progresión de caries coronales en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello que iban a ser tratados con radioterapia. A todos los pacientes se les realizó previamente una revisión odontológica donde se llevaron a cabo los tratamientos necesarios junto a una tartrectomía. Ambos grupos fueron revisados durante todo el tratamiento con radioterapia, y hasta 12 semanas desde finalizarlo. Finalmente pudieron concluir que la combinación de estos productos ofrecía una progresión menor de las caries coronales en el grupo experimental (9).

En 2017, otro grupo (1) investigador compuesto por Frydrych y *col.* llevaron a cabo un estudio retrospectivo observacional que pretendía comprobar si los pacientes previamente diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello que habían sido seleccionados para el estudio cumplían con protocolos anticaries que los profesionales explicaron a los pacientes participantes en el estudio. A todos estos pacientes se les realizó una revisión odontológica antes de comenzar con el tratamiento oncológico. En esta visita se llevaron a cabo todos los tratamientos que el paciente requiriera (tartrectomía, extracciones, etc) además de instruirlos en un protocolo que incluía revisiones dentales periódicas, consumo de una dieta no cariogénica, enseñanza de higiene oral y la aplicación de flúor tópico diaria. En este estudio únicamente se estableció un grupo o población diana, los cuales recibieron diversos tipos de tratamiento oncológico. Los investigadores pudieron sacar diversas conclusiones, entre las que se encuentra la relación entre la aparición de caries después del tratamiento con un pobre compromiso del protocolo. También se vio demostrado que la presencia de caries en la cita base (previa al tratamiento oncológico) estaba relacionado con un cumplimiento menor del protocolo anticaries establecido (1).

Por último, Gaetti-Jardim y *col.* (3) publicaron en 2018 un estudio de casos y controles con 28 participantes en cada grupo, con la pretensión de evaluar cuál era el efecto de la radioterapia

en la prevalencia de microorganismos orales en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello. Para ello, todos los pacientes seleccionados recibieron una revisión previa a la RT que consistía en enseñanza de higiene oral y cuidados dentales preventivos (aplicar dos veces al día dentífrico con flúor junto a colutorio de 0,05% NaF). Entre las conclusiones a las que llegaron los investigadores, pudieron comprobar que la radioterapia puede inducir cambios a nivel microbiológico en la flora oral, viéndose afectada principalmente la flora supragingival. También comprobaron cómo los microorganismos del género *Candida* y de la familia *Enterobacteriaceae* se vieron aumentados en aquellos casos donde la higiene oral había sido pobre, hubo consumo de tabaco y/o casos de mucositis severa (3).

Aunque todos los estudios seleccionados utilizan metodologías diferentes para analizar la influencia del tratamiento oncológico en el desarrollo de patologías que afecten a nivel oral, todos ellos coinciden en la importancia de colaboración entre profesionales de distinta índole que insten a los pacientes a acudir a sus revisiones odontológicas antes, durante y una vez concluido el tratamiento oncológico. Además, se ha comprobado cómo algunos microorganismos patógenos de la cavidad oral aumentan su concentración durante el tratamiento, con el consiguiente aumento de padecer estas patologías. Sin embargo, aún no existe consenso sobre qué sustancias son las mejores para aplicar en estos pacientes, como hemos visto, muchos son los que recomiendan el flúor en distintas presentaciones y combinación, pero hay otros como en el estudio de Meca (5), donde se recomienda el uso de clorhexidina. Esto nos hace darnos cuenta de que aún serán necesarios nuevos artículos que arrojen información más concreta al respecto.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Una vez pudieron ser analizados el total de los artículos seleccionados para responder la pregunta del presente apartado, se ha podido corroborar la relación existente entre los cánceres de cabeza y cuello con el desarrollo de algunas patologías que afectan a la cavidad oral.

Como ya era sabido por la comunidad científica, la caries y la enfermedad periodontal se han visto asociadas a esta patología, ya que se ha comprobado que pacientes diagnosticados con alguno de los tipos de cánceres de cabeza y cuello han sido más propensos en desarrollar alguna de las dos (lesiones cariosas y periodontales).

Desde el campo de la Odontología, se pueden llevar a cabo ciertas acciones que lleguen a disminuir o al menos limitar la aparición de estas afecciones. Se ha comprobado que estos pacientes no sólo son más propensos a padecer caries y enfermedad periodontal, sino que además suelen tener tendencia a padecer otras limitaciones clínicas como pueden ser la xerostomía, mucositis o infecciones fúngicas como la candidiasis.

Cada vez es más frecuente que exista comunicación estrecha entre los distintos especialistas que tratan a los pacientes, de tal manera que el oncólogo o cirujano suele derivar al paciente a que se realice una revisión odontológica completa previa al inicio del tratamiento oncológico. A pesar de ello, muchas de estas revisiones y controles sólo se llevan a cabo de manera preventiva, antes de dar comienzo al tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

Diversos autores han demostrado que de entre todos los tratamientos oncológicos, la radioterapia parece ser la que más afecta a nivel de la cavidad oral. Una radiación directa sobre las glándulas salivales puede hacer que el paciente desarrolle hiposalivación, con la consiguiente xerostomía y una alta propensión a la caries por radiación. Esto hace que cada vez haya un mayor número de autores que recomienden un control exhaustivo de estos pacientes durante el tratamiento oncológico, ya sea radioterapéutico o no.

Es importante que tanto los profesionales como los pacientes comprendan que durante todo el proceso que engloba el tratamiento del cáncer han de estar controlados odontológicamente para, de este modo, poder llegar a ser capaces de prevenir algunas de estas compli-

caciones. En el peor de los casos, todas estas complicaciones no llegarán a poder prevenirse, pudiendo al menos tratar las caries y la enfermedad periodontal cuando estas aún no se ven muy avanzadas.

Para ello, los autores recomiendan revisiones periódicas de estos pacientes antes, durante y después del tratamiento. Durante estas citas se deben realizar radiografías que ayuden a diagnosticar la enfermedad de manera incipiente, así como exploraciones clínicas y aplicación de flúor tópico. Se han propuesto diversos formatos de aplicación de flúor, entre los que se encuentran combinados con otras sustancias como la clorhexidina, además de tipo barniz entre otros. Los investigadores han evaluado el número de bacterias patógenas presentes en la cavidad oral durante toda la duración del seguimiento para, de este modo, poder ser capaces de discernir entre cuál de los formatos y presentaciones son las más adecuadas en cada momento. **(Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

A día de hoy podemos confirmar que cada vez existe una mayor disponibilidad de literatura que verse sobre la necesidad o no de tratamientos odontológicos recibido por pacientes en tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. La mayor predisposición de estos pacientes a padecer caries o enfermedad periodontal entre otras lesiones clínicas ha hecho a los investigadores interesarse y ahondar cada vez más en esta situación. Sin embargo, a pesar de que contamos con diversos estudios clínicos, e incluso ensayos clínicos aleatorizados en los que se basa esta pregunta clínica, es cierto que aún carecemos de investigaciones con estructura de revisión sistemática o metaanálisis bien desarrollado. Es por eso, que en investigaciones futuras sería recomendable llevar a cabo este tipo de estudios, los cuales tienen la mayor repercusión en cuanto a nivel de evidencia científica.

PREGUNTA CLÍNICA 15.- ¿QUÉ DATOS SON NECESARIOS EN UN INFORME DE ALTA ONCOLÓGICO PARA ASEGURAR UN BUEN TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DENTAL?

INTRODUCCIÓN

Se disponen de diferentes tratamientos para el abordaje del cáncer oral. En general, los pacientes que padecen este tipo de patologías son tratados mediante el uso de radioterapia y/o cirugía, y más raramente, con quimioterapia. La evidencia seleccionada se describe en la Tabla Pregunta 15 - Anexo Tabla de evidencias (1-12)".

La radioterapia tiene como objetivo (teórico) terapéutico la destrucción de las células neoplásicas sin dañar a las células normales, algo que en la práctica clínica real no se consigue y, por lo tanto, los tejidos normales que se encuentran dentro del campo de radiación suelen presentar efectos indeseables. Dado que la radioterapia actúa interfiriendo en los mecanismos de reproducción y/o mantenimiento celular, los tejidos que presentan una mayor tasa de recambio celular serán los que sufran mayormente estos efectos perjudiciales. Los efectos secundarios no deseados relacionados con esta modalidad de tratamiento pueden presentarse de forma aguda como son la mucositis oral, disgeusia, xerostomía, trismo, infecciones oportunistas, etc. o bien de forma crónica o a largo plazo como las caries por radiación o la osteoradionecrosis (1, 2, 3, 6, 8-10, 12).

Antes del comienzo del tratamiento es necesario realizar una evaluación prerradioterapia donde en la mayoría de las ocasiones los dientes que presentan un pronóstico dudoso o cuestionable son extraídos para evitar complicaciones futuras, sobre todo, en cuanto a la aparición de osteoradionecrosis (1, 11). Esta actitud terapéutica deja a muchos pacientes sin piezas dentales con sus correspondientes problemas masticatorios, fonéticos o digestivos que deberán de ser reemplazados posteriormente.

Con la quimioterapia ocurre algo similar, puesto que el efecto de los agentes antitumorales utilizados también destruirá o retrasará la división de todas las células incluyendo la de los tejidos

normales que presenten una alta tasa de recambio celular.

El seguimiento de los pacientes después de un tratamiento de cáncer oral requiere siempre de un enfoque multidisciplinar que suponga una mejora no solo en la detección de recurrencias o de otros tumores, si no, en detectar cualquier efecto indeseable para un mejor manejo de estos; orientar en cuanto a la rehabilitación; manejo del dolor y mejora de la condición dental entre otros (2, 5, 8, 10, 11).

Es indispensable además trabajar con un adecuado plan de atención de supervivencia que asesore y apoye a los pacientes y oriente a los profesionales que trabajan en el seguimiento de estos (3-9).

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Para responder a la pregunta PICO 15 ¿qué datos son necesarios en un informe de alta oncológico para asegurar un buen tratamiento postoperatorio dental?. Se seleccionaron un total de 48 artículos para leer a texto completo de los 82 artículos resultantes de la búsqueda primaria. De los 48 artículos, finalmente se utilizaron 12 para responder.

Entre los 12 artículos se encuentran cuatro revisiones sistemáticas de la literatura (una de ellas también incluye entrevistas y otra una evaluación de encuestas), un estudio transversal sobre cuestionarios, un estudio de cohorte retrospectivo, cinco estudios sobre evaluación de encuestas siendo uno de ellos también una revisión sistemática y dos guías clínicas.

El avance y desarrollo de nuevas técnicas de abordaje en el tratamiento del cáncer oral tales como la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, el trasplante de células hematopoyéticas y la oncología médica han permitido que la tasa de supervivencia de pacientes aumente. Sin embargo, a medida que aumenta el número de supervivientes se observa cada vez más la necesidad de un manejo de las complicaciones orales para garantizar la salud bucal y un bienestar óptimo de los pacientes (12).

El cuidado dental escaso o ausente se relaciona con una mayor incidencia de cáncer oral y un peor estadio en el momento del diagnóstico, en comparación con pacientes que acuden a consultas dentales al menos una vez al año. Además, el riesgo de padecer complicaciones aumenta con la extensión de las enfermedades orales o dentales, comorbilidades e higiene bucal (10).

Por todo ello, el oncólogo debe reconocer la importancia del cuidado dental previo, durante y post tratamiento. Oncólogos y dentistas deben colaborar no solo para mejorar la atención de los pacientes, ya que el seguimiento deberá de ser riguroso, multidisciplinar y coordinado, sino que además deberán de mantenerse en continua comunicación para ampliar el conocimiento acerca de opciones preventivas y terapéuticas (8, 10-12).

Con frecuencia, los pacientes diagnosticados de cáncer oral suelen tener una higiene y cuidado oral deficientes. Según el estudio de PA BC LD y cols. (11), alrededor del 58 al 97% de los pacientes en el momento de su diagnóstico presentan algún tipo de atención dental, y a pesar de que el 94% de los pacientes acudieron a una consulta dental antes de su tratamiento de radioterapia solo el 53% acudieron a la consulta dental después de la radiación.

Esto es sumamente preocupante ya que como se indica en la literatura, los pacientes que han recibido un tratamiento de cirugía oral, radioterapia y/o quimioterapia deben de tener un seguimiento y una rehabilitación dental de por vida (11), que además se deberá de individualizar según las condiciones del mismo (10). Algunos autores recomiendan revisiones y profilaxis al menos una vez al año (2) y otros cada 6 meses (3, 10) aunque en ocasiones puede estar indicado cada 2-3 meses (10).

En cualquier caso, el cuidado de la cavidad oral juega un papel crucial en el enfoque multidisciplinar del paciente superviviente de cáncer.

Para asegurar un correcto tratamiento dental después del tratamiento del cáncer es ideal contar con un Plan de Atención de Supervivencia

que no solo incluya información de utilidad para el paciente, en los cuales tiene un impacto muy positivo (4), si no, para todos los proveedores de atención primaria donde se deben de incluir a los odontólogos.

El tipo de tratamiento que ha recibido el paciente es crucial para conocer el tipo de complicaciones que puede presentar consecuencia de estos, así como, el tipo de tratamiento dental que puede recibir, sobre todo, en el caso de la osteoradionecrosis donde por ejemplo es fundamental conocer la dosis total de radiación recibida para determinar la probabilidad de presentación de la complicación.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

El Plan de Atención de Supervivencia deberá incluir diagnóstico del cáncer primario, estadio TNM y tratamiento. En cuanto al tratamiento, debe incluir:

1. Quirúrgico: tipo de abordaje quirúrgico (convencional, cirugía robótica, microcirugía láser transoral) y tipo de cirugía reconstructiva (en caso de que se haya realizado).

2. Terapia de quimiorradiación:

- Tipo de fraccionamiento de la radioterapia: fraccionamiento alterado, hiperfraccionamiento o normofraccionamiento. De este modo se puede conocer la probabilidad de toxicidades agudas o tardías.

- Dosis de radiación: **cantidad de radiación** que ha recibido el paciente, así como, **duración del tratamiento, tiempo transcurrido desde que se finalizó el tratamiento, si se ha combinado o no con quimioterapia y zona de radiación.**

- Radioterapia de refuerzo concomitante
- Radioterapia de intensidad modulada

- Otros: terapia de arco volumétrico modulado, radioterapia estereotáctica, radioterapia corporal estereotáctica hipofraccionada.

3. Terapia trasplante de células hematopoyéticas

4. Oncología médica: tratamiento y manejo de los síntomas de las complicaciones orales agudas o crónicas.

El Plan de Atención de Supervivencia deberá además incluir información sobre pautas de detección de recurrencias o de otros tumores, secuelas y tipo de atención de seguimiento. **(Nivel de evidencia 3, Grado de Recomendación D)**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Unas de las principales limitaciones de los estudios incluidos eran que no se ha investigado acerca de las razones que hacen que la asistencia al dentista no sea regular y si esta merma podría influir en un deficiente informe de alta en relación al dentista.

Por lo que, se podrían plantear estudios enfocados a las posibles barreras que existen en esta falta de asistencia de cuidado dental por parte de los pacientes diagnosticados de cáncer oral.

PREGUNTA CLÍNICA 16.- ¿QUÉ PLAZOS POSTRATAMIENTO ONCOLÓGICOS SON LOS ADECUADOS PARA REALIZAR DISTINTAS ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS?

INTRODUCCIÓN

La prevención de la osteoradionecrosis (ORN), definida como un área de hueso irradiado desvitalizado y expuesto durante un periodo de tiempo entre 3 y 6 meses en ausencia de neoplasia (1), es un objetivo principal en el tratamiento del paciente oncológico tratado con radioterapia (RT) de cabeza y cuello. La dosis, modulación de la irradiación y el momento en que se practican las extracciones dentales respecto al tratamiento con RT, pueden ser medidas esenciales para prevenir su aparición. La ORN puede ocurrir espontáneamente, incluso en pacientes edén-

tulos (2) o verse favorecida por la enfermedad periodontal, una lesión periapical, por un traumatismo inducido por la prótesis, tras diferentes tipos de cirugía bucal o por una extracción dental (3), todos ellos considerados tratamientos necesarios para mantener la salud bucal, o para rehabilitar funcionalmente al paciente que ha seguido un tratamiento oncológico de cabeza y cuello. (Para responder a esta pregunta se seleccionó la evidencia descrita en la Tabla Pregunta 16 - Anexo Tabla de evidencias) (1-24)”

Los cambios en los protocolos del tratamiento oncológico hacen necesario reevaluar las indicaciones de los diferentes tratamientos dentales en el contexto de un paciente que ha sido irradiado en cabeza y cuello y reconsiderar dichas indicaciones y el nivel de riesgo de cada uno de ellos.

A fin de ofrecer la información a los profesionales y pacientes, sobre el pronóstico y los riesgos asociados de los tratamientos odontológicos que se consideren necesarios para mantener la salud bucal y la calidad de vida en los pacientes tratados con RT de cabeza y cuello, se ha formulado una pregunta sobre cuáles son los plazos de tiempo más seguros para su implementación, teniendo en cuenta el inicio y la finalización de las sesiones de RT.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Extracción dental

La frecuencia de aparición de la ORN en pacientes irradiados es de un 15,3% (4), 7% según la revisión sistemática de Nabil y cols.(5), de 2,68% según Yi-Fang Huang y cols. (6), 2,6% (7) o de 2,2% según Kuo y cols. (8), considerándose la extracción dental uno de los factores de riesgo más frecuentes.

Las indicaciones de exodoncia en pacientes que deben ser irradiados en el campo maxilar y mandibular se establecen para: los dientes no restaurables, con caries de extensión subgingival, los dientes periodontales con afectación avanzada (bolsas >5mm) o dientes con abrasiones severas (9). En estos casos, deberían exodonciarse previa-

mente a la RT para reducir el riesgo de ORN en el campo de irradiación, siendo el tiempo de espera aconsejable entre la exodoncia y el inicio de la RT entre 10 días y 3 semanas, en función de la dosis total recibida (10)(4). Con la excepción de los dientes claramente irre recuperables, en la actualidad existe controversia respecto a las indicaciones de exodoncia profiláctica pre RT de los dientes sanos pero extruidos, los no funcionales por ausencia del diente antagonista, los que pueden quedar comprometidos posteriormente debido a la xerostomía, por razones protésicas o por la aparición de trismus post RT (7).

Si las extracciones dentales post RT son inevitables, deberán practicarse mediante anestesia con baja concentración de adrenalina, con el mínimo traumatismo, con alveoloplastia para facilitar el cierre mucoso primario y bajo profilaxis antibiótica (4)(8).

Las recomendaciones respecto al tiempo que debería respetarse antes de una exodoncia tras el tratamiento con RT, oscilan entre 2 y 5 años asumiendo un riesgo de ORN del 8% y 16% respectivamente (5). Estratificando este periodo, se ha reportado que las exodoncias practicadas entre 1-3 meses post RT aumentan la prevalencia de la ORN (HR=2.63 (95% CI=1.35–2.52)) (6), aunque este dato no concuerda con el aportado por Kuo y cols. (8) que observa una disminución del riesgo de ORN si se practican exodoncias en un periodo menor o igual a 0,5 años ($p=0,0315$) post RT, o incluso, durante la RT respecto al grupo de pacientes en los que se practicaron exodoncias pre RT.

El uso de terapia con oxígeno hiperbárico, basado en la teoría de Marx (1) sobre la patogenia de la ORN (3H: hipoxia, hipocelularidad, hipovascularidad), es aconsejable antes y después de la exodoncia en régimen 30/10 sesiones respectivamente, a 2,4 At durante 90', para prevenir la ORN post RT. Aunque se han reportado resultados contradictorios (4) (11), pudiendo incluso ser causa de complicaciones y sin beneficio adicional, por lo que se sugiere que deben diseñarse ensayos clínicos de calidad para poder establecer su recomendación (11). Otros tratamientos coadyuvantes como la aplicación de plasma rico en factores

de crecimiento en el alveolo post exodoncia, tampoco han demostrado diferencias significativas respecto a la incidencia de la ORN post exodoncia (4), incluso en los casos de exodoncias profilácticas (11).

Teniendo en cuenta la clasificación de los efectos adversos de la RT de la Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE)(12) (grado 1: asintomáticos con hallazgos radiográficos; grado 2: sintomáticos con interferencias en la función e indicaciones de mínima intervención; grado 3: sintomáticos, con interferencias en la vida cotidiana, con indicación de tratamiento quirúrgico o de oxígeno hiperbárico; grado 4: invalidante), según Wanifuchi y cols. (10), en pacientes diagnosticados de ORN en grado igual o superior a 2 con exposición ósea que permanece entre 3-6 meses, tratados con RT convencional, la frecuencia de aparición de ORN en los que se practicaron extracciones dentales tras la irradiación, fue de un 100% entre los 13 y 120 meses posteriores al tratamiento con RT, en contraste con las que se practicaron antes de la irradiación, en los que fue del 50%, siendo la incidencia de ORN causada por extracción dental del 21% del total de los 33 pacientes de su estudio retrospectivo. Estos resultados deben tomarse con cautela dado que el grupo estudiado es poco homogéneo y, aunque ninguno de los pacientes estaba sometido a tratamiento antirresortivo, algunos presentaban comorbilidades, como diabetes mellitus, los grupos estudiados (exodonciados antes, durante y después de la RT) no tenían un número homogéneo y eran escasos.

Estos resultados contrastan con los aportados por Beech y cols. (4) en los que, en una cohorte de 198 pacientes irradiados no encontraron diferencias relevantes entre los pacientes sometidos a extracciones pre o post RT (odds ratio 5.19 y 5.62 respectivamente), concluyendo que las extracciones pre RT no tienen un efecto protector de la ORN respecto a la extracción post RT. Sin embargo, la odds ratio de los pacientes sometidos a extracciones dentales en ambos periodos fue de 7.50 ($p=0.023$), o si los pacientes eran fumadores (odds ratio 3.6, $p= 0.028$), o tenían un $p16$ negativo (Odds ratio 9.04) (4).

Respecto al número de dientes extraídos en una sola sesión, la odds ratio de desarrollar ORN cuando se practica la exodoncia pre RT aumenta en 1.13 por cada diente extraído (4). En este mismo aspecto, Kuo y cols.(8) encontraron que el riesgo de extraer > 5 dientes post RT aumentaba de un 2,4% a un 12,1% ($p= 0,0001$). En consecuencia, se concluye que es importante limitar el número de extracciones totales así como el número de extracciones simultáneas (13)(7).

El estudio retrospectivo de Chang y cols. (14) reporta un mayor porcentaje de ORN en pacientes a los que se practicaron exodoncias profilácticas de dientes con buen pronóstico en el campo de irradiación respecto a los que no (15% vs 9%), por lo que desaconsejan la exodoncia profiláctica sistemática. Sin embargo, un 19% de los pacientes de este subgrupo necesitaron exodoncias post RT, de los cuales un 24% desarrollaron ORN, comparado con el 11% en los que no las precisaron. En el análisis multivariante, los factores que se asociaron significativamente a la ORN fueron la dosis total de RT >70 Gy ($p= .0054$), el fraccionamiento diario ($p= 0.0004$), la braquiterapia ($p= 0.0002$) y las exodoncias previas a la RT ($p= 0.00154$). Otros autores calculan la dosis total de riesgo a partir de 75 Gy (15). Las exodoncias previas a la RT de intensidad modulada (RTIM) también fueron causa de ORN en la cohorte estudiada por See Toh y cols. (7).

Si se relaciona la proporción de ORN post exodoncia con la dosis total de irradiación, se considera que a los pacientes que han recibido una dosis total < 50 Gy, si precisan extracciones dentales, pueden ser practicadas por un odontólogo general, siendo aconsejable derivar al paciente a un cirujano maxilofacial cuando la dosis total sea mayor (4). Una dosis de irradiación total menor de 50 Gy establece el límite en el que cambia el pronóstico respecto al riesgo de ORN post exodoncia mandibular.

El seguimiento aconsejado para reevaluar el estado de la dentición en el paciente irradiado y prevenir los tratamientos de riesgo varía entre intervalos de 6-8 semanas durante el primer año, cada 2-4 meses en el segundo año, cada 6 meses para el 4º y 5º año y con posterioridad, anual-

mente (16) (14). Beech y cols. (4) recomiendan revisiones cada 3 meses para potenciar, además, los hábitos de higiene y la motivación de los pacientes y practicar fluorizaciones.

Cirugía bucal

La cirugía bucal (levantamiento de un colgajo, odontosección, cirugía de tejidos blandos, cirugía periapical, biopsia) aumenta la prevalencia de la ORN (31.8% vs. 18.2%). Practicar una cirugía bucal desde 3 meses antes de la RT a 6 meses después, aumenta el riesgo de ORN 1.85 veces (95% CI=1.35–2.52) (17).

La quimioterapia combinada con cirugía bucal aumenta la prevalencia de la ORN en 2.55 veces (6).

Otros tratamientos dentales

El tiempo de instauración de un tratamiento dental tiene un impacto significativo en la ORN en pacientes con cáncer oral ($P<0.05$), según el análisis de una cohorte de 7.394 pacientes, de los que 198 presentaron ORN. El riesgo de distintos tratamientos orales fue analizado por periodos (15 días, de 15 días -1 mes, y de 1-3 meses antes de la RT, durante la RT y a 1 mes, entre 1-3 meses y entre 3-6 meses post RT) (17).

La obturación de caries no tuvo relación con el riesgo de ORN independientemente de que la RT se instaure antes o después del tratamiento dental (6). Se preferirá obturar las caries con materiales adhesivos a la extracción de un diente (4). Al seleccionar los materiales de obturación debe considerarse la gingivitis, la xerostomía y la facilidad de recurrencia de las caries que presentan estos pacientes. La RT induce a cambios en los tejidos dentales que comprometen la adhesión de los materiales (alteración de los prismas del esmalte y aumento de radicales libres que interfieren en la polimerización de las resinas), por lo que es aconsejable considerar los ionómeros de vidrio modificados por su buen manejo, buen comportamiento en términos de recurrencia de caries y un buen ajuste marginal (18). El pronóstico de las obturaciones disminuye en función de si el número de caras obturadas es mayor o igual a 3 ($p=0,003$) (19).

Respecto a los tratamientos periodontales, aumentan la prevalencia de ORN (59.6% vs. 50.1%). El curetaje supra o subgingival post RT aumenta la prevalencia de la ORN (hazard ratio [HR], 1.77 (95% CI=1.14–2.75)) y si se inicia entre 3-6 meses post RT aumenta en 2.2 veces (95% CI=1.28–3.77), posiblemente debido al microtraumatismo mecánico y la escasa capacidad de reparación causada por la hipovascularidad e hipocelularidad de los tejidos periodontales (6).

El tratamiento endodóncico post RT aumenta la prevalencia de la ORN (12.81 por 1000 persona/año). Especialmente entre 2 semanas y 1 mes pre RT el riesgo de ORN es de 5.82 veces, comparado con los pacientes a los que no se les practica una endodoncia (95% CI=1.43–23.7), y puede ser debido a la menor capacidad de curación frente a la agresión química y mecánica. Sin embargo, se ha sugerido endodonciar dientes con caries irreparables a fin de evitar su extracción, incluso en el caso de que el paciente presente una limitación de la apertura bucal por trismus. Se propone la decoronación para poder superar la falta de espacio interoclusal necesario para la instrumentación de los conductos (6). Este resultado es contradictorio con el estudio de Lilly y cols. que no reporta ningún caso de ORN en los pacientes endodonciados pre RT, aunque el grupo tratado es pequeño, tiene un seguimiento medio de 19 meses (20).

La rehabilitación protésica debe planificarse desde el inicio del tratamiento. Se aconseja no utilizar las prótesis removibles que usualmente lleve el paciente durante el tratamiento de RT para prevenir riesgos de lesión mucosa. Se aconseja no rehabilitar hasta pasado un año post RT y tener en cuenta que, las prótesis removibles favorecen la retención de placa y la lesión mucosa. De todos modos, Gerngross y cols. (21) observaron que los pacientes a los que se colocaba una prótesis removible en el periodo de 6 meses post RT presentaban menos complicaciones de tipo mucoso respecto a periodos de tiempo más largo. Respecto a las prótesis fijas, presentan un aumento de riesgo de caries en el margen de las coronas por lo que es aconsejable que las preparaciones sean supragingivales, mantener la

motivación del paciente por tener un hábito de higiene meticuloso y a practicar fluorizaciones locales para prevenir la caries cervical (4)(7).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

- Los resultados respecto a los plazos indicados para la práctica de exodoncias post RT son contradictorios. No es recomendable exodonciar durante 2 y 5 años post RT, y especialmente en los primeros 3 meses post RT(22)(10)(17) **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación B)**. Otros estudios concluyen que, las extracciones dentales practicadas en un periodo entre menos o igual a 6 meses post RT, disminuyen el riesgo de ORN comparado con las que se realizan a mayor distancia temporal (8). **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación B)**. Debe hacerse un esfuerzo por no someter al paciente a exodoncias antes y después de la RT ya que el riesgo de ORN es aún mayor (2) (4). **(Nivel de evidencia 2-. Grado de recomendación C)**.
- Existe una relación clara entre el riesgo de ORN y la dosis total del tratamiento con RT. Dosis mayores de 50-60 Gy son determinantes en el aumento del riesgo. Deberá tenerse en cuenta este factor solicitando un informe a los responsables del tratamiento oncológico. Las enfermedades sistémicas como la diabetes y la quimioterapia asociada a la RT aumentan el riesgo de ORN (21). **(Nivel de evidencia 2-. Grado de recomendación C)**.
- El número de extracciones practicadas en una sola sesión >5, aumenta el riesgo de ORN (8). En consecuencia, es importante limitar el número de extracciones totales así como el número de extracciones simultáneas (13) (7). **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación B)**.
- La cirugía bucal en los 6 meses posteriores a la RT tiene un riesgo elevado y aumenta si se combina con quimioterapia (4). **(Nivel de evidencia 2+. Grado de Recomendación B)**.

- La endodoncia con o sin coronectomía para acceder a la instrumentación de los conductos o para evitar una exodoncia post RT puede disminuir el riesgo de ORN (3)(23). **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**. El nivel de éxito es elevado si se practican antes de la RT(20). **(Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D)**.
- Las obturaciones de caries no representan ningún aumento de riesgo relativo a la ORN (3). **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**. El pronóstico de las obturaciones disminuye en función del número de caras que se obturan en un diente (19). **(Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D)**.
- Las prótesis removibles deben evitarse en el primer año post RT (3). **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**. Aunque hay evidencia sobre los resultados en términos de disminución de complicaciones, en los primeros 6 meses son mejores (21). **(Nivel de evidencia 2+. Grado de recomendación C)**.
- Las prótesis fijas aumentan el riesgo de acumulo de placa en el margen coronario asociada a la dificultad de higiene y la xerostomía, por lo que están desaconsejadas. En el caso en que se indiquen, las preparaciones marginales deben ser supragingivales para facilitar la higiene y el control de las caries cervicales (3). **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**.
- El curetaje supra y subgingival post RT es un factor de riesgo de ORN (3). **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**.

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Es necesario llevar a cabo estudios de cohortes prospectivas de pacientes tratados con RT de cabeza y cuello para determinar los factores de riesgo de los tratamientos dentales (endodoncia, obturaciones con diferentes materiales adhesivos y prótesis fija o removible).

Se necesitan estudios de cohortes comparativos para determinar los factores de riesgo de las exodoncias pre y post RT dado los resultados contradictorios encontrados.

Se necesitan estudios de cohortes para determinar el tipo de prótesis y el tiempo en que deben realizarse en los pacientes irradiados.

PREGUNTA CLÍNICA 17: ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ JUSTIFICADO LA REALIZACIÓN DE ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS PALIATIVAS?

INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional del Cáncer (NIH) de EE.UU. de América define los tratamientos paliativos como la “atención que se brinda para mejorar la calidad de vida de los pacientes que tienen una enfermedad grave o potencialmente mortal. La meta del cuidado paliativo es prevenir o tratar lo antes posible los síntomas de una enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas psicológicos, sociales y espirituales relacionados con una enfermedad o su tratamiento” (1). Se consideran cuidados paliativos dentales al manejo de los pacientes con una enfermedad progresiva muy avanzada en los que la cavidad bucal está comprometida, ya sea por la enfermedad o por el tratamiento, en los que el objetivo del cuidado es la mejora inmediata de la calidad de vida (2).

Se estima, según la Organización Mundial de Salud (OMS) (3), que el 34% de los pacientes que necesitan cuidados paliativos debido a enfermedades crónicas, son pacientes con cáncer. Se ha previsto que en 2020 se diagnosticarán 8.604 nuevos casos de cáncer de cavidad oral y faringe en España según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)(4). En este contexto, el papel del odontólogo en el cuidado de la salud buco-dental del paciente con cáncer de cabeza y cuello a nivel preventivo y en la fase previa, durante o después de su tratamiento, es primordial.

Las actuaciones dentales aplicables a los pacientes oncológicos objetivo de esta guía y que deben ser tratados mediante radioterapia (RT) o terapias combinadas, han sido ampliamente revisadas y actualizadas, tanto las profilácticas, como las que pueden practicarse durante el tratamiento o las posteriores. Existe muy poca documentación respecto a los tratamientos dentales paliativos dirigidos únicamente a conseguir el mayor bienestar posible en pacientes con una esperanza de vida corta con el fin de mantener y mejorar la función. Wiseman (2) propone un estrategia de tratamiento en este escenario que denomina CARE, acrónimo en inglés que corresponde a: (C) medidas de cuidado para mantener o mejorar la función, teniendo en cuenta que la calidad de vida es primordial, (A) a lo largo del pronóstico cambiante de la enfermedad, y (RE) realista.

Con el fin de conocer cuales son las actuaciones dentales dirigidas a mantener y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos terminales, se ha formulado una pregunta clínica sobre cuales son los tratamientos dentales paliativos aconsejables en este periodo de tiempo teniendo en cuenta su objetivo y la esperanza de vida de los pacientes. (Tabla Pregunta 17 - Anexo Tabla de evidencias) (1-20)

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Tratamientos dentales

Prevención de la caries.

Además de la higiene oral al menos dos veces al día con un cepillo suave y de cabezal pequeño, se propone incorporar la fluorización en la rutina de cuidados paliativos en forma de enjuagues, en el caso de que el paciente mantenga la capacidad sin riesgo de tragar o aspirar el colutorio, o bien en forma de barniz o gel en el caso contrario. Las revisiones dentales en régimen ambulatorio o en ingreso hospitalario por parte del personal sanitario, de los familiares o de los cuidadores, deben ser implementadas en espacios cortos de tiempo para poder anticiparse a complicaciones más graves y de compleja solución (2)(5)(6).

Obturación de cavidades.

La prevalencia de xerostomía y boca seca aumenta en las fases terminales de la enfermedad. La boca seca se considera un factor pronóstico que implica un déficit en la ingesta (por dolor de diferentes orígenes o por inapetencia), de sólidos y líquidos lo que es característico de esta fase del proceso mórbido. Teniendo en cuenta que son factores que contribuyen al aumento de la susceptibilidad a la caries y a la enfermedad periodontal, junto con el vómito crónico, estos pacientes presentan una alta prevalencia de estas condiciones.

Se propone tratarlas en caso de que la esperanza de vida sea razonable y siempre de acuerdo con el paciente y los familiares.

Los materiales de obturación deben procurar, además del tratamiento de las cavidades dentales, disminuir el riesgo de recidiva. Se han propuesto obturaciones tipo “sandwich” con una base de ionómero que contenga flúor cubierto con composite. Si el paciente no puede soportar un sesión larga de tratamiento, deben indicarse obturaciones con materiales provisionales (2).

Exodoncias.

Estarán indicadas cuando impliquen una emergencia debida a dolor o infección activa con el fin de procurar la calidad de vida del paciente y disminuir las complicaciones potenciales (2)(5).

Confección y mantenimiento de las prótesis dentales

- Se desaconseja la confección de prótesis implantosoportadas si la esperanza de vida se estima menor de un año por ser éticamente cuestionable (2).
- Las prótesis removibles de nueva confección deberán tener la mínima superficie en contacto con la mucosa, teniendo en cuenta que pueden causar gran incomodidad y lesiones mucosas debido a la boca seca. Debe considerarse la necesidad de rebasar las prótesis existentes para mejorar la capacidad masticatoria (2).

- El cuidado de las prótesis removibles debe ser primordial. Se aconseja un cepillado vigoroso con detergente de cloruro de benzalconio, y posterior inmersión en clorhexidina 0,12% o en antifúngicos (2) como 100.000 UI/CC de nistatina en suspensión (5).
- Se aconseja mantener la prótesis completa superior cuando sea posible para preservar la imagen del paciente (2).

Manejo de la mucositis, xerostomía y la boca seca

- La mucositis tiene una prevalencia del 22,3% en un estudio prospectivo multicéntrico de Mercadante y cols., asociada al cáncer de cabeza y cuello (OR 6,31, IC 39,48 $p=0.049$), y a boca seca y a disfagia (65,8% y 28,9% respectivamente). Se atribuye al efecto sobre el epitelio de los tratamientos citotóxicos, los múltiples fármacos con que se tratan estos pacientes que favorecen la xerostomía y la boca seca (antieméticos, antidepressivos u opiáceos) o por la insuficiencia funcional de las glándulas salivales debida a la RT. La mucositis pueden ser una causa de disfagia, junto con secuelas de origen quirúrgico, limitando la ingestión de líquidos en un 60% de los pacientes lo que afecta severamente la nutrición e hidratación en un 40% y puede requerir incluso de un ingreso hospitalario (7). Cocks y cols. (8) en la guía de práctica clínica multidisciplinar sobre el tratamiento paliativo y de soporte para el cuidado de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, proponen para el tratamiento de la mucositis dolorosa agentes tópicos como el sulcrafato (sucrosa sulfato), bencidamina, carbenoxolona disódica, clorhexidina, corticoides o preparados anestésicos en gel bioadhesivo preferentemente. Los anestésicos tópicos como la lidocaína, también pueden ser utilizados para paliar el dolor y la hipersensibilidad de la mucosa bucal (6). Se ha ensayado el factor de crecimiento de los queratinocitos en colutorio como tratamiento preventivo de la mucositis en pacientes irradiados de cabeza y cuello con buenos resultados clínicos disminuyendo su aparición y el dolor (6).

- Se define xerostomía como la sensación de sequedad bucal y la boca seca o hiposialia como la disminución objetiva del flujo salival por debajo de 0,3-0,4 ml/min (9) aunque también puede ser debida a la mala calidad de la saliva por déficit de mucina. Se ha estimado una prevalencia del 40,4% (7) y se asocia a la RT (OR 1,15 IC 95% 0,51-2,56), quimioterapia (OR 1,47 IC 95% 1,07-2,22), así como a los tratamientos con opioides, corticoides diuréticos, benzodiazepinas, anticonvulsivantes, antidepresivos, neurolépticos y AINEs entre otros (7). En pacientes en periodo de cuidados paliativos se han propuesto diferentes alternativas en función de la causa, las habilidades que mantiene el paciente, las contraindicaciones derivadas de la patología sistémica y del grado de dependencia que tenga el paciente:

- Sustitutos de la saliva (hidratantes): La carboximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa o la mucina pueden ser eficaces en las disfunciones causadas por RT o farmacológicas, son agradables y de fácil uso, y pueden tener sustancias añadidas como antisépticos. Es importante tener en cuenta que deben ser de pH neutro y contener flúor. Su efecto es de corta duración (10'-30') (10). Se recomiendan medidas preventivas: buena higiene (2 veces al día), higiene de la prótesis 1 vez al día por la noche, evitar azúcares, usar un dentífrico fluorado (5000 ppm), evitar bebidas ácidas o alcohólicas, evitar medicación que cause xerostomía a ser posible y acudir a visitas de control con su dentista e higienista de forma regular (11). Los cuidados bucales deben ser personalizados para cada caso. En un EC randomizado controlado el glicerol al 17% mostró el mejor resultado inmediatamente tras su aplicación, pero sin eficacia a las 2 h respecto a la sensación de sequedad de la mucosa bucal comparado con Aequasyl® (triester de glicerol oxigenado) y Salient® que mostraron un resultado más prolongado. Aunque todos los productos ofrecían una eficacia similar respecto al disconfort, mejora en el habla y dolor, los pacientes prefirieron el glicerol 17% sobre los otros productos por su sabor, consistencia y facilidad en la aplicación. La corta duración

del glicerol al 17% puede compensarse con una mayor frecuencia en su aplicación (12).

- Estimulantes de la producción de saliva: Davis y Hall (13) preconizan el uso de estimulantes de saliva en lugar de sustitutos debido a que la composición de la saliva producida por el paciente es la adecuada. El consumo de goma de mascar blanda parece ser más efectivo que los productos ácidos o la saliva artificial, aunque puede causar trastornos como dolor de cabeza, flatulencia, alergia a los aditivos, etc. Los ácidos orgánicos, como la vitamina C, el ácido cítrico o el málico también se han propuesto como estimulantes de la secreción salival. La asociación ácido málico y cítrico parece ser la más efectiva en pacientes con disfunción de las glándulas salivares causada por radioterapia. Deben prescribirse con precaución en los pacientes con lesiones mucosas, mucositis y fisuras linguales, por provocar irritación de la mucosa, o en pacientes dentados debido a su pH ácido que favorecería la aparición de caries (13).

La pilocarpina y otros anticolinérgicos parasimpaticomiméticos, se han demostrado efectivos en las xerostomías debidas a tratamientos farmacológicos o por RT. Deben usarse con precaución en pacientes con patología pulmonar obstructiva crónica o cardiovascular incontrolada (13). En un ensayo clínico no cegado contra placebo en el que se testaba la pilocarpina al 4% en gotas vía oral durante 3 días se obtuvo un resultado inaceptable para la mayoría de los pacientes, concluyendo que el preparado debía ser reformulado corrigiendo las dosis y el método de administración debido al mal sabor, la intolerancia oral y los efectos adversos sistémicos (14).

La Cevimelina, agonista selectivo del receptor muscarínico M3 favorece también el aumento del flujo salival, aunque respecto a la percepción de los pacientes no tiene un resultado claro (6). En un ECA a dosis de 30 mg, 3 veces al día se ha mostrado eficaz en xerostomía post RT, aunque presentó algunos efectos adversos (sudoración, cefalea, diarrea, dispepsia, rinitis, etc.). En otro EC no controlado se reportó al menos un efecto adverso (7,1%),

o de suficiente intensidad como para interrumpir el tratamiento (17,6%), siendo eficaz en un 59,2% de los pacientes. La cevimalina está contraindicada en pacientes con asma, enfermedades cardiovasculares, bronquitis crónica, Parkinson (15).

Otro fármaco perteneciente a este grupo es la nizatidina, antagonista del receptor H₂ que aumenta la disponibilidad de la acetilcolina. Se ha demostrado eficaz en el aumento de producción de saliva y es bien tolerado (15).

o Citoprotectores.

Pertenecientes a este grupo de fármacos se ha ensayado la amifostina en pacientes sometidos a RT que afecta a las glándulas salivales con buenos resultados respecto a la xerostomía y la preservación de la salud dental. A pesar de que este fármaco no está exento de efectos adversos (nausea, vómito, hipotensión), es un tratamiento costoso que deben implementar los oncoterapeutas (6).

o Acupuntura:

En una revisión sistemática se ha comprobado que es efectivo respecto al aumento del flujo salival, aunque los estudios incluidos por los autores tienen bajo nivel de evidencia debido a su diseño o al tipo de control que utilizan (16). Se ha demostrado también eficaz en xerostomía de causa farmacológica (13). Puede contemplarse como una terapia complementaria en tratamientos paliativos del cáncer, especialmente cuando las opciones convencionales están limitadas y a que no producen efectos secundarios (17).

La electroacupuntura actúa especialmente produciendo un aumento de neuropéptidos en la saliva (calcitonina, neuropéptido Y, péptido vasoactivo intestinal). Se reporta una mejoría de resultados subjetivos, aunque no hay estudios comparativos (15).

Dentro de este grupo de terapias físicas, la electroestimulación de la glándula parótida o de la mucosa parece que actúa aumentando la secreción salival. Aplicada en la zona lingual del 3M inferior estimula las fibras trigeminales eferentes (estímulo de las glándulas salivares submaxilar y sublingual) y aferentes

(núcleo salival superior). Los ECC a doble ciego han demostrado su eficacia, aunque está contraindicado en pacientes con marcapasos, alteraciones psicológicas o psiquiátricas o embarazo, según el fabricante (15).

o Terapia génica:

Originalmente aplicada en el tratamiento de deficiencias genéticas, se ha buscado aplicabilidad en pacientes irradiados. Actualmente en fase I en humanos aprovechando el mecanismo de producción de saliva por estímulo de producción de saliva vía aumento de la osmosis a nivel de las células intersticiales acinares que favorecen la eliminación de agua hacia el lumen ductal. La acuapontina 1 utilizando como vector el adenovirus 5 participa en este proceso y se ha obtenido recombinada para ser inyectada de forma local en glándula parótida en pacientes con xerostomía post RT (15).

o Otros tratamientos:

Se han propuesto el Interferon alfa (en fase II y III), con resultados contradictorios versus placebo, la hipnosis, el oxígeno hiperbárico, la bromexina, la transferencia de células madre o el alfa tocoferol 400 ui / día durante el periodo de RT. Pendientes de evidencia (15).

Tratamiento de la candidiasis u otras infecciones micóticas

Las lesiones micóticas son muy frecuentes en los pacientes que requieren cuidados paliativos. En un estudio prospectivo no cegado en una cohorte de 57 pacientes (13 diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello) con síntomas compatibles con candidiasis bucal, reclutados antes de su ingreso en un centro de cuidados paliativos se les suministró una dosis única de 150 mg fluconazol vía oral junto a una pauta de higiene de la prótesis e inmersión en clorhexidina. Se evaluaron los resultados a los 3,4 o 5 días de forma subjetiva (resolución completa, parcial, sin respuesta, si los síntomas desaparecen completamente, mejoran en un 50% al menos, o en menos de un 50%). El 96,5% de los pacientes mejoraron más del 50% sus signos y síntomas ($p < 0,01$). Solo 9 de los 15 pacientes

portadores de prótesis que terminaron el estudio siguieron las indicaciones de cuidado de la prótesis. El 3,3% de los pacientes necesitaron un tratamiento más prolongado. Seis pacientes presentaron efectos adversos (nauseas, dolor abdominal y diarrea, aunque podrían atribuirse a la propia enfermedad). Una dosis única parece ser un buen tratamiento en pacientes terminales con lesiones fúngicas orales sintomáticas, teniendo en cuenta que son pacientes polimedcados este resultado permite pensar en un tratamiento alternativo al habitual de 7 a 14 días (18).

Se ha propuesto el uso de microondas como único método físico de desinfección con un protocolo de 650W de potencia, 3 minutos, 3 veces a la semana según un estudio practicado durante 14 días en pacientes con diabetes tipo II que presentaban infección micótica (siempre que la prótesis no lleve ningún elemento metálico).

También se ha sugerido que el rebase de las prótesis con los materiales habituales a los que se ha añadido 800.000ui de nistatina, puede disminuir el riesgo de reinfección.

Manejo del trismus

La cirugía y la RT son los dos factores que pueden causar lesiones fibróticas en los tejidos blandos y en los músculos masticatorios y que pueden ser la causa de una disminución el rango de movimiento mandibular y la función masticatoria. El trismus es una secuela frecuente en mayor o menor medida siendo más grave en los pacientes edéntulos totales respecto a los parciales. Se propone instaurar tratamiento físico para aumentar el rango de movimiento, así como técnicas de estiramiento muscular y articular en estos pacientes. La toxina botulínica o la pentoxifilina también pueden mejorar el trismus ya establecido (6).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

- Respecto a los tratamientos dentales paliativos conservadores no existe evidencia científica ni respecto a su eficacia, su pronóstico,

ni sobre los diferentes técnicas, que comparen sus resultados, aunque debe tenerse en cuenta que su diseño podría no ser ético (2). **(Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D)**

- Los cuidados de higiene oral y la desinfección de la prótesis son absolutamente necesarios en los pacientes con cuidados paliativos ya que mejoran su calidad de vida y contribuyen a preservar la alimentación y la hidratación. Estos cuidados deberán estar a cargo del propio paciente si es capaz de practicarlos o de sus cuidadores, ya sean familiares o personal sanitario (7)(2)(5)(11)(19). **(Nivel de evidencia 2-, 4, 4, 4, 2++.** **Grado de recomendación C).**
- El manejo del tratamiento de la mucositis, xerostomía y boca seca está ampliamente ensayado. Deben realizarse tratamientos paliativos dirigidos a mejorar esta condición dada su alta prevalencia (7)(8)(14)(12)(17)(20)(15). **(Nivel de evidencia 2-, 4, 2-, 2+, 4, 4.** **Grado de recomendación C).**
- En el tratamiento de las candidiasis orales en pacientes terminales se ha demostrado eficaz una dosis única de fluconazol de 150 mg vía oral, a pesar de que si no tienen una buena respuesta terapéutica o presentan resistencias el tratamiento deberá prolongarse o será necesario hacer un estudio de resistencias. **(Nivel de evidencia 2- (18).** **Grado de recomendación C).**
- El tratamiento complementario paliativo mediante acupuntura o con electroacupuntura puede ser eficaz en la disminución del dolor y el aumento del flujo salival y no presentan reacciones adversas, aunque los estudios que avalan estas terapias son muy heterogéneos (16). **(Nivel de evidencia 2++.** **Grado de recomendación C).**

Como conclusión cabe destacar que los tratamientos dentales paliativos están poco documentados y carecen de estudios bien diseñados que permitan conocer bien sus indicaciones y las técnicas más adecuadas.

La higiene bucal adquiere la máxima importancia en los cuidados paliativos de los pacientes tratados con o RT, quimioterapia o terapias combinadas, ya que condicionan la capacidad de alimentación e hidratación y el empeoramiento del estado general y de la calidad de vida.

La mucositis, xerostomía y boca seca son complicaciones comunes de las terapias oncológicas en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello así como de otros tipos de cáncer que requieren tratamientos citotóxicos, por este motivo, deben prevenirse y tratarse mejorando la hidratación de las mucosas, estimulando la secreción salival y evitando la colonización por Cándidas u otros hongos.

Si la esperanza de vida es suficiente o si existe una patología dental infecciosa debida a caries o a paradontopatía, deben practicarse exodoncias y rehabilitar funcionalmente al paciente para mejorar la función masticatoria.

Los dentistas deben incorporarse a las unidades de cuidados paliativos.

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Son necesario estudios bien diseñados, con una población homogénea que contrasten los tratamientos dentales paliativos en pacientes oncológicos de cabeza y cuello selectivamente.

Es imprescindible incorporar la figura del odontólogo paliativo en los hospitales y centros de cuidado de pacientes crónicos y terminales (5).

Es imprescindible, dado el crecimiento demográfico de la población con edad avanzada y de pacientes con cáncer, incorporar a las asignaturas que componen la formación del Odontólogo general contenidos adicionales que instruyan a los estudiantes acerca de los cuidados dentales paliativos.

PREGUNTA CLÍNICA 18: TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEORADIONECROSIS SEGÚN SU ESTADIO?

INTRODUCCIÓN

La aparición de osteoradionecrosis (ORN) de los maxilares tras radioterapia por tumor de cabeza y cuello es una de las principales y más severas complicaciones descritas. Generalmente, tras la radiación se sucede un periodo de latencia de unas 4-6 semanas a partir del cual puede debutar la ORN en un periodo posterior de 2 a 5 años (1).

El diagnóstico clínico se basa en la aparición de ulceraciones de la mucosa con exposición de hueso necrótico. Esta exposición puede dar lugar a fracturas patológicas secundarias en estadios más avanzados e incluso a la formación de fistulas orocutáneas (2). La mandíbula es la más afectada debido a su bajo aporte sanguíneo y su estructura ósea compacta, al compararlo con el maxilar superior (3).

Hasta 1983 se pensaba que el origen era infeccioso y por lo tanto el tratamiento se basaba en el uso de antibióticos junto con tratamiento quirúrgico. Hoy en día se sabe que la infección es secundaria y derivada de una fisiopatología de origen multifactorial. Existen dos teorías, la primera se basa en una endarteritis derivada de un triple componente de hipoxia-hipovascularización-hipocelularidad de los tejidos (4) y la otra teoría es la fibroatrófica, que postula que la lesión de los tejidos es debida a especies de oxígeno reactivo que dan lugar a tejido cicatrizal fibrótico inducido por radiación (5).

En la literatura se han realizado diversas clasificaciones de la ORN para poder estadificar de acuerdo a la respuesta al tratamiento o a los hallazgos clínicos y/o radiológicos (2,6-8).

Marx fue el primero en establecer una clasificación en base a la respuesta al tratamiento con oxígeno hiperbárico (conocido por sus siglas en inglés *HBO*, *HiperBaric Oxigen*) y en base a la respuesta al tratamiento quirúrgico (6). Sin embargo, esta clasificación no es extrapolable a todos los casos ya que no en todos ellos se si-

que esta terapéutica. Es por ello que se han ido publicando diversas clasificaciones intentado unificar criterios diagnósticos y por lo tanto terapéuticos, siendo estas cuatro clasificaciones las más empleadas en los estudios publicados:

- **Clasificación de Marx (1983) [Basada en la respuesta a 30 sesiones de HBO]**

Estadio I: casos con hueso alveolar expuesto sin fractura patológica que responden 30 inmersiones en HBO para conseguir la curación de la mucosa.

Estadio II: casos que no responden al tratamiento con HBO y que necesitan secuestro-mía alveolar.

Estadio III: casos que presentan daño óseo a grosor total o fractura patológica que normalmente necesita resección total y reconstrucción de tejido blando con injerto libre.

- **Clasificación de Epstein y cols. (1987) [Basada en los hallazgos clínicos y radiológicos]**

Estadio I: ORN solucionada o curada.

Estadio II: ORN crónica (> 3 meses duración), persistente y no progresiva; con o sin fractura patológica.

Estadio III: ORN progresiva y activa, con o sin fractura patológica.

- **Clasificación de Notani y cols. (2003) [Basada en los hallazgos clínicos y radiológicos]**

Estadio I: ORN limitada al hueso alveolar.

Estadio II: ORN limitada al hueso alveolar y/o a la zona superior del canal dentario inferior mandibular.

Estadio III: ORN que abarca la mandíbula por debajo del canal dentario inferior mandibular y/o fístula dérmica y/o fractura patológica.

- **Clasificación de Lyons y cols. (2014) [Basada en los hallazgos clínicos y radiológicos]**

Estadio I: <2.5 cm de longitud de hueso afectado, dañado o expuesto.

Estadio II: > 2.5 cm de hueso, incluyendo fractura patológica y/o afectación del nervio dentario inferior.

Estadio III: > 2.5 cm de longitud de hueso, sintomático, pero sin otras características.

Estadio IV: > 2.5 cm de longitud de hueso, fractura ósea que afecta al nervio dentario inferior o fístula.

Si bien es cierto que no existe evidencia sólida de cuál es el tratamiento idóneo y su duración, sí que se sabe que debe ser multimodal y adaptado al estadio de la ORN. Se trata de combinar tratamiento conservador (instrucciones de higiene oral, enjuagues orales, oxígeno hiperbárico, fármacos) y tratamiento quirúrgico.

La terapia con oxígeno hiperbárico (HBO) se realiza en una cámara de presión a 1.5 atmósferas en el que el paciente inhala oxígeno 100% puro. Este tratamiento busca promover la angiogénesis en los tejidos irradiados. Además de aportar oxígeno a los tejidos, también induce la proliferación fibroblástica y la formación de capilares y aumenta la vascularización de los tejidos (3). Por otro lado, no está exento de posibles efectos secundarios causados por el barotrauma como son claustrofobia, pérdida auditiva, miopía transitoria, toxicidad a nivel cerebral, pulmonar, auditiva o sinusal, entre otros (9,10).

Se recomienda pautar tratamiento antibiótico como terapia complementaria y siempre después de que se identifiquen las bacterias causales. El uso de antibióticos como la penicilina, metronidazol o clindamicina suelen ser los empleados habitualmente (1).

La introducción de la radioterapia con intensidad modulada (con sus siglas en inglés *IMRT*, *Intensity Modulated RadioTherapy*) ha hecho disminuir la incidencia y la severidad de la ORN, optando cada vez más por tratamiento conservador (11).

A día de hoy, el manejo de la ORN ha cambiado significativamente con la combinación de fármacos antioxidantes y antifibróticos para estimular la osteogénesis:

La pentoxifilina es un agente hemorreológico, empleado para el tratamiento de patologías circulatorias y cerebrovasculares. Se trata de un potente inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (anti-

TNF) que dilata los vasos sanguíneos y aumenta la flexibilidad de los eritrocitos aumentando así la vascularización de los tejidos afectados. También es capaz de inhibir reacciones inflamatorias, así como la agregación plaquetaria (1,9,12,13).

Los tocoferoles son compuestos químicos orgánicos, con varios grupos fenol metilados, algunos de los cuales actúan como vitamina E (1). Se trata de un potente antioxidante con actividad antifibrótica ya que se piensa que es capaz de captar las especies de oxígeno reactivas causantes de la ORN (14). Se emplea para disminuir el riesgo de padecer enfermedad coronaria, arterioesclerosis y algunos tipos de cáncer (13).

El clodronato es un bisfosfonato de nueva generación que inhibe la reabsorción ósea reduciendo el número y la actividad de los osteoclastos. A diferencia de otros bisfosfonatos, actúa directamente sobre las células osteoblásticas aumentando la formación de hueso y reduciendo la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos. Además, presenta actividad antiinflamatoria ya que reduce los niveles de interleucina IL-1 β , IL-6 (5,14).

La combinación de pentoxifilina y tocoferol se denomina con las siglas PENTO en los estudios y la combinación de pentoxifilina, tocoferol y clodronato se denomina PENTOCLO. El objetivo de combinar estos fármacos es reducir o evitar la fibrosis inducida por la radiación y que da lugar a la osteoradionecrosis (5).

El tratamiento quirúrgico se basa en el desbridamiento de la herida, con la pertinente exodoncia de los dientes infectados y desvitalizados, así como de los tejidos blandos asociados a la zona de la herida. También se realizan secuestromías que se basan en la eliminación de fragmentos de hueso desvitalizados; otra técnica es la decorticación en la que se elimina la cortical ósea lateral e inferior mandibular para poder acceder a la cavidad medular infectada. La técnica más radical es la mandibulectomía, que puede ser alveolar (con secuestros limitados al reborde alveolar) o segmentaria (con secuestros que exceden la profundidad del reborde alveolar en la zona más inferior). Esta técnica consiste en la eliminación parcial de la mandíbula con márgenes

óseos sanos. Si se realiza esta última técnica, es necesario hacer una segunda cirugía reconstructiva, bien inmediata a la mandibulectomía o en un segundo tiempo quirúrgico (1,15).

El abordaje quirúrgico resectivo de la ORN afecta a la calidad de vida del paciente y es por ello que la introducción de los fármacos mencionados como nueva modalidad terapéutica ha servido para analizar su aplicabilidad en la ORN de forma a sustituir el tratamiento quirúrgico cuando sea posible. La falta de consenso actual plantea la pregunta de saber cuál es actualmente el mejor tratamiento para la osteoradionecrosis según su estadio. Para responder a dicha pregunta se seleccionaron estudios que planteasen pautas de tratamiento enfocadas a resolver o mejorar distintos signos y síntomas de la ORN.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para responder a la pregunta PICO se seleccionaron 11 estudios que analizaban el tratamiento de la osteoradionecrosis mandibular o maxilar, como complicación asociada a radioterapia por tumor de cabeza y cuello (Tabla Pregunta 18 - Anexo Tabla de evidencias) (1-28). Se incluyeron dos revisiones sistemáticas con metaanálisis (13,16), dos revisiones sistemáticas sin metaanálisis (8,17,18), dos series de casos prospectivos (19,20), cuatro series de casos retrospectivos (9,21,23), y un artículo de opinión de expertos (15), ocho de los artículos analizaban tratamiento conservador (9,13,16,17,19,21), dos estudios analizaron el abordaje quirúrgico (18,23) y un estudio analizó ambas opciones de tratamiento (15).

Tratamiento conservador

Ocho de los artículos analizaron el tratamiento conservador, bien en forma de oxígeno hiperbárico (21,22), fármacos (9,13,16,17,19) o un tratamiento experimental hormonal (20).

- Terapia con oxígeno hiperbárico (HBO):

Se trata de un tratamiento ampliamente usado pero aun así su uso es controvertido, no únicamente por los efectos adversos men-

cionados anteriormente, sino al diferente resultado obtenido según el estudio. En un estudio clínico aleatorizado a doble ciego, el uso de HBO no mostró diferencia estadísticamente significativa con respecto al uso de placebo. No obstante, este artículo recibió fuertes críticas debido a una metodología con un elevado nivel de sesgo, por lo que los resultados deberían interpretarse con cautela (24). Otros artículos más recientes han seguido llevando a cabo estudios con el uso de HBO como complemento al desbridamiento quirúrgico, en los que coincide la indicación de esta terapia en pacientes en estadio I (54% casos curados o con mejoría) y II (25% casos curados o con mejoría), pero no para el estadio III, de acuerdo con las clasificaciones de Marx y Notani (6,7,21,22).

No existe consenso en cuanto a los beneficios que aporta, si bien está claro que no se puede contemplar como única terapia de la ORN y sí como complementaria a la cirugía de desbridamiento y secuestromía. Una revisión sistemática elaborada por Cochrane reveló que el HBO podría prevenir el desarrollo de la ORN tras una exodoncia dental en pacientes sometidos a radioterapia previa (25).

- Terapia hormonal:

Únicamente se encontró un estudio en el que se administró hormona teriparatida de forma subcutánea en casos de ORN secundaria a radioterapia en cabeza y cuello. El estudio se basó en dos casos de ORN severa y recidivante, sin embargo, no se estadificaron los casos. De acuerdo con el estudio, tras un periodo de tratamiento de 4-6 meses, se consiguió la resolución de la fistula y el relleno óseo parcial (del 12.8% al 32.2%) del defecto mandibular en un periodo de entre 6 y 27 meses. No se observaron efectos adversos. Se plantea como opción terapéutica, no obstante no aporta evidencia suficiente al tratarse de un único estudio publicado y ser unas series de casos (20).

- Terapia farmacológica:

Ahora que se sabe que el origen de la ORN no es infeccioso, el uso de los antibióticos es complementario junto al uso de antiinflamatorios o analgésicos en la ORN. Además, se suelen prescribir tras haber realizado previamente un antibiograma y conocer las bacterias causales. Los antibióticos que habitualmente se prescriben son amoxicilina-clavulánico, clindamicina, metronidazol y ciprofloxacino (1,5,14). La terapia antibiótica frecuentemente va acompañada de una pauta de corticoides destinada a conseguir un efecto antiinflamatorio. Algunos estudios añaden además una pauta antimicótica con fluconazol, todo ello orientado a conseguir posteriormente una mayor absorción del tratamiento con pentoxifilina, tocoferol y clodronato (14,19). Esta pauta previa al tratamiento con PENTO o PENTOCLO suele tener una duración en los estudios de 2 a 4 semanas (17).

Los estudios acerca del tratamiento farmacológico de la ORN se dividen en dos grupos: los que usan pentoxifilina y tocoferol y los que además añaden clodronato a la pauta. Esta modalidad de tratamiento para la ORN de cabeza y cuello fue propuesta por Delanian y cols. en el año 2005 y posteriormente otros grupos de trabajo comenzaron a publicar diversos estudios (5).

Los casos que se recogen en este tipo de estudios son pacientes con ORN avanzada o recidivante en los que previamente han fracasado los tratamientos conservadores con tratamiento antibiótico, HBO, secuestromías o injertos (5,9,14,19). Estos casos se corresponden con los estadios II y III según la clasificación de Marx, Epstein y Notani, en los que se evidenció fistula orocutánea y/o fractura patológica en los casos más avanzados (5,9,14,19,26).

La pauta de tratamiento aceptada hasta la fecha es la propuesta por Delanian, en la que se combina pentoxifilina 800mg/día + tocoferol 1000mg/día + clodronato 1600mg/día (5 veces/semana). La adición de clodronato se basa en la mejoría que experimentan aquellos casos de ORN reci-

divante tras el uso de pentoxifilina y tocoferol, ya que el clodronato promueve la diferenciación osteoblástica y la osteogénesis; si bien no todos los estudios lo usan, ya que los bisfosfonatos pueden dar origen a osteoquimionecrosis (9,26). Esta pauta farmacológica se combinó con la realización de secuestromías en un 48-66.7% de los casos, de acuerdo a los estudios revisados (14,17).

La duración del tratamiento recomendado y más generalizado en los estudios analizados es de 6 meses (5,14,19) aunque algunos autores recomiendan un periodo de 12 meses ya que en periodos más cortos se han observado recidivas (5,9).

Las tasas de mejoría o curación fueron notables tanto en el tratamiento con PENTO (tasa de curación o mejoría 41.6%-85%)(17) como con PENTOCLO (tasa de curación o mejoría 64%-96%)(14,17) en un periodo de 6 a 30 meses. Esta tasa de mejoría o curación se midió en base a parámetros de cubrimiento mucoso del hueso, resolución de fístulas y fracturas patológicas. No se observaron efectos secundarios severos a la toma de estos fármacos, los cuales se consideran seguros, sin un elevado costo y con buena tolerancia (5,14). Por todo ello, diversos autores que han llevado a cabo estas pautas de tratamiento, las plantean como futuras alternativas a las técnicas de resección quirúrgica. Dos publicaciones estudiaron el efecto de PENTO como tratamiento profiláctico de ORN si se tomaba un mes antes de realizar exodoncias dentales, mostrando resultados satisfactorios con una disminución de la tasa habitual de 7% de ORN tras exodoncia al 1.2% (27,28).

Kolokythas y cols. llevaron a cabo recientemente una revisión sistemática con metaanálisis sobre el tratamiento farmacológico, sin embargo, se detectó un elevado nivel de sesgo detectado principalmente debido a la elevada heterogeneidad entre los grupos de comparación. Por otro lado, Zhang y cols. también realizaron un metaanálisis sobre este mismo abordaje, con alto nivel de sesgo y errores en la publicación. Es por ello que estos dos estudios no se tuvieron en cuenta para la elaboración de las recomendaciones.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la ORN comienza por el desbridamiento del tejido necrótico y secuestromías en estadios tempranos. Las técnicas más agresivas como la decorticación mandibular o la mandibulectomía, se combinan con técnicas de reconstrucción de tejidos duros y blandos en estadios más avanzados y/o en casos recidivantes.

Dos de los estudios recopilados analizaron el tratamiento quirúrgico en estadios avanzados (18,23). Lee y cols. llevaron a cabo una revisión sistemática del empleo de injertos libres para reconstrucción de los maxilares y determinar la tasa de fracaso. El estudio reveló que el injerto libre de peroné fue el más empleado en la literatura, seguido del de cresta ilíaca y escápula. Esto es debido a que el injerto de peroné presentó la mayor tasa de éxito (95.3%) y el de mayor tasa de fracaso fue el de cresta ilíaca (16.3%). Concluyeron que el injerto libre de peroné es el considerado *gold standard* en la reconstrucción de defectos mandibulares (18).

Baron y cols. realizaron un estudio de series de casos con realización de injerto libre de peroné para la reconstrucción mandibular tras cirugía resectiva en la que concluyen que las dos indicaciones claras para realizar este tipo de cirugía es la presencia de fractura patológica y/o fístula orocutánea. Con esta técnica quirúrgica se consiguió la curación de 4 de los 5 casos, no obstante es una cirugía altamente agresiva que normalmente se postpone siempre que sea posible, aunque ello perjudique a los resultados funcionales posteriores (23).

Tres de las revisiones sistemáticas (dos de ellas con metaanálisis) consultadas para la elaboración de la respuesta a esta pregunta PICO, carecen de calidad metodológica y presentan alto nivel de sesgo, siendo el nivel de evidencia de 1-. Es por ello que las recomendaciones emitidas son en base a la evidencia obtenida de una revisión sistemática, seis series de casos y un artículo de opinión de expertos.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Actualmente no existe un protocolo estandarizado del tratamiento de la ORN, si bien éste debe ser multimodal y debe de adaptarse al estadio y a la comorbilidad del paciente.

Es importante optar por la terapia conservadora siempre que sea posible ya que no todos los pacientes son candidatos a cirugía resectiva y no todos los pacientes desean someterse a una intervención quirúrgica. La cirugía resectiva y la de reconstrucción mandibular se deberían reservar para los casos más severos. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**

En los estadios iniciales (correspondiente al estadio I de las clasificaciones de Marx, Epstein, Notani y Lyons) se recomienda el tratamiento conservador basado en la toma de antibióticos (en caso de infección), analgésicos, higiene oral estricta, irrigaciones salinas, uso de oxígeno hiperbárico combinado con cirugía de desbridamiento y exodoncia de los dientes afectados. **(Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: D).**

En los estadios intermedios (correspondiente al estadio II de las clasificaciones de Marx, Epstein, Notani y Lyons) se recomiendan dos pautas farmacológicas: la primera con toma de antibióticos, antiinflamatorios y antimicóticos como terapia previa y posteriormente la toma de pentoxifilina, tocoferol y clodronato, combinado con la realización de secuestromías o mandibulectomía alveolar cuando sea necesario, ya que aceleraría la curación. **(Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: D).**

En los estadios avanzados (correspondiente al estadio III de las clasificaciones de Marx, Epstein, Notani y estadios III y IV de Lyons) y en aquellos casos agresivos o recidivantes (en los que el tratamiento conservador y farmacológico de los estadios previos no haya funcionado), se recomienda el tratamiento resectivo mandibular y de reconstrucción con injerto óseo, siendo el injerto libre de peroné el que presenta una mayor tasa de éxito. **(Nivel de evidencia: 1+. Grado de recomendación: B).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Son necesarios estudios clínicos aleatorizados y también más estudios de cohortes prospectivos para saber cuál es la mejor opción de tratamiento según el estadio y la comorbilidad del paciente.

La terapia farmacológica es la más esperanzadora y es hacia donde se deberían dirigir los futuros estudios de investigación. Además, éstos deberían de emplear los mismos criterios de estadificación de los pacientes, centrándose en la dosis y duración del tratamiento. Con estudios más uniformados podrían llevarse a cabo revisiones sistemáticas y metaanálisis de mayor nivel de evidencia que lo encontrado hasta ahora.

PREGUNTA CLÍNICA 19: TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEQUIMIONECROSIS U OSTEONECROSIS POR MEDICAMENTOS SEGÚN SU ESTADIO?

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares por toma de fármacos es una patología de la que se desconoce la fisiopatología (1) a diferencia de la osteoradionecrosis. Se caracteriza por la aparición de exposición ósea en la cavidad oral o bien la aparición de una fístula extraoral o intraoral hasta nivel de hueso que no se resuelve en más de ocho semanas en pacientes que toman o que han estado tomando fármacos antireabsortivos, antiangiogénicos, quimioterápicos basados en anticuerpos monoclonales o inmunoterapia (2). La fisiopatología aún se desconoce, aunque los efectos citotóxicos de quimioterapia en la inmunosupresión, en la supresión del remodelado óseo y en la inhibición de la angiogénesis juegan un papel importante en su desarrollo. También influiría la posible aparición de una infección oral microbiana (1,3,4) incluso una predisposición genética, ya que la mayoría de las personas que toman este tipo de fármacos no desarrolla osteoquimionecrosis (2). La combinación de los factores anteriormente mencionados podría ser

la causa más probable. La osteoquimionecrosis afecta más a la mandíbula que al maxilar, en un ratio 2:1 (85). La osteonecrosis inducida por fármacos no antireabsortivos es una entidad de la que existe aún menos evidencia en la literatura al ser una patología recientemente asociada a otros fármacos de más reciente aplicación en el tratamiento del cáncer oral.

En el año 2014 la Asociación Americana de Cirujanos orales y Maxilofaciales (AAOMS) estableció los estadios de la osteonecrosis causada por la toma de bisfosfonatos. Esta clasificación es la que se sigue empleando para estadificar osteonecrosis inducida por cualquier tipo de fármaco (6).

Clasificación AAOMS (2014):

- o Estadio 0: Sin evidencia clínica de hueso necrótico, con signos radiográficos inespecíficos pero relacionados con la enfermedad y presencia de sintomatología.
- o Estadio 1: Exposición de hueso necrótico o presencia de fístula que sonda a hueso en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.
- o Estadio 2: Exposición de hueso necrótico o presencia de fístula que sonda a hueso, asociada con infección, dolor y eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento.
- o Estadio 3: Exposición de hueso necrótico o fístula que sonda a hueso en pacientes con dolor, infección y al menos 1 de los siguientes: exposición del hueso necrótico con extensión más allá del hueso alveolar (borde inferior y rama mandibular, seno maxilar, cigoma maxilar) dando lugar a una fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal/oroantral u osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o a la base del seno maxilar.

El tratamiento habitual del cáncer oral en estadios iniciales (I y II) es la cirugía o la radioterapia. La cirugía se basa en la extirpación del tumor con márgenes de tejido sano que se combina con la disección cervical si hay afectación ganglionar. La radioterapia se usa como monoterapia en el caso de tumores de pequeño tamaño o en pacientes no candidatos a

cirugía por motivos de edad o estado general. En estadio localmente avanzado (3) se combinan ambos tratamientos y puede ser necesaria una segunda cirugía de reconstrucción de tejidos. La quimioterapia también es otra opción de tratamiento en estadios III/IV en los que se puede combinar también con la radioterapia. El quimioterápico que se emplea habitualmente es el cisplatino, el cual tiene poder radiopotenciador (7). En el caso de contraindicación del cisplatino (por insuficiencia renal notable, anafilaxia o mielosupresión, entre otros), el carboplatino y el cetuximab (anticuerpo contra factor (EGFR) son fármacos alternativos que presentan menor toxicidad.

Recientemente ha surgido una nueva generación de fármacos que suponen una alternativa a la quimioterapia tradicional, es la llamada terapia dirigida o terapia molecular. En el caso del cáncer de cabeza y cuello, esta terapia se basa en anticuerpos monoclonales y en la inmunoterapia. El cetuximab es el único anticuerpo que ha sido aprobado en este tipo de tumores. En cuanto a la inmunoterapia, son dos los fármacos aprobados: el nivolumab y el pembrolizumab, ambos empleados en estadios avanzados y empleados en población refractaria a platino, aunque el uso de nivolumab está pendiente de aprobación en Europa (7,8). El nivolumab y el pembrolizumab son dos anticuerpos dirigidos contra la molécula PD-1, la cual se expresa en células del sistema y también en células tumorales. A través de dicha molécula se unen ambos tipos de célula (inmune y tumoral) con la consiguiente afectación al sistema inmune. Ambos anticuerpos van dirigidos a evitar dicha unión y conseguir un efecto antitumoral.

El metotrexato es otro fármaco que se pauta como tratamiento para la artritis reumatoide y otras alteraciones autoinmunes o autoinflamatorias como la psoriasis. Además, también se utiliza como quimioterápico para el cáncer de cabeza y cuello (9,10). Los casos encontrados en la literatura de osteonecrosis asociada a la toma de metotrexato como tratamiento de la artritis reumatoide tienen una etiopatogenia desconocida y podría estar relacionada con su efecto inmunosupresor (11).

Al igual que en la osteoradionecrosis, el tratamiento de la osteoquimionecrosis también se basa en la combinación de tratamiento conservador y tratamiento quirúrgico. El tratamiento conservador se basa en el empleo de enjuagues bucales, antibióticos (espiramicina, amoxicilina/clavulánico), oxígeno hiperbárico (HBO), tratamiento con láser a baja potencia, plasma rico en factores de crecimiento, aplicación de teriparatida o de aceite de ozono. Todo ellos se consideran terapias coadyuvantes en el manejo de la osteoquimionecrosis. Además, también se ha analizado el tratamiento con pentoxifilina y tocoferol (12,13).

El tratamiento quirúrgico, al igual que en la osteoradionecrosis, también se basa en el desbridamiento de la herida con posible eliminación de fragmentos de hueso desvitalizados (secuestromía). Técnicas más avanzadas implican la alveolectomía o resección marginal o segmentaria. También se realiza otra técnica que es la decorticación en la que se elimina la cortical ósea lateral e inferior mandibular para poder acceder a la cavidad medular infectada. La técnica más radical es la mandibulectomía, que puede ser alveolar (con secuestros limitados al reborde alveolar) o segmentaria (con secuestros que exceden la profundidad del reborde alveolar en la zona más inferior). Esta técnica consiste en la eliminación parcial de la mandíbula con márgenes óseos sanos. Si se realiza esta última técnica, es necesario hacer una segunda cirugía reconstructiva, bien inmediata a la mandibulectomía o en un segundo tiempo quirúrgico (14).

La falta de evidencia actual sobre la osteonecrosis causada por fármacos no antireabsortivos en cáncer oral plantea la pregunta de saber cuál es el mejor tratamiento según su estadio. Para responder a dicha pregunta se seleccionaron estudios que planteasen pautas de tratamiento enfocadas a resolver o mejorar distintos signos y síntomas de la osteoquimionecrosis.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Tras una primera búsqueda exhaustiva de la literatura no se encontraron publicaciones sobre osteonecrosis causada por la toma de fármacos

quimioterápicos en cáncer oral. Es por ello que se realizó una segunda búsqueda que se centró en analizar qué fármacos se habían reportado como causantes de osteonecrosis en otros tipos de cáncer y si también eran de aplicación en cáncer oral. De esta forma se buscó extrapolar pautas de tratamiento y formular recomendaciones según el estadio de osteonecrosis. Es importante puntualizar que en cáncer oral no existe evidencia, pero sí se encontraron tres fármacos quimioterápicos asociados a la osteoquimionecrosis que también se pautan en pacientes con cáncer de cabeza y cuello: nivolumab, pembrolizumab y metrotexato (9,15,16). Si bien la toma de cisplatino constituye un factor de riesgo para el desarrollo de osteoquimionecrosis (3), no se encontraron artículos de casos reportados ni del tratamiento empleado. Además, se realizó una tercera búsqueda sobre tratamiento específico de la osteonecrosis asociada a fármacos no antireabsortivos. Dicha búsqueda dio lugar a un número limitado de publicaciones: una revisión sistemática y dos series de casos sobre quimioterápicos que se pautaron para otros tipos de cáncer distinto al oral.

Para responder a la pregunta PICO se seleccionaron 8 estudios: una revisión sistemática con metaanálisis (12), tres revisiones sistemáticas (15,17,18), un estudio de cohorte retrospectivo (19), dos series de casos (9,16) y un artículo de opinión de expertos (20). Dos de los artículos analizaron el tratamiento conservador (9,18) y los otros seis estudios estudiaron ambas opciones de tratamiento (Tabla Pregunta 19.1 a 19.6 - Anexo Tabla de evidencias) (1-28).

Nicolatou-Galitis y cols. llevaron a cabo una revisión sistemática acerca de la osteonecrosis producida por fármacos no antireabsortivos. De estos fármacos, uno de ellos se pauta en cáncer oral (nivolumab) aunque en este estudio la osteonecrosis fue causada por la toma de este fármaco en pacientes con cáncer de pulmón (15). Decaux y cols. recientemente describieron el primer y único caso hasta la fecha de osteoquimionecrosis asociada a la toma de epacadostat (inhibidor enzimático experimental) en combinación con pembrolizumab (anticuerpo monoclonal empleado en el cáncer pulmón y también en el cáncer de cabeza y cuello). La publicación reporta un caso

en el que la paciente falleció antes de poder estadificar y plantear un tratamiento para la osteonecrosis (16).

Por otro lado, se encontró una publicación de dos casos de osteoquimionecrosis asociados a la toma durante 20 años de metotrexato en su uso como tratamiento de la artritis reumatoide. El tratamiento del caso en estadio 1 se basó en enjuagues con peróxido de hidrógeno. En el caso en estadio 2 el tratamiento fue curetaje de la zona afectada y prescripción de oxitetraciclina 250mg 1/6h 30 días. Ambos casos se resolvieron (9).

Tratamiento conservador

Existe una evidencia cada vez mayor de que el tratamiento “conservador-quirúrgico” basado en el desbridamiento del hueso necrótico y posterior sutura sería más efectivo que el tratamiento conservador en los estadios 1 y 2 (2) durante la búsqueda bibliográfica se observó que los distintos autores emplearon la guía clínica descrita en 2014 por Ruggiero y cols. (orientada a osteonecrosis causada por bisfosfonatos y denosumab) para el tratamiento por estadios en el caso de osteoquimionecrosis causada por fármacos no antireabsortivos (2).

El tratamiento conservador de la quimionecrosis se basa en el empleo de antibióticos, enjuagues bucales, oxígeno hiperbárico (HBO), tratamiento con láser a baja potencia, plasma rico en factores de crecimiento o tratamiento con pentoxifilina y tocoferol (18,21,24).

En 2017 se realizó un estudio clínico aleatorizado sobre el empleo de oxígeno hiperbárico como tratamiento coadyuvante en el tratamiento de la osteoquimionecrosis. Se observó que reduce el tiempo de resolución de síntomas y se asocia a una mayor tasa de mejora clínica comparado con el uso de cirugía y antibióticos únicamente. El uso del oxígeno hiperbárico como único tratamiento dio lugar a un cubrimiento mucoso en sólo el 52% de los casos (22). No existe consenso en cuanto a los beneficios que aporta, si bien está claro que se considera una terapia coadyuvante a la cirugía de desbridamiento y secuestromía.

El láser de baja potencia empleado para el tratamiento de la osteoquimionecrosis es el de Er:YAG (con longitud de onda 2940 nm). Este láser, empleado con fin ablativo, disminuiría el efecto necrótico sobre el hueso y supondría una alternativa a las técnicas quirúrgicas actuales y proporcionaría una curación más rápida de los tejidos. Otros láseres que también se emplean con fines bioestimulantes son el de He-Ne, Nd:YAG o el láser de diodo (21,24). Se emplea en pacientes de estadios tempranos y también avanzados, siendo en la fase 2 y 3 donde se da la mayor prevalencia de uso. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para poder afirmar que el láser es superior a las intervenciones quirúrgicas habituales es cuanto a la curación completa de las lesiones. Otras publicaciones estiman que su uso sería más efectivo en el tratamiento conservador en combinación con otras terapias. Por otro lado, la combinación de tratamiento quirúrgico y láser no ofrecería mejoras significativas en los pacientes (21). En cuanto a su función analgésica, no existe evidencia suficiente que demuestre superioridad frente a otros tratamientos, aunque sería más efectivo en estadios tempranos en lo que se refiere a la estimulación de formación de hueso (24). Estos estudios fueron realizados en pacientes con pauta antirreabsortiva, por lo que no fueron incluidos para elaborar las recomendaciones.

La efectividad del tratamiento con concentrado plaquetario es controvertida y existe poco nivel de evidencia en los estudios publicados. Los tres concentrados plaquetarios más empleados son el plasma rico en factores de crecimiento, el plasma rico en plaquetas y el plasma rico en fibrina. Proporciona mayor tasa de curación en combinación con el tratamiento quirúrgico pero los resultados no son claros en los diferentes estudios, debido a la falta de unificación del criterio “curación” y al uso de otras terapias junto con el concentrado plaquetario que dificultan discernir a qué tratamiento es debido dicha mejoría o curación (23).

Heifetz-Li y cols. realizaron una revisión sistemática sobre el uso de pentoxifilina y tocoferol en el tratamiento de la osteoquimionecrosis por antirresortivos, debido al buen resultado

obtenido en la osteoradionecrosis. Sin embargo, tras hacer revisión de la literatura, los autores concluyeron que en este campo la evidencia aún es muy limitada y que a pesar de que el tratamiento es prometedor, el nivel de evidencia y la calidad de los artículos publicados hasta la fecha son insuficientes (18).

Si bien la clasificación llevada a cabo por Ruggiero y cols. es de uso común en todas las publicaciones, el tipo de tratamiento de acuerdo al estadio ha cambiado desde la publicación de esta clasificación. En ella se recomienda el tratamiento conservador no quirúrgico en el estadio 1, el cual cursa con exposición ósea de forma asintomática (6). Sin embargo, un año más tarde (2015), este mismo autor realizó un estudio de cohortes en el que observó que aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico en estadio 1 y 2, tuvieron 28 veces más probabilidades de mejoría o curación [OR ajustada:28.7; $p < 0.0001$] que aquellos que recibieron tratamiento conservador. El tratamiento quirúrgico se basó en alveolectomía o resección marginal o segmentaria. Además, los pacientes en estadios 1 y 2 tuvieron mejores resultados tras el tratamiento que los casos en estadio 3. Concluyeron que los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico en estadios tempranos tuvieron mayor probabilidad de mejoría o de curación completa de las lesiones (19).

Ristow y cols. quisieron analizar si realmente el tratamiento conservador era efectivo en estadios tempranos, llevando a cabo un estudio a 10 años con 75 pacientes en estadio 1 en el que el tratamiento se basó en enjuagues de clorhexidina 0.2% y tratamiento antibiótico en caso de infección. El éxito del tratamiento se midió en base a la curación total de la mucosa sin infección ni exposición ósea. Observaron que un 91.3% de los pacientes no sólo no mejoró, sino que se produjo un avance de la patología a estadios 2 y 3 en aproximadamente un 80% de los casos y un 68% de los casos requirió tratamiento quirúrgico. Los autores concluyeron que el tratamiento conservador debería quedar reservado a aquellos pacientes reacios a someterse a cirugía o bien aquellos cuyo estado médico general desaconseja la intervención (25).

Posteriormente en 2017, ElRabbany y cols. llegaron a la misma conclusión al realizar una revisión sistemática con metaanálisis sobre la efectividad de los distintos tratamientos (12).

En 2019 se llevó a cabo un comité de expertos europeos en relación al manejo de la osteonecrosis por medicamentos. Se puso en relieve la necesidad de revisar el tratamiento indicado según el estadio en el artículo de consenso de Ruggiero y cols. en 2014. En este estudio, el tratamiento conservador se recomienda en los estadios 1 y 2 y el tratamiento quirúrgico en el 3. Los últimos estudios publicados refuerzan la evidencia de que la eliminación del hueso necrótico podría ser curativo (con cierre mucoso, desaparición de síntomas y prevención de progresión de la patología) en todos los estadios de osteoquimionecrosis, siendo el tratamiento quirúrgico el que tendría mayor tasa de éxito (20,25,28).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico preferente en pacientes con osteoquimionecrosis sería la realización de cirugía resectiva con márgenes sanos y posterior realización de injerto microvascularizado, el cual se ha observado que presenta una tasa de curación mucosa total de un 97%. Estos datos se obtuvieron a partir de la revisión sistemática realizada por Vanpoecke y cols. 2020 (17). Cabe mencionar que en dicha revisión no se especificó el origen farmacológico de la osteonecrosis.

Las decisiones terapéuticas expuestas hasta ahora contradicen lo encontrado en la revisión sistemática realizada por Nicolau-Gakitis en 2019, en el que se realizó una búsqueda específica de las osteoquimionecrosis producidas por fármacos no antireabsortivos (antiangiogénicos y quimioterápicos, entre otros). La búsqueda comprendió 31 series de casos, en el que el tratamiento conservador (no quirúrgico) fue el más común en este tipo de osteonecrosis, mientras que el tratamiento quirúrgico estuvo orientado a casos en estadio 3 que no respondieron al tratamiento conservador. La conclusión de los autores fue que, debido a que la semivida de los fármacos no antireabsortivos (5 horas-32 días) es mucho menor a la de los antireabsortivos (25 -360 días),

el pronóstico de este tipo de osteonecrosis es mejor, con una curación más rápida y mayor tasa de curación. Ello justificaría, según los autores, el uso preferente del tratamiento conservador frente al quirúrgico (15).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Al igual que en la osteoradionecrosis, no existe un protocolo unificado sobre el tratamiento de la osteoquimionecrosis según el estadio. Sin embargo, a diferencia de la ORN, en los últimos años se ha observado que el tratamiento quirúrgico proporcionaría una respuesta más rápida y con mayor probabilidad de curación que el tratamiento conservador-no quirúrgico. Las siguientes recomendaciones están adaptadas a la clasificación descrita por Ruggiero y cols. en 2014 (6). Debido a la inexistencia de artículos publicados sobre la osteoquimionecrosis en pacientes con cáncer oral, las recomendaciones se han formulado en base a evidencia extrapolada de otros estudios que además no aplicables directamente a la población diana. **(Nivel de evidencia: 2+ Grado de recomendación D).**

En pacientes en estado de riesgo solo se debería incorporar educación del paciente sobre este problema, no es necesario tratamiento alguno. En el estadio 0 al no haber exposición ósea y sólo sintomatología, se recomienda que el tratamiento sea sistémico y basado en el control del dolor (analgésicos) y en la aparición de posibles infecciones (antibióticos). Es importante monitorizar al paciente con controles periódicos y radiografías (aparición de esclerosis o exodoncias que tardan en cicatrizar). Esta modalidad de tratamiento también se recomienda para pacientes de edad avanzada, pacientes no candidatos a cirugía o en pacientes oncológicos con tratamiento paliativo. **(Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: D).**

En fases tempranas en las que se aprecie exposición ósea (estadios 1 y 2), se recomienda tratamiento conservador-quirúrgico basado en el desbridamiento con eliminación de posibles secuestros y en combinación con tratamiento

conservador coadyuvante: enjuagues de clorhexidina al 0.12%, cultivo microbiano para orientar la pauta antibiótica (en caso de infección asociada, presencia de fístula) con penicilina o bien quinolonas, metronidazol o clindamicina en caso de alergias y pauta analgésica. Otro tratamiento recomendado es el oxígeno hiperbárico. **(Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: D).**

En estadio 3 (avanzado) se recomienda tratamiento quirúrgico combinado con tratamiento antibiótico y analgésico. El tratamiento quirúrgico variará en función del tamaño de la lesión: desbridamiento quirúrgico, alveolectomía, mandibulectomía marginal o segmentaria. Estos dos últimos tratamientos se recomiendan para los casos más agresivos y pueden ir acompañados de cirugías reconstructivas (injerto libre microvascularizado). **(Nivel de evidencia: 1-. Grado de recomendación: D).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Debido a la limitada literatura existente, son necesarios estudios de cohortes prospectivos que permitan establecer la frecuencia y origen de la osteonecrosis por fármacos empleados en el cáncer oral, así como estudios clínicos aleatorizados para conocer el mejor tratamiento según el estadio de la patología.

Sería importante saber cuál es el efecto de este tipo de fármacos a nivel inmunológico del paciente, a nivel angiogénico y de remodelado óseo y en qué medida estaría asociado al desarrollo de una osteonecrosis posterior.

La línea de investigación actual en el tratamiento de muchos tipos de cáncer es la terapia dirigida o terapia molecular, y es por ello que, ante la progresiva evidencia existente de osteonecrosis asociada a este tipo de terapia, es importante conocer la fisiopatología y optar por un seguimiento minucioso de los casos, así como adoptar protocolos de prevención.

PREGUNTA CLÍNICA 20.- TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA XEROSTOMÍA SEGÚN SU ESTADIO?

INTRODUCCIÓN

Se define la xerostomía como la sensación de tener la boca anormalmente seca por la disminución del flujo salival y/o de su fluidez, debido a la reducción o a la ausencia de su producción. Objetivamente se considera hiposecreción salival cuando el flujo salival total es menor de 0,1-0,2 ml/min en reposo, o menor de 0,4-0,7ml/min tras la estimulación con sialogogos.

Esta condición implica una alteración en la calidad de vida de las personas que la padecen lo que, en el caso de pacientes tratados con radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT) asociados o no a tratamientos quirúrgicos resectivos, como tratamiento de un cáncer de cabeza y cuello, se traduce en múltiples dificultades que afectan el habla, la alimentación, el sueño, causan sensación dolorosa (disgeusia, glosodinia), imposibilidad de llevar una prótesis removible, la aparición de lesiones mucosas o infecciones bucales de repetición o el aumento del riesgo de caries, entre otras (1). Por este motivo, es importante revisar la evidencia científica existente acerca de los posibles tratamientos, o respecto a las medidas paliativas contra la xerostomía y sus consecuencias que padecen este grupo de pacientes.

Se estima que, a partir de una dosis de RT de 40 Gy existe un 50% de riesgo de que el flujo salival disminuya a menos del 25% de los valores pre-RT (2). Según Charalambous y cols. el grado de afectación de las glándulas salivales dependería también de la amplitud del campo irradiado, su fraccionamiento, la dosis por fracción y tipo de RT, la exposición previa o concurrente de QT y las de comorbilidades asociadas en cada caso (3).

Los estadios de la xerostomía se han valorado por diferentes escalas basadas en la sensación subjetiva que tiene el paciente. También se ha cuantificado objetivamente mediante la medición del flujo salival total en condiciones basales o estimulado con distintas sustancias o medios

físicos. Las medidas recomendadas para paliar la xerostomía variarán según el estadio o grado de afectación y la respuesta a los tratamientos. La producción y calidad de la saliva no solo va a depender del grado de afectación glandular, si no también de otros factores concurrentes, como son la localización del tumor, la presencia de adenopatías, el tratamiento con RT bilateral (4), la patología general del paciente, la medicación que toma (antidepresivos, betabloqueantes, antihistamínicos, etc.), el flujo salival total previo al tratamiento con RT o la edad.

Dentro de las escalas subjetivas más frecuentemente utilizadas, que pueden ser de referencia para la clasificación de la xerostomía y la valoración de los resultados de los tratamientos, se proponen:

- Escala de Likert de 4 puntos (0-1-2-3) siendo 0 la percepción de ningún trastorno y 4 el mayor grado de intensidad de las alteraciones. Esta escala es aplicable a todas las sensaciones derivadas de la boca seca o de cualquier otra alteración que quiera cuantificarse (dificultad en el habla, deglución (disfagia), dolor bucal, etc.).
- Valoración de la “calidad de vida” (de las siglas en inglés Quality of Life-QoL). Se trata de escalas que valoran 15 aspectos diferentes, valorados cada uno de 1 a 5 puntos. La suma total podrá sumar de 15 a 75 puntos.
- Escala analógica visual (EAV de sus siglas en español o “visual analogue scale”- VAS de sus siglas en inglés), en las que el paciente puede gradar la intensidad del trastorno que padece traduciendo dicha intensidad a lo largo de una línea de 100 mm, siendo 0 la no percepción y 100 la máxima intensidad posible.

Otras escalas de valoración de la xerostomía han sido desarrolladas por diferentes autores, organismos o sociedades científicas, como son las propuestas por:

- CTC 3.0 (Common Toxicity Criteria National, Cancer Institute) que describen 3 grados de intensidad (5)(6)
 - o Grado 1: sequedad leve sin minusvalías
 - o Grado 2: sequedad que requiere la ayuda de líquidos para tragar
 - o Grado 3: sequedad que causa alteraciones en la alimentación, para dormir, hablar u otras actividades.

- CTCAE v5.0 (Common Terminology criteria for adverse events), que describe el nivel de intensidad de los efectos adversos (7)
 - o Grado 1: asintomáticos o leves. Diagnóstico clínico. Intervención no indicada
 - o Grado 2: moderados, mínimos. Intervención no indicada
 - o Grado 3: severos, significativos, no comprometen la vida. Precisan de tratamiento
 - o Grado 4: amenazan la vida. Precisan de intervención urgente
- Escala analítica LENT-SOMA (Late Effects on Normal Tissue–Subjective, Objective, Management, Analytic) que comprende 4 grados que según la percepción subjetiva (8):
 - o Grado 1: xerostomía ocasional, parcial pero persistente
 - o Grado 2: objetiva
 - o Grado 3: sequedad completa no debilitante
 - o Grado 4: completa debilitante
- RTOG-EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)
 - o Grado 1: ligera sequedad: Buena respuesta a la estimulación
 - o Grado 2: sequedad moderada. Respuesta baja a la estimulación
 - o Grado 3: sequedad grave. Sin respuesta a la estimulación
 - o Grado 4: fibrosis
- EORTC-QLQ- N&H 35 (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Quality of Life Questionnaire). Combinación de preguntas con escala junto con otros aspectos que el paciente debe marcar si están presentes o no (9).

El conocimiento de diferentes escalas de gradación permitirá interpretar los resultados de los tratamientos que se han ensayado con el fin de mejorar esta situación limitante en la vida de los pacientes que la padecen, aunque se ha demostrado que la concordancia entre el grado de xerostomía otorgado por los profesionales es menor que el que perciben los pacientes (10,11).

Los cambios en los protocolos hacen necesario reevaluar las indicaciones de los diferentes tratamientos de la xerostomía en el contexto de un paciente

que ha sido irradiado en cabeza y cuello además de reconsiderar dichas indicaciones, el nivel de eficacia de las terapias propuestas y los efectos adversos descritos así como las nuevas posibilidades.

A fin de ofrecer la información a los profesionales y pacientes, sobre las indicaciones y los resultados de los tratamientos dirigidos a la resolución o a la mitigación de la xerostomía con el fin de mejorar la función, las complicaciones derivadas y la calidad de vida en los pacientes tratados con RT de cabeza y cuello, se ha formulado una pregunta sobre cuáles son los tratamientos recomendados en la actualidad en función del grado de afectación o estadio de xerostomía que presenta el paciente.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

(Se seleccionó la evidencia descrita en la Tabla Pregunta 20 - Anexo Tabla de evidencias) (1-33)

1- Tratamientos farmacológicos, químicos y fitoterapia.

- Pilocarpina y cevimelina. Son fármacos agonistas selectivos de los receptores colinérgicos. En la revisión sistemática de Mercadante *y cols.* (12) se analizan los datos sobre 20 estudios entre los cuales, cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que se valoran los resultados mediante una escala VAS a las 12 semanas de tratamiento comparado al placebo. Se concluye que ambos productos (pilocarpina 1 comprimido cada 8 horas, vía oral) al ser comparados con placebo, presentaron igual efecto beneficioso a corto plazo respecto al aumento del flujo salival a corto plazo (aumento de flujo a los 60'). Debe destacarse que se reportan efectos adversos como náuseas, vómitos, sudoración y poliuria que pueden verse agravados en pacientes de edad avanzada que toman simultáneamente otros fármacos, lo que puede llegar a provocar una gran intolerancia y una clara contraindicación (13). Beech *y cols.* también destacan el mismo inconveniente, a pesar de su eficacia (14). Se ha propuesto también la pilocarpina por vía tópica. Debe tenerse en cuenta que su acción beneficiosa estará en función de la extensión del daño tisular de las glándulas salivales y que los efectos adversos son dosis dependientes.

- Amifostina. Se trata de un compuesto orgánico que actúa sobre los radicales libres como radioprotector, gracias su metabolito activo (amitiol WR-1065)(15), que debe ser administrado a una dosis de 200mg/m² por vía endovenosa antes de la sesión de RT (16). En un metanálisis que integraba 16 ECAs con un total de 1167 pacientes, la amifostina demostró su eficacia para disminuir el riesgo de desarrollar mucositis grado 3-4, la xerostomía aguda grado 2-4, o tardía grado 2-4 (reducción del riesgo del 40%) o el grado 3-4 de disfagia según una valoración de la respuesta al tratamiento (resolución parcial o completa) evaluada a las 6 semanas, según propone la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, analizando los datos en el subgrupo de pacientes en tratamiento concomitante con QT no se demostró eficaz, aunque los autores declaran que estos resultados se extraen de estudios con una alta heterogenicidad. Las mayores controversias a cerca de la amifostina son su toxicidad y el posible efecto protector tumoral, lo que implicaría una disminución de la respuesta al tratamiento con RT del tumor. Según los resultados de esta revisión, no se observaron ni efecto protector del tumor (sin diferencias entre grupos tratados con amifostina respecto al grupo control sobre la resolución parcial o completa del tumor), ni efectos hematológicos adversos (leucopenia, anemia o trombopenia). Las complicaciones más comunes relacionadas con su toxicidad fueron las náuseas, vómito, hipotensión o reacciones alérgicas con un 5, 6, 4 y 4% respectivamente y son menores si su administración es por vía subcutánea, aunque parece que esta vía no es tan eficaz respecto al riesgo de padecer mucositis grado 3-4. Esta revisión concluye que la amifostina redujo significativamente la mucositis, la xerostomía y la disfagia sin proteger el tumor en pacientes tratados con RT siendo su toxicidad aceptable (17). Por otro lado, cabe destacar que, en un documento de consenso redactado por expertos, no se recomienda su uso y propone distintas soluciones preventivas dirigidas a mejorar la salud bucal (suprimir el consumo de tabaco y alcohol, cambiar de cepillo dental con frecuencia, usar colutorios sin medicamentos y mantener una buena hidratación), como la mejor solución para prevenir la xerostomía, dada la toxicidad y coste económico de la amifostina. Estos mismos autores revisan distintos tratamientos según los grados de intensidad de la xerostomía medidos con la escala

analítica SOMA de 4 grados, que corresponden a un déficit del flujo salival pre-tratamiento del 76-95%, 51-75%, 26-50%, 0-25% respectivamente (grados del 1 al 4). En función del grado de afectación se proponen diferentes actuaciones recomiendan: en el grado 1, ninguna actuación; en el grado 2 substitutos salivales, caramelos o goma de mascar sin azúcar y sialogogos ocasionalmente; en el grado 3, las mismas mediadas usadas con mayor frecuencia y en el grado 4, el uso de substitutos de la saliva, agua en las comidas, caramelos sin azúcar, goma de mascar y sialogogos. El uso de otras sustancias como la bencidamina, aloe vera en gel o productos derivados de la miel también podrían ser aconsejables, según estos autores (8). En una revisión sistemática y metanálisis publicado por Guy *cols.* en el que se analizaba la eficacia de la amifostina 16 ECAs (1167 pacientes) (604 y 563 en cada brazo).

- Ácido málico. Lajer y *cols.* (18) proponen el uso del ácido málico en forma de goma de mascar como sialogogo. En el mismo paciente se evaluaban el efecto y el potencial erosivo de comprimidos estimuladores de ácido málico (Xerodent®, Xerodent con fluoruro sódico®), respecto a la no estimulación, recogiendo el flujo salival por periodos de 10', pH y saturación de hidroxiapatita (HA) y Fluoroapatita. Los resultados demostraron que el flujo salival aumenta 15 veces ($p < 0,001$) con el uso de ácido málico con esta presentación. No se demostró una mayor disolución de la HA en ninguna de las muestras y solo una pequeña disminución del pH. Ambas preparaciones se consideran no erosivas para el esmalte, aunque se recomienda la preparación fluorada para una mayor protección dental.

- Caramelos ácidos modificados con calcio. Efecto de estimulación del flujo salival. Han sido propuestos por Jensdottir y *cols.* (19) que confirman la utilidad comparados con caramelos ácidos no modificados en un grupo de pacientes sanos y un grupo de pacientes irradiados en los que se mide la saturación y la disolución de HA tras su consumo. Los resultados mostraron una menor disolución de la HA medida en saliva comparado con el control no modificado ($p < 0.01$). Debe destacarse que los pacientes del grupo test se trataron con RT ipsilateral.

- Cloruro de betanecol (BC). Es un fármaco parasimpaticomimético. En un estudio realizado en 45 pacientes irradiados con una dosis entre 60-70 Gy) que presentaban xerostomía severa (93,3%) se suministró 50 mg/día de BC en forma de dos comprimidos dos veces al día vía oral durante 3 meses (20). Se evaluaron el flujo salival y flujo estimulado, pH y capacidad tampón, concentración de proteínas, peroxidasa, amilasa y catepsina en cuatro tiempos: antes de su suministro, 1 mes, 2 y 3 meses después, además de registrar el grado de xerostomía subjetiva según NCI CTCAE, v3.0 en los mismos periodos de tiempo (21). Según la escala los pacientes grado 3 mejoraron la xerostomía en los diferentes tiempos de estudio. El porcentaje de grado severo disminuyó en los tiempos 2, 3 y 4 (80,5%, 75,7%, 70%), y aumentó la proporción de grado medio (tiempos 2, 3, 4: 19,5%, 24,3%, 30%). No hubo diferencias en el flujo salival entre los tiempos 2, 3 y 4. La concentración de proteínas disminuyó, aumentó la concentración de amilasa y la actividad de la catalasa y disminuyó la actividad de la peroxidasa después del segundo mes para el flujo salival total estimulado ($p < 0.05$).

- Visco-Ease® (LMS 611) es un protector mucoso que mimetiza el efecto producido por los organelos celulares que favorecen la lubricación de la superficie de los tejidos, como los alveolos pulmonares o los queratinocitos cutáneos. Previene la adhesión entre superficies de tejidos o las secreciones excesivamente viscosas. Se han ensayado en la fibrosis quística pulmonar o en el síndrome del ojo seco. En un ECA controlado a doble ciego, comparando Visco-Ease® en spray contra placebo (suero salino) en pacientes sometido a tratamiento con RT o QT, los pacientes utilizaron el spray dos veces al día pulverizándose la lengua. Se recogieron los resultados semanalmente desde el inicio del tratamiento con RT y/o QT y mientras avanzaban en el tratamiento, mediante el cuestionario GRIX, así como los efectos adversos. Finalmente se analizaron los resultados en 31 pacientes (19 grupo test, 12 grupo control). No se encontraron diferencias entre grupos, aunque los autores reconocen que hubiese sido necesaria una estratificación de los pacientes de cada grupo y un mayor número de participantes, atribuyendo también al placebo un efecto relevante en los resultados (22).

- Tomillo y miel. El uso de los enjuagues con 20 ml de tomillo puro con miel, diluidos en 100 ml de agua purificada 15' antes de la RT, 15' y 6 horas después a lo largo del tratamiento con RT y a 4 semanas y 6 meses después, fue ensayado con el objetivo de mejorar la xerostomía y la calidad de vida de los pacientes tratados con RT no paliativa al menos durante 4 semanas. Los resultados del uso de este preparado se valoraron mediante escala de VAS respecto a la xerostomía, escala de Lickert respecto a la intensidad de la xerostomía, el dolor, la disfagia, las alteraciones del gusto y los problemas dentales, además de con un cuestionario de 15 puntos con una escala del 1 al 5 que se utilizó para medir la calidad de vida (QoL). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa del efecto de la intervención respecto al grupo control tratado con suero salino ($F = 8.474$ $p < 0.001$) y respecto a la calidad de vida ($F = 13.158$ $p < 0.001$), además de una diferencia significativa en el dolor etiquetado como intenso o insoportable ($F = 10.524$ $p < 0.001$) y respecto a la disfagia ($F = 4.525$ $p = 0.033$). Al final del tratamiento (semana 7) en el grupo control se encontró un 0% de xerostomía Grado 3 y 4 y un 25% en el grupo test ($p < 0.003$) para los mismos grados de intensidad. Al mes, el 61,1% de los pacientes del grupo test habían mejorado los síntomas de xerostomía o habían desaparecido, versus el 88,9% del grupo control. Se constató el paso al grado inferior de la escala en los grados 3 y 4 en todos los síntomas evaluados al mes. Respecto a QoL existieron diferencias entre test y control a 1 y 6 meses igual que en la satisfacción general medida por escala VAS (3).

- Fitoterapia. En un estudio observacional de casos y controles en el que se incluyeron 42 pacientes (grupo test 28, grupo control 14) se suministraron a un grupo test infusiones preparadas con: Wu Mei (Fructus Prunus mume), San Qi, and Tian Hua Fen (Radix Trichosanthis), Sha Shen (Radix Glehniae littoralis) Mai Dong Tang (Radix Ophiopogonis japonicas), Liu Wei, Di Huang Wan y Gan Lu Yin, 2 veces al día, lo que se describe como una terapia usual en la medicina tradicional China. Esta composición herbal tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes y tiene la capacidad de aumentar la producción de

saliva según los autores. Los grupos comparados fueron homogéneos respecto a flujo de saliva estimulada y no estimulada y respecto a QoL con escala VAS. Los resultados a 1, 3 y 6 meses mostraron que el flujo estimulado para el grupo test pasó de 0.15 ± 0.28 ml/min a 0.32 ± 0.22 ml/min al final del 3er mes ($p = 0.04$) y llegó a 0.46 ± 0.23 ml/min al 6º mes ($p = 0.001$). El grupo tratamiento mejoró la calidad de vida en términos de habla ($p = 0.005$), al comer ($p = 0.02$) y respecto al dolor ($p = 0.04$) a los 6 meses, no siendo eficaz en este aspecto a corto plazo. No se reporta información sobre efectos adversos (23).

2- Tratamientos con agentes físicos

- Fototerapia con Laser. Se le atribuye un efecto biomodulador en diferentes procesos metabólicos a través de la conversión de la energía luminosa en procesos bioquímicos y fotofísicos. Las mitocondrias absorben la luz laser visible incrementando la producción de ADN, lo que hace aumentar la proliferación celular y la síntesis de proteínas (24). En un estudio prospectivo se establecieron dos grupos no aleatorizados de pacientes que fueron tratados con RT bilateral. El grupo 1 (12 pacientes) recibió 3 sesiones de laser de diodo/semana (660nm, 6 j/cm², 0,24 J, 40 mW) y el grupo 2 (10 pacientes) 1 sesión semanal de las mismas características a nivel intraoral en 12 puntos, evitando la zona de localización del tumor. Se valoró de la xerostomía (flujo salival no estimulado y estimulado con ácido cítrico) en la primera y la última sesión de laser y después del tratamiento con RT, adicionalmente los pacientes respondieron tres cuestionarios para la valoración subjetiva de los resultados (VAS- para valorar la intensidad de los síntomas, TESS-Treatment-Emergent Symptom Scale (valores de 0-4) y XI- para valorar los síntomas y su frecuencia). La xerostomía fue menor en el G1 ($p < 0,05$) en el que el flujo salival no disminuyó significativamente a lo largo del tiempo, aunque sí respecto a antes del tratamiento con RT. El flujo salival fue menor para el grupo G2 ($p < 0,05$). Se concluye que la fototerapia es útil como coadyuvante para mejorar la hipofunción de las glándulas salivales con una pauta de tres sesiones al día, aunque los pacientes estén tratados con QT concomitante. Debe destacarse que los grupos comparados no eran homogéneos y

ni aleatorizados. No se reportaron variaciones respecto a una escala del grado de xerostomía subjetiva.

- Oxígeno hiperbárico (OHB). Los efectos tempranos del OHB descritos son: una mayor oxigenación de los tejidos, un efecto antiinflamatorio, capacidad de reducción del edema y la activación de la fagocitosis; siendo los tardíos: el aumento de la vascularización, la osteogénesis y una mayor síntesis de colágeno por los fibroblastos (25). Teguh y cols. diseñaron un modelo predictivo que se demostró sensible y específico para la xerostomía introduciendo las diferentes variables que presentaban los pacientes irradiados. La finalidad de su trabajo era poder seleccionar los pacientes que podrían responder mejor a la terapia con OHB, dado el alto coste de estas sesiones y sus efectos adversos, consiguiendo de este modo una guía que permitiera establecer su indicación con una buena relación coste /efectividad (4). El mismo autor (26), presentó los resultados del OHB respecto al tratamiento temprano con OHB (30 sesiones, 2,5 ATA, 90' día, 5 días) en un ECA, en el que se reclutó un grupo de 19 pacientes tratados con RT a dosis de entre 46 y 70 Gy, comparados con un grupo no tratado con OHB. Los resultados se valoraron mediante las escalas [EORTC] QLQ-C30, EORTC QLQ Head and Neck Cancer Module (H&N35), Performance Status Scale, y una escala VAS para los síntomas de boca seca y de dolor. Los registros se tomaron al inicio de la RT; tras 46 Gy; al final RT; a las 2, 4, 6 semanas y a los 3, 6, 12, y 18 meses de seguimiento. La diferencia entre HBO vs. no-HBO fue significativa para los parámetros: EORTC H&N35 tragar ($p = 0.011$), EORTC H&N35 boca seca ($p = 0.009$), EORTC H&N35, saliva pegajosa ($p = 0.01$), PSS comer en público ($p = 0.027$) y dolor en la boca (VAS; $p < 0.0001$), concluyendo que, los pacientes tratados presentan una mejor calidad de vida. Cankar y cols. (27), además de confirmar el efecto beneficioso del OHB en un estudio prospectivo realizado en 16 pacientes que recibieron entre 58-70 Gy, pudieron constatar que, el OHB también ejerce un efecto sobre la disminución del crecimiento salival de *S mutans*, *Lactobacillus* y *C Albicans* ($p < 0,001$, 0,05 y 0,05 respectivamente) después de 20 sesio-

nes (2,5 ATA, 100% O₂, 90' diarios), y del grado de xerostomía. El flujo salival total aumentó (0.20 +/- 0.1 to 0.39 +/- 0.2 ml/min, $p < 0,001$), así como pH salival (6.0 +/- 0.2 a 6.5 +/- 0.1 ($p < 0.05$)). No se observaron diferencias respecto a la capacidad tampón salival antes y después de las sesiones. Concluyen, además, que el uso de OHB puede disminuir indirectamente la incidencia de caries en este grupo de pacientes tratados con RT.

Former y cols. (11) en un estudio piloto prospectivo en 80 pacientes, comparan el flujo salivar total (estimulado o no) y la sensación de xerostomía (VAS) antes y después de terapia con OHB (30 sesiones 2,4 ATA 90' seguidos de 5' de descompresión), en pacientes tratados con RT menos de 2 años antes. Antes de iniciar el tratamiento con OHB el 56% de los pacientes presentaban hiposalivación, de los cuales el 86% se etiquetaron con el diagnóstico de xerostomía. El 54% de los tratados con OHB aumentaron el flujo salivar, así como el 74% de los que fueron irradiados más de 2 años antes (tiempo que se estima que las glándulas salivales pueden recuperarse espontáneamente), tanto respecto al flujo estimulado masticando goma de parafina, como el no estimulado. La media del valor de VAS fue de 8 antes de las sesiones de OHB y 5 después en pacientes con un flujo salival < 0.1 ml/min, 4.5 antes y 3 después cuando el flujo salival era de 0.1 ml/min y 7 antes y 4 después en la población total. El cambio en la escala VAS fue de -1 (-8 a 6), con diferencias significativas en los pacientes con hiposalivación ($p < 0.001$), sin hiposalivación ($p < 0.01$) y para el total de la población estudiada ($p < 0.001$). No hubo correspondencia entre los valores de flujo salival y la sensación de xerostomía valorada por los pacientes. Los autores destacan que la OHB, además de actuar por efecto placebo, mejora la respuesta a las citocinas proinflamatorias, moviliza las células madre pluripotenciales y aumenta la vasculogénesis, aunque por el momento, no plantean su uso como terapia de la xerostomía ya que la mejoría detectada tras la aplicación del tratamiento con OHB puede ser debida a la mejora espontánea esperada a los dos años post RT. En la revisión narrativa de Ravi y cols. (28) también se concluye que el OHB es efectivo en cuanto a la mejora del flujo salival total, aumento del pH y disminución de

la colonización bacteriana y el riesgo de caries con buen resultado a largo plazo, en contraste con otras alternativas, que tienen efecto especialmente a corto plazo.

- Estimulación nerviosa transcutánea (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)). Se cree que actúa estimulando el nervio auriculotemporal, que es una vía aferente del núcleo salival, que a su vez estimularía la respuesta del reflejo de salivación. En un ensayo clínico no controlado preliminar sobre 15 pacientes con hiposalivación post RT (dosis total 64,6 + 7,2 Gy) evaluado por un investigador cegado, se estudió el efecto agudo de la aplicación de TENS sobre la salivación (29). Se realizó la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea con 50 Hz de frecuencia en pulsos de 250µs durante 20' sobre las glándulas parótidas de forma bilateral, ajustando la potencia según la tolerancia personal. Se cuantificó el flujo salival estimulado con dimeticona (tensioactivo) en gotas antes e inmediatamente después de la sesión. Los resultados se correlacionan con la intensidad soportada por el paciente y la dosis de RT recibida. La TENS aumentó significativamente el flujo salival ($p = 0,005$) entre 0,05 a 0,1 ml. No hubo diferencias respecto al resultado de la estimulación con TENS y el tiempo transcurrido desde el tratamiento con RT. Los autores concluyen que es un método efectivo, fácil de aplicar, con pocas contraindicaciones y sin efectos adversos que se ha demostrado eficaz para reducir el grado de hiposalivación. No aportan resultados respecto a valoraciones subjetivas de la xerostomía antes y después del tratamiento ni comparaciones con un grupo control. Como efecto adverso, en un estudio prospectivo en fase II (30), se ha reportado la aparición de contracciones musculares que cesan cuando se desactiva el dispositivo. El resultado es efectivo ya que mejora el flujo salival de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) pasando de 0,056 a 0,12 ml/min con un aumento medio 0,06 ml/min. El intervalo de aplicación del TENS respecto a la RT en este estudio influyó significativamente, lo que se contradice con lo reportado por Paim y cols. (29) en pacientes irradiados en la cavidad oral o la orofaringe.

3- Tratamientos invasivos

- Autotrasplante de glándulas salivales. Hagen y cols. (31) describen los resultados sobre 6 casos de un total de 11 a los que se practicó un autotrasplante de la glándula submandibular al antebrazo, reimplantándose 2-3 meses después de la RT al suelo de la boca. Se evaluó el flujo salival, EORTC QLQ-HN35, 37,41,42 y la xerostomía con una escala VAS (antes de la cirugía, del trasplante al antebrazo, antes y después de la RT, después del reimplante). De los 11 pacientes trasplantados y reimplantados se aportan los resultados sobre 5 casos en los que la xerostomía osciló entre leve (3 casos), moderada (1 caso) o sin xerostomía (1 caso) y una mejoría también en los valores de calidad de vida.

- Autotrasplante de células madre mesenquimales. Respecto a este tipo de terapia, el ECA en fase I y II de Von Buchwald y cols. (32) sobre 20 pacientes coincide en el diseño y resultados con el publicado por Grønhøj y cols. (33) quienes evalúan el uso de células madre mesenquimáticas (CMM) de origen adiposo en el tratamiento de la xerostomía post RT comparado con placebo, en 30 pacientes (1:1). En los pacientes del grupo test se implantaron CMM de origen adiposo en las glándulas submaxilares de forma guiada por ultrasonidos. Se registraron los cambios en el flujo salival no estimulado antes y 4 meses después del tratamiento infiltrativo. Los resultados mostraron una mejoría a 1 (33%; $p=0.048$) y a 4 meses (50%; $p=0.003$), y una disminución de la sintomatología de xerostomía medida con escala VAS respecto a la sed y la dificultad de comer alimentos sólidos. Las muestras de tejido glandular biopsiado, presentaron un aumento del tejido seroso y una disminución del tejido adiposo ($p=0.04$ and $p=0.02$, respectivamente), comparado con las de los pacientes a los que se les infiltró con placebo. Los autores concluyeron que esta técnica ofrece buenos resultados, aunque esperan la reevaluación al año de seguimiento.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

- Las indicaciones y resultados respecto al uso de la pilocarpina y la cevimelina para el tratamiento de la xerostomía causada por la radioterapia,

no pueden relacionarse en función del grado de afectación glandular previa a su administración. Su efecto está determinado por el grado de preservación glandular. Los efectos adversos de la pilocarpina pueden ser una restricción de su indicación. Los datos encontrados acerca de su eficacia se basan en comparaciones antes y después de su uso respecto al aumento del flujo salival o a una escala VAS, o respecto a placebo, sin determinar estos efectos según el grado de xerostomía (12-14). **(Nivel de evidencia: 1+, 2++, 2++, 4. Grado de recomendación: B. No puede establecerse el grado de recomendación respecto al tratamiento según el grado de severidad de la xerostomía).**

- La amifostina demostró su eficacia para disminuir el riesgo de desarrollar mucositis grado 3-4, la xerostomía aguda grado 2-4, o tardío grado 2-4 (reducción del riesgo del 40%) o el grado 3-4 de disfagia, pero no fue eficaz en el subgrupo de pacientes en tratamiento concomitante con quimioterapia. Aunque puede ser discutible, no tiene efecto protector tumoral, pero presenta eventos adversos. **(Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A).**

- En función del grado de afectación se proponen diferentes actuaciones: grado 1, ninguna actuación; grado 2 substitutos salivales, caramelos o goma de mascar sin azúcar y sialogogos ocasionalmente; grado 3, las mismas medidas usadas con mayor frecuencia y en el grado 4, el uso de substitutos de la saliva, agua en las comidas, caramelos sin azúcar, goma de mascar y sialogogos (8). **(Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: No puede establecerse un grado de recomendación).**

- El ácido málico o los caramelos ácidos con calcio añadido son efectivos y disminuyen el riesgo de aparición de caries por disolución de la hidroxiapatita (18) (19). **(Nivel de evidencia: 2-, 2-. Grado de recomendación: No puede establecerse un grado de recomendación).**

- El Betanecol disminuyó el grado severo (80,5%, 75,7%, 70%), y aumentó la proporción de grado medio (a 1, 2 y 3 meses: 19,5%, 24,3%, 30%).

No hubo diferencias en el flujo saliva entre los mismos tiempos (20). **(Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C).**

- La fitoterapia, el timol y la miel son efectivos en el tratamiento de la xerostomía. El enjuague de timol con miel a las 7 semanas disminuyó la xerostomía en los pacientes grado 3 y 4 en un 25% ($p < 0.003$) (3) (23). **(Nivel de evidencia: 2+, 1+. Grado de recomendación: B).**

- El Visco-Ease® no ha demostrado su eficacia. **(No puede establecerse el nivel de evidencia).**

- El oxígeno hiperbárico tiene efectos beneficiosos respecto a la xerostomía relacionado con los grados de afectación. Solo un estudio relaciona la media del valor de VAS (8 antes de las sesiones de OHB y 5 después en pacientes con un flujo salival < 0.1 ml/min, 4.5 antes y 3 después cuando el flujo salival era de 0.1 ml/min). No se encontraron resultados vinculados sobre grado de severidad de la xerostomía y la terapia con OHB en el resto de estudios incluidos (11) (26) (27). **(Nivel de evidencia: 2+, 1+, 3. Grado de recomendación: B).**

- Los estudios que valoran la eficacia de la TENS reportan diferencias significativas respecto al incremento de flujo tras su aplicación pero no los relacionan con el grado de severidad previa y posterior de la xerostomía (30). **(Nivel de evidencia: 3. Grado de recomendación: D. No puede establecerse el grado de recomendación respecto al tratamiento según el grado de severidad de la xerostomía).**

- Los tratamientos invasivos como el reimplante de la glándula submaxilar o la infiltración guiada por ultrasonidos de células madre mesenquimales, aunque ofrecen buenos resultados, se refieren a estudios con un escaso número de pacientes o con un corto seguimiento y no comparan sus resultados en función del grado intensidad de la xerostomía (31) (32). **(Nivel de evidencia: 1+. 3. Grado de recomendación: B. No puede establecerse un grado de recomendación para el reimplante glandular. No puede establecerse el grado de recomendación respecto al tratamiento según el grado de severidad de la xerostomía).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Aunque las escalas de gradación de la xerostomía son bastante equivalentes, son múltiples y no facilitan la comparación de resultados entre los estudios publicados. Los diferentes grados de xerostomía no se relacionan siempre con los valores iniciales y los obtenidos tras los tratamientos que se proponen para mejorar los síntomas de la xerostomía. Por estos motivos sería necesario protocolizar el diseño y la comunicación de los resultados de los tratamientos en estudios futuros. Los tratamientos locales, incluidos los mínimo invasivos como el transplante de células madre mesenquimales, la TENS o los tratamientos tópicos en forma de colutorio que no provocan efectos adversos, deberían prevalecer mientras que no se encuentren tratamientos sistémicos sin toxicidad. Debería investigarse los efectos a largo plazo de los tratamientos que se han propuesto.

PREGUNTA CLÍNICA 21: CUÁLES SON LAS INDICACIONES Y PLAZOS PARA LA REHABILITACIÓN PROTÉSICA E IMPLANTOLÓGICA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS ORALES ADULTOS?

INTRODUCCIÓN

La morbilidad de las terapias utilizadas para el tratamiento del cáncer oral es muy elevada y afecta seriamente al paciente en su capacidad funcional (masticación y dicción), estética y a nivel psicosocial. La rehabilitación funcional de estos pacientes es un objetivo primordial para su bienestar físico y psíquico y para la buena evolución de su enfermedad. Los estudios que examinaron la calidad de vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello después de completar el tratamiento oncológico informaron que es de gran importancia la recuperación de la función oral, mediante la rehabilitación protésica (1,3).

A este respecto, las secuelas de la cirugía oncológica incluyen en numerosas ocasiones una anatomía oral alterada, secundaria a la pérdida de estructuras óseas y de tejidos blandos o a las

técnicas reconstructivas tisulares. Este hecho hace que el uso de prótesis convencionales para la rehabilitación bucal de estos pacientes pueda verse en muchos casos comprometida o impedida, convirtiendo en un desafío su recuperación funcional. En estas situaciones se recurre a los implantes dentales como alternativa válida para conseguir una rehabilitación óptima en términos de masticación, dicción y estética. Pero su uso no está exento de controversia en relación con su impacto en la calidad de vida del paciente, con el momento idóneo para su colocación respecto a la cirugía y/o radioterapia (RT), con el tiempo de oseointegración (OI) necesario, con los factores que pueden influir en la supervivencia de los implantes como son la RT, la naturaleza del lecho óseo (nativo vs injertado), la localización maxilar o mandibular, el número de implantes o el tipo de prótesis a diseñar y con las complicaciones.

EVALUACION Y SINTESIS DE LA EVIDENCIA

De los artículos seleccionados para dar respuesta a esta pregunta, hemos incluido en la evaluación, los 30 trabajos que muestran un mayor nivel de evidencia científica (Tabla Pregunta 21 - Anexo Tabla de evidencias) (1-33).

Cabe destacar que solamente un estudio hace referencia a la rehabilitación oral con prótesis convencional exclusivamente (4), tres (5,6,7) realizan una comparación en cuanto al impacto en la calidad de vida y en la función específicamente entre las prótesis convencionales y las sobredentaduras implantosoportadas (SI), mientras el resto se refieren únicamente a rehabilitaciones implantosoportadas (8-33).

La influencia de la rehabilitación oral sobre la calidad de vida del paciente es analizada por 10 artículos (4-7,11-16), tres (8-10) estudian la influencia de la cronología del tratamiento protésico sobre los resultados y 17 (17-33) valoran la influencia de distintos factores sobre la supervivencia de los implantes y las prótesis.

1.- IMPACTO DE LA REHABILITACIÓN PROTÉSICA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE

Los estudios incluyen grupos de pacientes muy heterogéneos en cuanto al estadio de su enfermedad, al tratamiento recibido y al déficit anató-

mico postquirúrgico, pero coinciden en señalar una mejora significativa en la calidad de vida y en el nivel de satisfacción y función masticatoria tras la rehabilitación protésica. De los 10 artículos (4-7,11-16) que analizan estos aspectos solamente uno hace referencia exclusivamente a prótesis convencional. El resto incluyen prótesis implanto-soportadas, realizando cinco de ellos (5-7,11,14) una comparativa con las prótesis convencionales y ciñéndose los otros cuatro (12,13,15,16) solamente a prótesis implanto-soportadas.

La rehabilitación con prótesis convencionales supuso una mejora en la calidad de vida de todos los pacientes analizados por Dholam y cols. (4) tras un año desde la rehabilitación protésica. Este trabajo no informa sobre el grado de defecto anatómico residual postquirúrgico previo a la confección de las prótesis, pero reporta una buena adaptación de los pacientes a las mismas. Los 50 pacientes irradiados no mostraron diferencias respecto a los no irradiados tras un año desde la rehabilitación.

Los cinco trabajos (5-7,11,14) que comparan la satisfacción, la retención de las prótesis, el rendimiento y la fuerza masticatoria entre pacientes rehabilitados con prótesis convencional y prótesis implanto-soportada, coinciden en señalar mejores resultados funcionales (retención y fuerza masticatoria objetivas) con prótesis implanto-soportadas, pero discrepan en afirmar la existencia de una diferencia significativa en cuanto a la calidad de vida y satisfacción descritas por el propio paciente. Mientras Kumar y cols. (11) hallan diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida a favor de pacientes rehabilitados con implantes tras injertos de peroné, Jacobsen y cols. (7) describen un nivel de significancia reducido en una muestra similar, concluyendo que los resultados son muy buenos en cuanto a la supervivencia y a la integración de los implantes pero no justifican la recomendación general de restauración implanto-soportada en todos los pacientes reconstruidos con injerto de peroné. Murase y cols. (14), y Burman y cols. (6), no encuentran diferencias significativas entre ambas modalidades de prótesis, en cuanto a la satisfacción y calidad de vida del paciente, refiriéndose ambos a casos sin defectos mandibulares segmentarios ni defectos óseos residuales importantes.

Los estudios que analizan exclusivamente pacientes rehabilitados con prótesis implantosoportadas coinciden en señalar que la rehabilitación les supuso una mejora tanto en su calidad de vida como en el nivel de satisfacción funcional con respecto al momento previo a la rehabilitación.

Katsoulis *y cols.* (12) y Korfage *y cols.* (15) coinciden en señalar que la mayoría de los pacientes refirieron una mejora en su calidad de vida con la rehabilitación protésica y una valoración funcional positiva de su estado general con las prótesis implantosoportadas. Katsoulis *y cols.* (12) y Korfage *y cols.* (15) señalan en sus resultados que a los 5 años habían fallecido 18 de los 46 pacientes iniciales y 26 de los 50 pacientes que completaban respectivamente sus muestras, concluyendo que la indicación de la colocación de implantes debe ser seleccionada según el estadio de la enfermedad y el estado individual de cada paciente.

El 72% de los 53 pacientes analizados por Butterworth *y cols.* (16) refirieron una buena calidad de vida respecto a sus prótesis fijas maxilares fabricadas sobre implantes cigomáticos, tras responder al cuestionario UW-QoL.

Autores como Kobayashi *y cols.* (13) destacan resultados muy buenos en el nivel de satisfacción masticatoria de los pacientes con mejoras desde un 37% post-cirugía y previamente a la rehabilitación, a un 82,6% post-rehabilitación implantosoportada a los 5 años de seguimiento.

Dado que la xerostomía y la fibrosis tisular secundarias a la radioterapia pueden dificultar el uso de las prótesis, algunos autores han tratado de analizar si la mejora en la calidad de vida y satisfacción que les proporcionan sus prótesis varía entre pacientes irradiados y no irradiados. Así, el único trabajo que hace referencia a prótesis convencionales (4), refiere que los 50 pacientes irradiados no mostraron diferencia en cuanto a la percepción de su calidad de vida respecto a los no irradiados, tras un año desde la rehabilitación y uso de sus prótesis, aunque la diferencia estaba presente previamente a la rehabilitación.

Respecto a las prótesis implantosoportadas, para Wetzels *y cols.* (5), los pacientes que fueron irradiados a dosis de 60-70Gy mostraron una menor satisfacción y una función masticatoria subjetiva menor con sus prótesis, respecto a los pacientes que no fueron irradiados, a pesar de que la fuerza de mordida y la eficacia masticatoria objetivas fuesen similares.

El trabajo de Kumar *y cols.* (11) también concluye que los pacientes sometidos a radioterapia obtuvieron significativamente peores resultados respecto a los siguientes parámetros: función masticatoria, dolor, apertura bucal y limitación funcional, incapacidad física y social. Sin embargo, el trabajo de Kobayashi *y cols.* (13) 2016 concluye que la radioterapia, con dosis total de radiación inferior a 46Gy, no tuvo una influencia significativa en los resultados sobre la calidad de vida de los pacientes tras la rehabilitación protésica implantosoportada.

2.- MOMENTO IDÓNEO PARA REALIZAR LA REHABILITACIÓN RESPECTO A LA CIRUGÍA Y/O RADIOTERAPIA

En lo referente a la cronología de ejecución de la rehabilitación protésica, el tratamiento implantosoportado es el que arroja dudas sobre el tiempo que debe transcurrir desde la cirugía oncológica o desde la radioterapia hasta la colocación de los implantes o si los implantes deberían ser colocados simultáneamente a la cirugía ablativa.

2.1. Cronología de Colocación de los implantes respecto a la cirugía oncológica:

Los 3 trabajos (5,8,10) que lo analizan dirigen su interés a la idoneidad de su colocación durante la cirugía oncológica comparando los resultados con los colocados de forma diferida. Las ventajas de la técnica simultánea pasan por minimizar el número de cirugías, distanciar los momentos iniciales de la oseointegración de la radioterapia y acortar el plazo para finalizar el tratamiento protésico. Sus desventajas pasan por un mayor número de implantes no utilizados debido a recidiva del tumor, malposición de los implantes o detrimento importante del estado general del paciente.

En cuanto a la técnica diferida la mayor parte de estudios analizados retrasan de 12 a 14 meses la colocación de los implantes por considerar el primer año desde el tratamiento oncológico inicial, el tiempo donde transcurren el mayor número de recidivas. Es también el tiempo que permite conseguir una mayor estabilidad de los tejidos y valorar la funcionalidad de las prótesis convencionales, siendo más certera la indicación del tratamiento implantosoportado en cada paciente individualmente. Por otro lado, se corre el riesgo de que el paciente rechace cualquier cirugía adicional, incluyendo la colocación de implantes, a pesar de no conseguir unas prótesis convencionales lo suficientemente funcionales.

Los trabajos analizados (5,8,10) coinciden en señalar que la colocación de implantes de forma simultánea o diferida no influyó sobre la supervivencia de los mismos una vez sometidos a carga.

Woods y cols. (8), tras un seguimiento medio de 23 meses en 20 pacientes, apuntan porcentajes de supervivencia del 94,8% al año y del 77,55% tras 4 años de carga sin diferencias entre ambas técnicas. Wetzel y cols. (5,10) apuntan unas cifras de fracaso similares, en implantes cargados de 193 pacientes, utilizando ambas técnicas con porcentajes de supervivencia de las prótesis a los 4 años del 77,5%, sin observar diferencias significativas entre la colocación simultánea y diferida de los implantes.

Los autores también coinciden en señalar que la técnica simultánea supuso un acortamiento significativo del tiempo hasta la colocación de la prótesis definitiva pero también conllevó un porcentaje elevado de implantes que no llegaron a ser cargados. Woods y cols. (8), apuntan que 15 de los 39 implantes inmediatos no fueron utilizados mientras solamente 7 no fueron utilizados de los 63 implantes colocados de forma diferida, así mismo Wetzels y cols. (10) destacan que el 32% de los implantes colocados de forma simultánea no llegaron a ser cargados frente al 7% de los implantes no cargados en la técnica diferida. Los autores sugieren que cuando se considere la colocación de implantes durante la cirugía ablativa, se debe tener en cuenta el pronóstico oncológico y la esperanza de vida general de cada paciente.

Woods y cols. (8) realizaron una comparativa en 20 pacientes que recibieron 102 implantes, 39 de forma inmediata y 63 de forma diferida, con el objetivo de identificar las variables que afectan a la supervivencia de los implantes y valorar el impacto de la colocación simultánea o diferida de los implantes respecto a la cirugía ablativa sobre el tiempo transcurrido hasta la inserción de la prótesis definitiva. En seguimiento medio fue de 23 meses tras carga. La supervivencia de los implantes al año de carga fue del 94,8% y a los 4 años del 77,5%. La colocación inmediata versus diferida de los implantes no influyó significativamente sobre la supervivencia de estos. Los autores señalan un acortamiento significativo del tiempo hasta la colocación de la prótesis definitiva en los casos con colocación simultánea de implantes. Según los resultados de estos autores (8), el tratamiento con RT, no influyó en la supervivencia de los implantes.

Wetzels y cols. (10) analizaron 193 pacientes sometidos a cirugía oncológica curativa y rehabilitados con implantes de forma simultánea (98 pacientes) o diferida 6 meses (95 pacientes) con el objetivo de comparar los costes y los resultados clínicos de ambos protocolos. La muestra estudiada era muy heterogénea y los implantes colocados de forma diferida correspondían a casos con mandíbulectomías segmentarias y cirugías más agresivas que las técnicas simultáneas. La supervivencia de los implantes a los 5 años fue menor en la técnica simultánea que en la diferida 60 % vs 86% ($p=0,039$) porque incluye en estas cifras los implantes perdidos por recurrencia del tumor o fallecimiento del paciente. El fracaso de implantes en función fue similar en ambos. Cabe destacar que el 32 % de los implantes colocados de forma simultánea no llegaron a ser cargados frente al 7 % de los implantes no cargados en la técnica diferida.

2.2. Cronología de Colocación de los implantes respecto a la RT:

Entre los trabajos analizados hay 2 (9,20) que valoran específicamente la influencia en los resultados, del tiempo transcurrido entre la finalización de la radioterapia y la colocación

de los implantes. Di Carlo y cols. (9) concluyen, después de analizar 17 pacientes, que la supervivencia de los implantes se veía influenciada significativamente ($p < 0.05$) por la dosis total de radiación administrada y por el momento de inserción de los implantes desde la finalización de la radioterapia, señalando mejores resultados para implantes colocados como mínimo 14 meses después de finalizada la radioterapia. Por el contrario, Sammartino y cols. (20) en un estudio multicéntrico que incluye 77 pacientes, reportan una tasa de supervivencia a los 3 años, de 90,5% y de 82,2% para los implantes insertados antes de los 12 meses y después de los 12 meses de finalizar la radioterapia respectivamente, sin que la diferencia fuese significativa.

2.3. Tiempo de oseointegración:

En todos los estudios analizados (9,11,15,18,19,21,-23,28), se reconoce que un tiempo de oseointegración igual o mayor a 6 meses, se asocia a una mayor tasa de éxito, si comparamos con tiempos de oseointegración inferiores. En este sentido, la mayor parte de autores (9,11,18,19,23,28) coinciden en señalar la necesidad de un tiempo de oseointegración más largo, superior a 6 meses, en los pacientes que han sido irradiados y la mayor parte de ellos abogan por realizar la técnica sumergida y evitar o contraindicar la carga inmediata.

Los dos trabajos (9,28) que analizan específicamente la influencia del tiempo de OI en la supervivencia de implantes coinciden en señalar que periodos de OI inferiores a 6 meses están significativamente asociados con la pérdida de implantes, destacando Pompa y cols. (28) que el 9,5 % de los implantes fracasaron durante el periodo de OI.

Analizando los trabajos que incluyen el tiempo de oseointegración entre los posibles factores que pudieran influir en los resultados, se aprecia que aquellos que prolongan el tiempo de OI durante un mínimo de 6 meses (11,18,19,23) obtienen supervivencias de implantes por encima del 90% (90-97%), mientras los trabajos que reducen este periodo a 3 meses (15,21) obtienen cifras inferiores.

3.- FACTORES CON POSIBLE INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS

3.1 Radioterapia:

De las publicaciones seleccionados veinte de ellos (9-11,13,15-20,22,26-33) hacen referencia a la influencia de la radioterapia sobre la rehabilitación protésica, 1 de ellos es un metaanálisis (22). La mayor parte de los trabajos analizados coinciden en señalar que la radioterapia influye negativamente en la supervivencia de los implantes mostrando peores resultados para los pacientes irradiados que para los no irradiados.

La mayoría de los autores no aprecian diferencias en cuanto a que la radiación o el tratamiento radioterápico haya sido aplicado pre o post colocación de implantes excepto el de Chang y cols. (19) que apunta un mayor fracaso de los implantes que recibieron RT en una etapa posterior a su inserción ($p = 0.097$).

La diferencia en la supervivencia de los implantes entre pacientes irradiados y no irradiados fue significativa en 10 publicaciones (9,11,18,20,22,25-28,30), 6 trabajos apuntan diferencias, aunque no significativas (10,15,17,19,31,32) y 3 publicaciones no hallaron diferencias entre ambos grupos (13,29,33).

Chrcanovic y cols. (22) concluyen en su metaanálisis, que los resultados eran más favorables estadística y clínicamente para los pacientes no irradiados en cuanto a la supervivencia y a la pérdida ósea marginal. Se apreció que este efecto era dosis-dependiente, presentando más riesgo los pacientes sometidos a dosis de más de 50Gy. No apreciaron diferencias entre los irradiados tratados con oxígeno hiperbárico y los no tratados con el mismo en cuanto a la supervivencia de los implantes. En cuanto al lecho de colocación de los implantes, se observaron peores resultados entre los pacientes irradiados en los que se colocaron los implantes en injertos óseos, frente a los que fueron colocados en hueso nativo.

3.2 Naturaleza del lecho del implante:

En numerosas ocasiones los pacientes tratados de cáncer oral requieren la reconstrucción de tejidos duros y blandos para restituir una anatomo-

mía que permita unos mínimos de función y de estética. En este aspecto el injerto vascularizado de peroné es considerado el "gold standard" y superior a los injertos óseos no vascularizados que suponen mayores demoras en la colocación de los implantes ya que requieren más tiempo hasta conseguir su integración y revascularización.

Algunos trabajos analizan y comparan el posible aumento de pérdida de implantes en el hueso regenerado, como resultado de una menor calidad y cantidad ósea en comparación con el hueso nativo residual.

Nueve trabajos (17,19,22-24,27,29,32,33) analizaron la influencia de la naturaleza (nativo/injertado) del lecho sobre la supervivencia (SV) de los implantes. La mayor parte de ellos (19,22-24,27,33) coincidieron en señalar peores resultados ($p<0,05$) en implantes colocados en hueso injertado. Todos ellos, a excepción de uno que utilizó injerto de cresta iliaca (33), utilizaron injerto vascularizado de peroné.

Pellegrino y cols. (18) en una muestra de 21 pacientes tratados de cáncer oral y reconstruidos con peroné reportaron una SV del 95,4%, 73,5% y 64,7% a los 12, 60 y 120 meses respectivamente y Chang y cols. (19) reportaron un fracaso del 8,2% en hueso injertado procedente de peroné, frente a un 2,6% y 2,2% en mandíbula y maxilar nativos respectivamente, siendo la diferencia significativa ($p=0,041$).

Chrcanovic y cols. (22) en su metaanálisis hallaron también peores resultados en implantes en hueso injertado y Cotic y cols. (23) hallaron significativamente más fracasos en hueso injertado que en nativo.

Flores y cols. (24) describen una SV de implantes en hueso injertado inferior a la de los implantes en hueso no injertado (90,1% vs. 73,3%) a los 5 años y Hessling y cols. (27) reportaron que el 82% de los implantes que fracasaron fueron colocados en hueso injertado.

Klein y cols. (33) Reportaron una menor SV en hueso injertado procedente de cresta iliaca en comparación al nativo (78,4% vs. 92,8% $p<0,05$).

3.3 Localización:

Los cinco trabajos de Pompa, Linsen, Hessling, Doll y Gander (26-29,32) no hallaron diferencias

en supervivencia de implantes en cuanto a su localización maxilar o mandibular. Por el contrario 3 trabajos observaron significativamente mejores resultados para los implantes colocados en mandíbula que para los insertados en el maxilar (Flores, Sammarti y Wu Y (20,21,24).

Respecto a la localización anterior o posterior Pompa (28) y cols. y Gander y cols. (29) observan más fracasos en la zona posterior tanto del maxilar como de la mandíbula.

Es importante considerar que no todos los trabajos aportan datos sobre el campo de irradiación, ya que, la radioterapia no siempre incluye la totalidad de la mandíbula o maxilar y, por lo tanto, implantes insertados con anterioridad al foramen mentoniano podrían insertarse en un campo de dosis de radiación más bajas que aquellos implantados en la zona posterior, lo cual podría influir en los resultados.

3.4 Numero de implantes:

Kumar y cols. (11) y Cotic y cols. (23), compararon el resultado del tratamiento en pacientes rehabilitados con sobredentaduras implantosoportadas sobre 2 o 4 implantes en pacientes reconstruidos con injerto vascularizado de peroné y en hueso nativo respectivamente. Los autores no describen diferencias en resultados respecto a la rehabilitación sobre 2 o 4 implantes y tampoco respecto al tipo de atache utilizado.

4.-COMPLICACIONES DERIVADAS DEL TRATAMIENTO REHABILITADOR IMPLANTOSOPORTADO:

La mayor parte de los trabajos analizados no aportan datos sobre el éxito de los implantes y emiten sus resultados haciendo referencia a la supervivencia o fracaso de estos, siendo pocos los que describen el número y tipo de complicaciones que sufren los implantes en estos pacientes. Algunos trabajos excluyen los implantes que no han podido ser rehabilitados, haciendo referencia en los resultados exclusivamente a aquellos que sí lo fueron. Las complicaciones más comúnmente descritas por los trabajos analizados hacen referencia a periimplantitis, lesiones hiperplásicas periimplantarias y osteoradionecrosis (ORN).

En relación con la periimplantitis, algunos de los trabajos analizados muestran resultados similares a los descritos en pacientes no oncológicos, sin mencionar los criterios adoptados para su diagnóstico. Así, Cotic y cols. (23), Pellegrino y cols. (18) y Gander y cols. (29) registran porcentajes de periimplantitis que oscilan entre un 11,7% y un 20,3%. En contraposición, el trabajo de Hessling y cols. (27) describe un porcentaje de periimplantitis del 67% en pacientes tratados de cáncer oral, apuntando a la ausencia de mucosa insertada como el factor de riesgo más asociado a la misma. Para estos autores en numerosas ocasiones en estos pacientes, los implantes emergen en mucosa alveolar, lo cual sumado a la xerostomía y disfunción muscular que muchas veces sufren estos pacientes, constituyen una situación idónea para la instauración y perpetuación de inflamación de los tejidos periimplantarios.

Derivada de esta situación, la mayoría de los autores que describen complicaciones (18,23,27,31) coinciden en señalar una mayor incidencia de lesiones hiperplásicas periimplantarias en comparación con los casos convencionales, describiéndolas como lesiones acompañadas de pérdida ósea marginal y asociadas a emergencias de implantes en mucosa alveolar y en injertos cutáneos. Pellegrino y cols. (18) apunta un 14.8% y 20.3% de incidencia de lesiones hiperplásicas a los 5 y 10 años de seguimiento respectivamente.

Son pocos los trabajos que aportan datos sobre ORN en estos pacientes y su incidencia varía entre 0 y 2,5% de los pacientes reportados por Cotic y cols. (23) y Wetzel y cols. (10) respectivamente y el 7,7% reportados por Chang y cols. (19). Los autores coinciden en señalar que la ORN no es la principal causa de fracaso de implantes en estos pacientes, aunque puede ser el origen de esta. Chang y cols. (19) apuntan que los fumadores presentan mayor riesgo de presentar ORN ($p=0.027$) y que además el hábito tabáquico activo constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ORN en estos pacientes (OR52.84; 95% CI:01–7.98; $p5.048$) considerándolo un factor predictivo y una contraindicación en pacientes sometidos a injertos, dada la elevada morbilidad que supuso su tratamiento en los pacientes analizados.

Respecto al tratamiento preventivo con oxígeno hiperbárico y a la administración de medicación sistémica proangiogénica para la prevención de la ORN, en pacientes con cáncer bucal que vayan a ser sometidos a la colocación de implantes, aún no existen ensayos clínicos publicados que avalen ni desaconsejen su utilización

ELABORACION DE LAS CONCLUSIONES

La rehabilitación protésica, tanto convencional como implantosoportada, de los pacientes tratados de cáncer oral mejora significativamente su calidad de vida y su función masticatoria. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación B).**

Las prótesis implantosoportadas aportan al paciente, mejores resultados funcionales que las prótesis convencionales, sin que las diferencias sean significativas en cuanto a la calidad de vida y satisfacción del paciente, por lo que su indicación debe ser dirigida a los casos en los que se confirme o prevea un déficit funcional evidente con las prótesis convencionales. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación C).**

Los estudios analizados no permiten señalar que la colocación de implantes de forma simultánea o diferida influya sobre la supervivencia de estos una vez sometidos a carga. Aunque la técnica simultánea supuso un acortamiento significativo del tiempo hasta la colocación de la prótesis definitiva, conllevó un porcentaje elevado de implantes que no llegaron a ser cargados. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación C).**

Se considera necesario un intervalo de tiempo de 12-14 meses desde la finalización del tratamiento oncológico hasta la colocación de implantes. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación D).**

Periodos de oseointegración inferiores a 6 meses están significativamente asociados con la pérdida de implantes. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación C).**

El tratamiento con RT y la naturaleza del lecho óseo influyen negativamente en la superviven-

cia de los implantes, mostrando peores resultados para los pacientes irradiados y para los implantes colocados en hueso injertado. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación B).**

No hay diferencias en la supervivencia entre implantes localizados en maxilar o mandíbula, pero se observan más fracasos en la zona posterior. **(Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D).**

La prevalencia de periimplantitis en estos pacientes difiere según los autores, aunque coinciden en señalar que las condiciones locales y generales en estos pacientes la hacen más propicia que en la población general. **(Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D).**

Los pacientes tratados de cáncer oral presentan una marcada mayor incidencia de lesiones hiperplásicas periimplantarias que la población general, asociadas a la ausencia de mucosa queratinizada insertada, dada su emergencia más frecuente en mucosa alveolar y en injertos cutáneos. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación C).**

Los pocos datos reportados sobre la incidencia de ORN en estos pacientes revelan que no es la principal causa de fracaso de implantes, aunque sí pueda ser su origen. Los fumadores presentan un mayor riesgo de presentar ORN, constituyendo el hábito tabáquico activo un factor de riesgo predictivo para su desarrollo. **(Nivel de evidencia 2 y Grado de recomendación C).**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACION FUTURA

La heterogeneidad en las características de los pacientes incluidos en los diversos estudios en cuanto a sus condiciones generales, estadio de la enfermedad y situación bucal tras el tratamiento oncológico, hacen difícil extrapolar resultados precisos sobre las variables estudiadas. Se requieren estudios prospectivos que describan los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes teniendo en cuenta sus comorbilidades (disfagia y/o xerostomía) y su pronóstico. Es necesario aportar los datos sobre la etiología de los implantes no cargados, así como describir de forma más precisa las complicaciones derivadas de los mismos.

ANEXOS

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: PREGUNTAS CLÍNICA Y PREGUNTAS PICO.
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

ANEXO 2: BIBLIOGRAFÍA

ANEXO 3: TABLAS DE EVIDENCIAS

ANEXO 4: GLOSARIO

ANEXO 5: CONFLICTO DE INTERESES

ANEXO 1: PREGUNTAS CLÍNICAS Y PREGUNTAS PICO

A continuación, se relacionan las preguntas clínicas a las que los autores dan respuesta en esta Guía de Práctica Clínica así como las preguntas PICO en las que se basó la estrategia de búsqueda bibliográfica. Para cada pregunta se describen los términos de dicha estrategia, así como el algoritmo de selección de los artículos analizados.

El número de artículos incluidos así como el análisis de la bibliografía se describe en el Anexo 2

PREGUNTA CLÍNICA 1: ¿EL TABAQUISMO Y EL ABUSO DE ALCOHOL ESTÁ RELACIONADO CON UNA MAYOR TASA DE COMPLICACIONES ORALES EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿EXISTE ALGÚN LÍMITE EN RELACIÓN A ESE EFECTO?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Paciente afecto de cáncer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta	Fumar Alcoholismo Abuso alcohol (consumo mayor a 30 gramos de alcohol diarios)	No hábitos tóxicos	Tasa de morbilidad

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

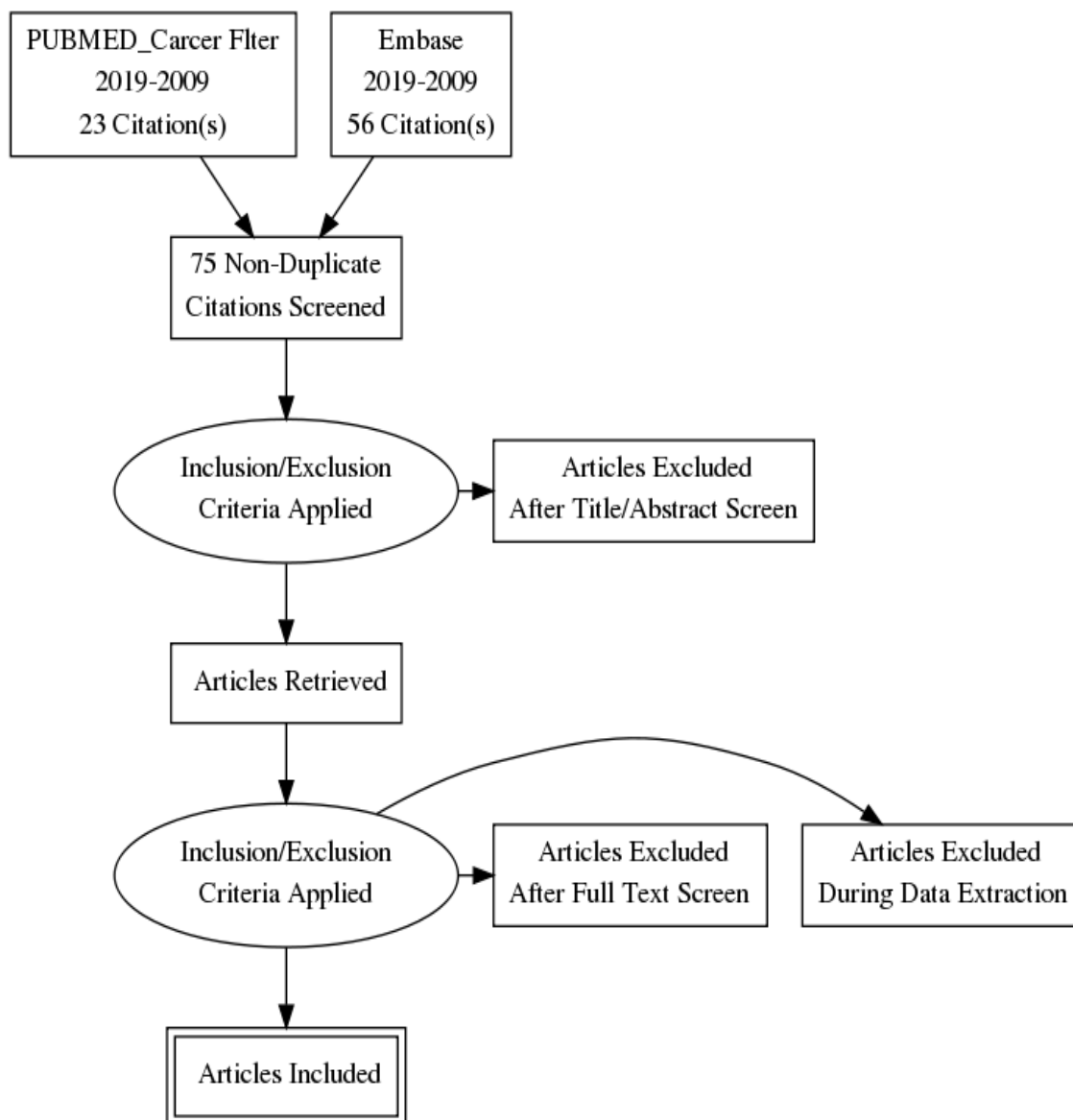
(((((“Alcohol Drinking/adverse effects”[Mesh] OR “Smoking/adverse effects”[Mesh]) AND (“ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA”[All Fields] OR OSCC[All Fields])) AND (“2009/11/01”[PDat] : “2019/10/29”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND “adult”[MeSH Terms])) AND ((“MORBIDITY”[MESH] OR “EPIDEMIOLOGY”[SUBHEADING] OR “EPIDEMIOLOGY”[MESH]) AND (“2009/11/01”[PDat] : “2019/10/29”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND “adult”[MeSH Terms])) AND (“humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND “adult”[MeSH Terms])) 23 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

(‘smoking’/exp OR ‘smoking’ OR ‘tobacco smoking’/exp OR ‘tobacco smoking’ OR ‘arghile smoking’/exp OR ‘arghile smoking’ OR ‘goza smoking’/exp OR ‘goza smoking’ OR ‘hookah smoking’/exp OR ‘hookah smoking’ OR ‘narghile smoking’/exp OR ‘narghile smoking’ OR ‘shisha smoking’/exp OR ‘shisha smoking’ OR ‘water pipe smoking’/exp OR ‘water pipe smoking’ OR ‘cannabis smoking’/exp OR ‘cannabis smoking’ OR ‘hashish smoking’/exp OR ‘hashish smoking’ OR ‘marihuana smoking’/exp OR ‘marihuana smoking’ OR ‘marijuana smoking’/exp OR ‘marijuana smoking’ OR ‘alcohol drinking’/exp OR ‘alcohol drinking’ OR ‘controlled drinking’/exp OR ‘controlled drinking’ OR ‘drinking behavior’/exp OR ‘drinking behavior’ OR ‘drinking behaviour’/exp OR ‘drinking behaviour’ OR ‘drinking habit’/exp OR ‘drinking habit’ OR ‘drinking pattern’/exp OR ‘drinking pattern’ OR ‘social drinking’/exp OR ‘social drinking’) AND (‘mouth tumor’/

exp OR 'mouth tumor' OR 'oral cancer'/exp OR 'oral cancer' OR 'oral squamous cell carcinoma'/exp OR 'oral squamous cell carcinoma' OR 'neck cancer'/exp OR 'neck cancer') AND ('morbidity'/exp OR 'disease frequency' OR 'disease incidence' OR 'disorder incidence' OR 'morbidity' OR 'morbidity pattern' OR 'morbidity rate' OR 'morbidity risk' OR 'rate, morbidity') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND [adult]/lim 124 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 25



PREGUNTA CLÍNICA 2: EN EL PERIODO PREOPERATORIO, ¿CUÁNDO ES EL MEJOR MOMENTO PARA REALIZAR EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p> <p>Entre el diagnóstico del cáncer y antes del tratamiento quirúrgico del mismo (o quimio o radioterápico si no hay tratamiento quirúrgico)</p>	Intervalos en que se aplican estos tratamientos en el periodo preoperatorio	No hacer nada	<p>Aparición de complicaciones durante y tras el tratamiento oncológico (tanto en morbilidad como en mortalidad)</p> <p>Costes</p> <p>Calidad de vida durante y tras el tratamiento oncológico</p>

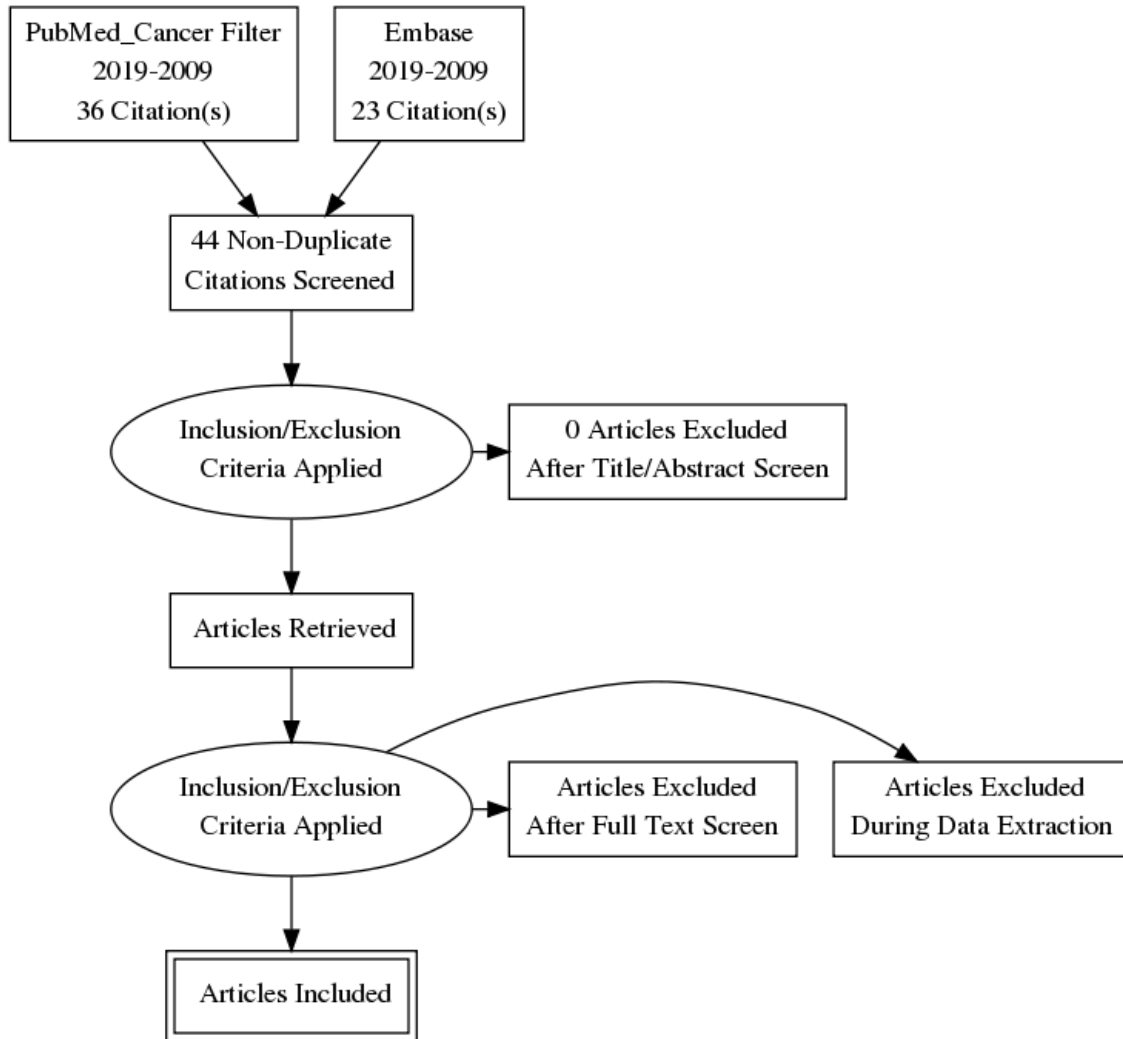
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Dental Implants"[Mesh]) OR "Dental Scaling"[Mesh]) AND (mouth neoplasms[MeSH Subheading]) OR (head[MeSH Subheading] AND neck neoplasms[MeSH Subheading]) AND ((("prevention and control"[MeSH Subheading] AND "prevention and control"[MeSH Subheading]) OR "preventi*" [All Fields]) OR "prophyla*" [All Fields]) Filters: in the last 10 years, Adult: 19-44 years, Aged: 65+ years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years...36 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') AND ('tooth extraction'/exp OR 'dental extraction' OR 'dental extractions' OR 'exodontia' OR 'exodontics' OR 'extraction, tooth' OR 'molar amputation' OR 'molar extraction' OR 'odontectomy' OR 'tooth extraction' OR 'tooth removal' OR 'tooth resection' OR 'tooth implant'/exp OR 'bicon' OR 'grafton' OR 'swish active' OR 'swish tapered' OR 'dental implant' OR 'dental implants' OR 'implant, teeth' OR 'implant, tooth' OR 'implants, teeth' OR 'implants, tooth' OR 'teeth implant' OR 'teeth implants' OR 'tooth implant' OR 'tooth implants' OR 'dental scaling'/exp OR 'dental scaling' OR 'periodontal scaling' OR 'scaling (dental)' OR 'scaling, dental' OR 'teeth scaling' OR 'tooth scaling') AND ('prevention and control'/ OR prevent* OR prophyla* OR 'risk factor') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim) AND 'time'... 23 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 44



PREGUNTA CLÍNICA 3: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE MUCOSITIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Entre el diagnóstico del cáncer y antes del tratamiento quirúrgico del mismo (o quimio-o radioterápico si no hay tratamiento quirúrgico)</p>	<p>Tratamiento farmacológico tópico, recambio o adaptación de prótesis</p>	<p>No hacer nada</p>	<p>Incidencia de mucositis durante y tras el tratamiento oncológico</p>

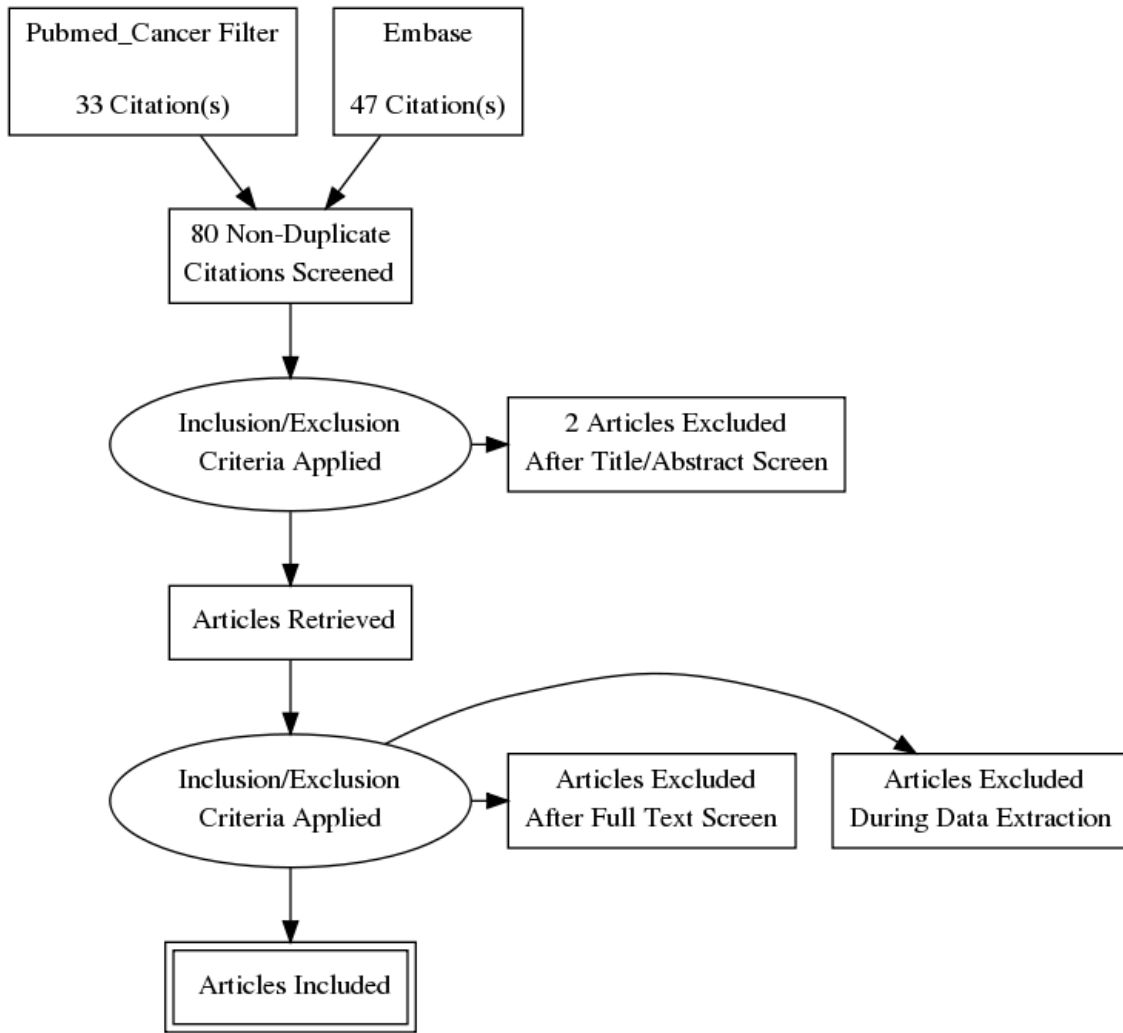
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

(((((“mouth”[MeSH Terms] OR “mouth”[All Fields] OR “oral”[All Fields]) AND ADJ2[All Fields] AND (“mucositis”[MeSH Terms] OR “mucositis”[All Fields])) OR “OM”[All Fields] OR (“mucositis”[MeSH Terms] OR “mucositis”[All Fields])) OR (“Mucositis”[Mesh] OR “Stomatitis”[Mesh])) AND (“Mouth Neoplasms”[Mesh] OR “Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck”[Mesh])) AND (“prevention and control”[Subheading] AND “prevention and control”[Subheading]) AND (“2009/11/10”[PDat] : “2019/11/07”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND (“adult”[MeSH Terms] OR “young adult”[MeSH Terms] OR “adult”[MeSH Terms:noexp] OR (“middle aged”[MeSH Terms] OR “aged”[MeSH Terms]) OR “middle aged”[MeSH Terms] OR “aged”[MeSH Terms] OR “aged, 80 and over”[MeSH Terms])). 33 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

(‘mouth tumor’/exp OR ‘buccal mucosa tumor’ OR ‘buccal mucosa tumour’ OR ‘intraoral tumor’ OR ‘intraoral tumour’ OR ‘mouth cavity tumor’ OR ‘mouth cavity tumour’ OR ‘mouth neoplasm’ OR ‘mouth neoplasms’ OR ‘mouth tumor’ OR ‘mouth tumour’ OR ‘oral cavity tumor’ OR ‘oral cavity tumour’ OR ‘oral mucosa tumor’ OR ‘oral mucosa tumour’ OR ‘oral tumor’ OR ‘oral tumour’ OR ‘tumor, mouth’ OR ‘tumour, mouth’ OR ‘head and neck squamous cell carcinoma’/exp) AND (‘oral mucositis’/exp OR ‘oral mucositides’ OR ‘oral mucositis’ OR ‘oromucositides’ OR ‘oromucositis’) AND (‘adult’/exp OR ‘adult’ OR ‘adults’ OR ‘grown-ups’ OR ‘grownup’ OR ‘grownups’) AND (‘prevention and control’/exp OR ‘prevention and control’) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)--80 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 37



PREGUNTA CLINICA 4: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE XEROSTOMÍA Y/O CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Entre el diagnóstico del cáncer y antes del tratamiento quirúrgico del mismo (o quimio-o radioterápico si no hay tratamiento quirúrgico)</p>	<p>Tratamiento farmacológico tópico, recambio o adaptación de prótesis</p>	<p>No hacer nada</p>	<p>Menor incidencia de xerostomia/ candidiasis durante y tras el tratamiento oncológico</p>

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER). **XEROSTOMIA**

((Xerostomia[MAJR]) OR “dry mouth” OR hyposalivation)) AND “radiation injuries”[mesh] AND (((((((((((((((“Honey”[Mesh]) OR “Herbal Medicine”[Mesh]) OR “Medicine, Chinese Traditional”[Mesh]) OR “vitamin CE” [Supplementary Concept]) OR “Bethanechol”[Mesh]) OR “Acupuncture Therapy”[Mesh]) OR “Saliva, Artificial”[Mesh]) OR “Fibroblast Growth Factor 7”[Mesh]) OR “Chewing Gum”[Mesh]) OR “Corn Oil”[Mesh]) OR “Gels”[Mesh]) OR “Mouthwashes”[Mesh]) OR “Oral Sprays”[Mesh]) OR “Toothpastes”[Mesh]) OR “polaprezinc” [Supplementary Concept]) OR “Selenium”[Mesh]) Sort by: PublicationDate Filters: published in the last 10 years; Humans; English; French; Italian; Portuguese; Spanish...
17 RESULTADOS

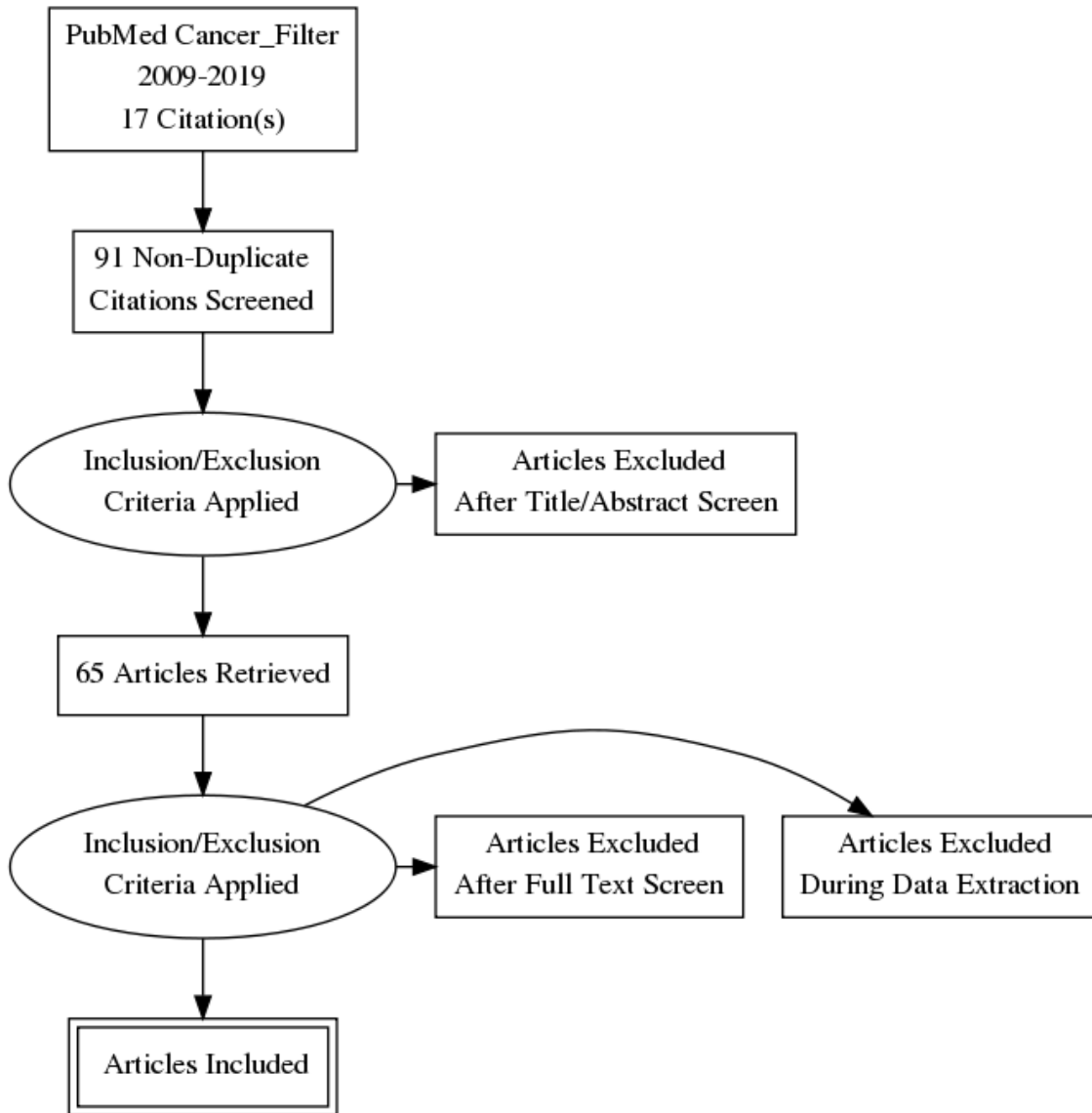
ESTRATEGIA EN EMBASE

(‘xerostomia’/exp OR ‘dry mouth’ OR ‘mouth dryness’ OR ‘oral dryness’ OR ‘xerostomia’ OR ‘xerostomy’ OR ‘zerostomiasis’) AND (‘honey’/exp OR ‘bee honey’ OR ‘honey’ OR ‘honey distillate’ OR ‘hy 1’ OR ‘herbal medicine’/exp OR ‘botanical medicine’ OR ‘herb medicine’ OR ‘herbal medicine’ OR ‘medicine, herbal’ OR ‘phyto-medicine’ OR ‘phytomedicine’ OR ‘plant medicine’ OR ‘plant-based medicine’ OR ‘chinese medicine’/exp OR ‘chinese herbal medicine’ OR ‘chinese medicine’ OR ‘medicine, chinese traditional’ OR ‘traditional chinese medicine’ OR ‘alpha tocopherol’/exp OR ‘5, 7, 8 trimethyltolcol’ OR ‘alpha tocopherol’ OR ‘alpha tocopherol acetate’ OR ‘alpha tocopherol glycolate’ OR ‘alpha tocopherol palmitate’ OR ‘alpha tocopherolphosphate’ OR ‘alpha tocopheryl acetate’ OR ‘alpha tocopheryl acetic acid’ OR ‘alpha-tocopherol’ OR ‘alpha-tocopherol acetate’ OR ‘antisterility vitamin’ OR ‘aquasol e’ OR ‘austrovit e’ OR ‘covitol’ OR ‘covitol 1360’ OR ‘covitol 400c’ OR ‘covitol f 1000’ OR ‘covitol f1000’ OR ‘d 2, 5, 7, 8 tetramethyl 2 (4, 8, 12 trimethyltridecyl) chroman 6 ylacetate’ OR ‘d a tocopherol’ OR ‘d alpha tocopherol’ OR ‘d alpha tocopherol succinate’ OR ‘d alphatocopherylacetate’ OR ‘d vitamin e’ OR ‘dagravit e’ OR ‘dalfatol’ OR

'davitamón e' OR 'dermorelle' OR 'detulin' OR 'dextro alpha tocopherol' OR 'dextro vitamin e' OR 'dextro, levo alpha tocopherol' OR 'dl 2, 5, 7, 8 tetramethyl 2 (4, 8, 12 trimethyltridecyl) chroman 6 yacetate' OR 'dl alpha tocopherol' OR 'dumovit e' OR 'e ferol' OR 'e perle' OR 'e perte' OR 'e recordati' OR 'e toplex' OR 'e vicotrat' OR 'e vimin' OR 'e vita' OR 'e viterbin' OR 'eoferol' OR 'efer' OR 'eferol' OR 'enoulan forte' OR 'ephynal' OR 'eplonat' OR 'eprolin' OR 'epsilan m' OR 'epsylan m' OR 'erevit' OR 'erevit spofa' OR 'esol' OR 'esorb' OR 'eterapion' OR 'eviabit' OR 'evigen' OR 'eviol' OR 'evion' OR 'evit' OR 'evitol' OR 'godabion e' OR 'gonavit' OR 'hanobak' OR 'ido e' OR 'juvela' OR 'juvele' OR 'levo alpha tocopherol' OR 'livingpherol' OR 'mixed tocopherols concentrate' OR 'mulsal e' OR 'natopherol' OR 'optovit e' OR 'phytoferol' OR 'pleto-col' OR 'socopherol' OR 'spondyvit' OR 'toco 500' OR 'tocoferolo bioglan' OR 'tocomine' OR 'tocopherex' OR 'tocopherol acetate' OR 'tocopherol gumpro' OR 'tocopheryl acetate' OR 'tocophrine' OR 'tocovigor' OR 'tocovital' OR 'toferol' OR 'topherol' OR 'vi dom e' OR 'vi e caps' OR 'vi ea' OR 'vi etal' OR 'vibolex e' OR 'vidom e' OR 'viea' OR 'vietal' OR 'viprimol' OR 'vita e gelucaps' OR 'vitamin e' OR 'vitamin e acetate' OR 'vitamin e palmitate' OR 'viteolin' OR 'viteoline' OR 'wandervit e' OR 'bethanechol'/exp OR '(2 hydroxypropyl) trimethylammonium chloride carbamate' OR '2 carbamoyloxypropyltrimethylammonium chloride' OR 'beta methylcholine carbamate' OR 'betanechol' OR 'betanechol chloride' OR 'betanechol sodium' OR 'bethanechol' OR 'bethanechol chloride' OR 'bethanechol compounds' OR 'carbamoylmethylcholine chloride' OR 'carbamy beta methylcholine' OR 'carbamy methylcholine' OR 'carbamy methylcholine chloride' OR 'duvoid' OR 'liberon' OR 'mecothane' OR 'miotonoachol' OR 'muscaran' OR 'myo hermes' OR 'myocholine' OR 'myocholine glenwood' OR 'myocholine-glenwood' OR 'myotonachol' OR 'myotonine' OR 'myotonine chloride' OR 'mytonoachol' OR 'ucholine' OR 'uninechol' OR 'urecholine' OR 'urecholine chloride' OR 'urocarb' OR 'urotone' OR 'urotonine' OR 'wecoli' OR 'acupuncture'/exp OR 'acupuncture' OR 'acupuncture therapy' OR 'auriculotherapy' OR 'point, acupuncture' OR 'saliva substitute'/exp OR 'artificial saliva' OR 'saliva orthana' OR 'saliva substitute' OR 'saliva, artificial' OR 'fibroblast growth factor'/exp OR 'fibroblast growth factor' OR 'fibroblast growth factors' OR 'fibroblast stimulating factor' OR 'heparin binding growth factor' OR 'chewing gum'/exp OR 'chewing gum' OR 'corn oil'/exp OR 'corn oil' OR 'corn oil emulsion' OR 'emulsion, corn oil' OR 'lipomul' OR 'maize oil' OR 'maydol' OR 'mazola oil' OR 'oil, corn' OR 'peroxidized corn oil' OR 'gel'/exp OR 'gel' OR 'gel matrix' OR 'gelcosponge' OR 'gels' OR 'haven gel' OR 'hydraulic gel' OR 'hydrocarbon gel' OR 'hydron gel' OR 'oxygel' OR 'mouthwash'/exp OR 'colgate plax overnight' OR 'mouth rinse' OR 'mouth rinses' OR 'mouth wash' OR 'mouth washes' OR 'mouthrinse' OR 'mouthrinses' OR 'mouthwash' OR 'mouthwashes' OR 'oral spray'/exp OR 'mouth spray' OR 'mouth sprays' OR 'oral spray' OR 'oral sprays' OR 'toothpaste'/exp OR 'crest mint' OR 'crest regular' OR 'dental powder' OR 'dentifrice' OR 'dentifrices' OR 'dentrifrice' OR 'fresh breath' OR 'gleam' OR 'graig martin' OR 'iodent' OR 'maclean' OR 'macleans' OR 'orabase (drug)' OR 'plus white' OR 'sensodyne' OR 'thermodent' OR 'tooth paste' OR 'toothpaste' OR 'toothpastes' OR 'ultrabright' OR 'walgreen' OR 'worthmore' OR 'polaprezinc'/exp OR 'beta alanylhistidine zinc' OR 'carnosine zinc' OR 'polaprezinc' OR 'promac' OR 'z 103' OR 'z103' OR 'zinc beta alanylhistidine' OR 'zinc carnosine' OR 'zinc n (3 aminopropionyl) histidine' OR 'selenium'/exp OR '80se' OR 'se' OR 'novamed selen' OR 'radioactive selenium' OR 'radioselenium' OR 'selenicum' OR 'selenium' OR 'selenium radioisotopes' OR 'selenium, radioactive') AND ('radiation injury'/exp OR 'acute radiation injury' OR 'damage, radiation' OR 'injury, radiation' OR 'ionizing radiation injury' OR 'irradiation damage' OR 'irradiation injury' OR 'irradiation lesion' OR 'irradiation trauma' OR 'radiation damage' OR 'radiation injuries' OR 'radiation injury' OR 'radiation lesion' OR 'radiation trauma' OR 'radio injury' OR 'radio trauma' OR 'radiodamage' OR 'radiotherapy injury' OR 'radiotrauma' OR 'roentgen injury' OR 'roentgen trauma' OR 'trauma, radiation' OR 'x ray damage') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim).

0 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 12

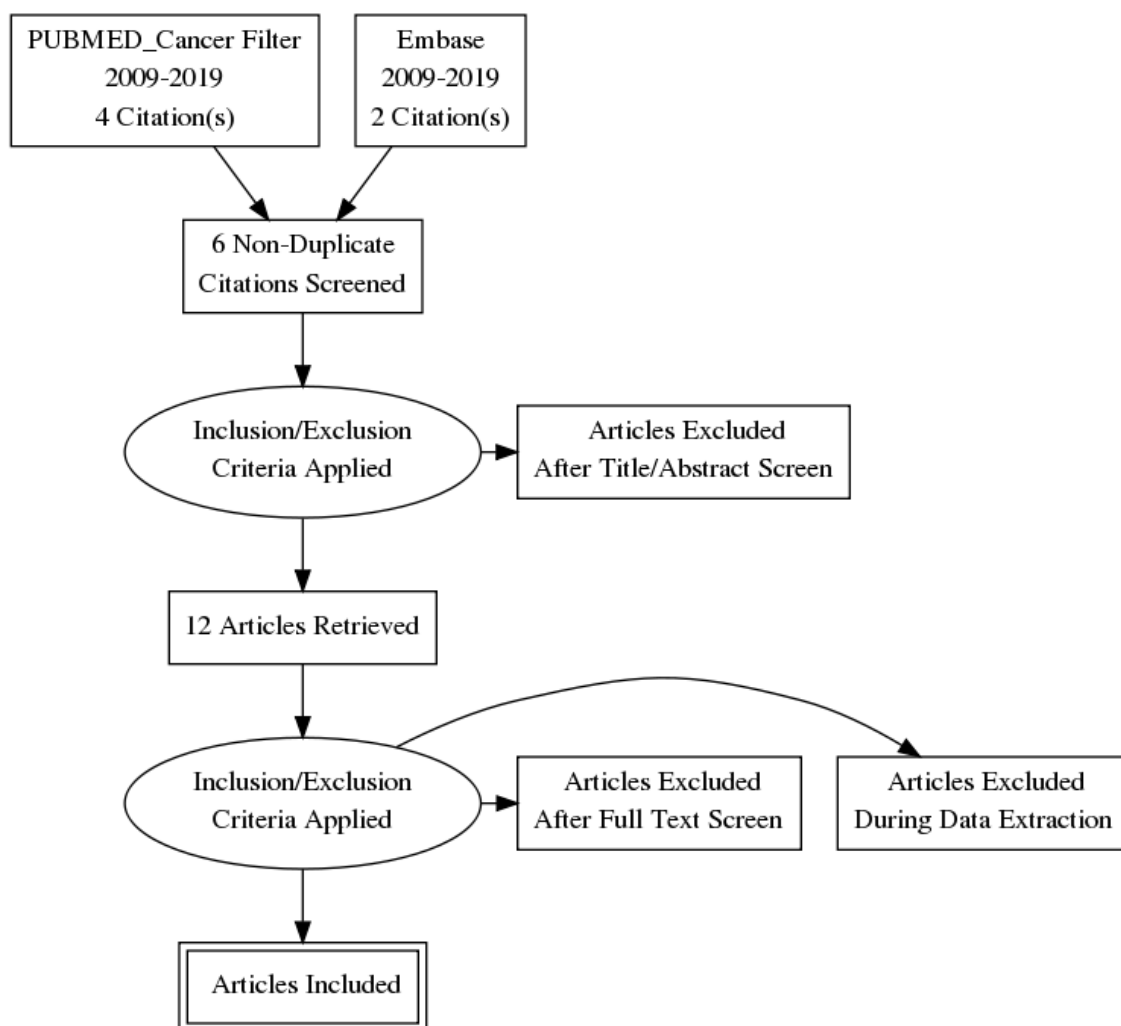
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER). **CANDIDIASIS**

("Candidiasis, Oral"[Mesh] OR (oral NEAR cand*) OR (mouth NEAR cand*) OR (oral AND fung*) OR (mouth AND fung*) OR (micosis OR mycoti OR trash) OR "candidiasis oral") AND ("mouth neoplasms"[mesh] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[mesh]) AND AND ("prevention and control"[Subheading] OR prevent*) Sort by: PublicationDate Filters: published in the last 10 years; Humans; English; French; Italian; Portuguese; Spanish; Adult: 19+ years; Adult: 19-44 years; Aged: 65+ years; 80 and over: 80+ years...
4 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('thrush'/exp OR 'candidal stomatitis' OR 'candidiasis oris' OR 'candidiasis, oral' OR 'candidiasis, oral cavity' OR 'monilial stomatitis' OR 'monilialis stomatitis' OR 'moniliasis, oral mucous membrane' OR 'mouth candidiasis' OR 'oral candidiasis' OR 'oral cavity moniliasis' OR 'oral moniliasis' OR 'oral mucous membrane monilialis' OR 'stomatitis, candidal' OR 'stomatitis, monial' OR 'thrush') AND ('head and neck squamous cell carcinoma'/exp OR 'hn-scc' OR 'hnscc' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR 'head neck squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell carcinoma of head and neck') AND 'prevention and control'/exp. 2 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 4



PREGUNTA CLÍNICA 5: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE CARIES O ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Entre el diagnóstico del cáncer y antes del tratamiento quirúrgico del mismo (o quimio-o radioterápico si no hay tratamiento quirúrgico)</p>	<p>Tratamiento farmacológico tópico (flúor), raspado y alisado radicular, eliminación de caries previas, programas de higiene bucal, recambio o adaptación de prótesis</p>	<p>No hacer nada</p>	<p>Menor incidencia de caries dental y/o enf periodontal durante y tras el tratamiento oncológico</p>

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((dental caries[mesh] OR caries OR "radiation caries") OR "periodontal diseases"[mesh]) AND (((("head and neck neoplasms"[mesh] OR "mouth neoplasms"[mesh] OR "oral cancer" OR OC)) AND ((prevention[MeSH Subheading] AND control[MeSH Subheading]) OR preventi* OR prophyla* OR (risk ADJ factor?)) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH]) OR middle age[MeSH] OR young adult[MeSH]))... 58 RESULTADOS

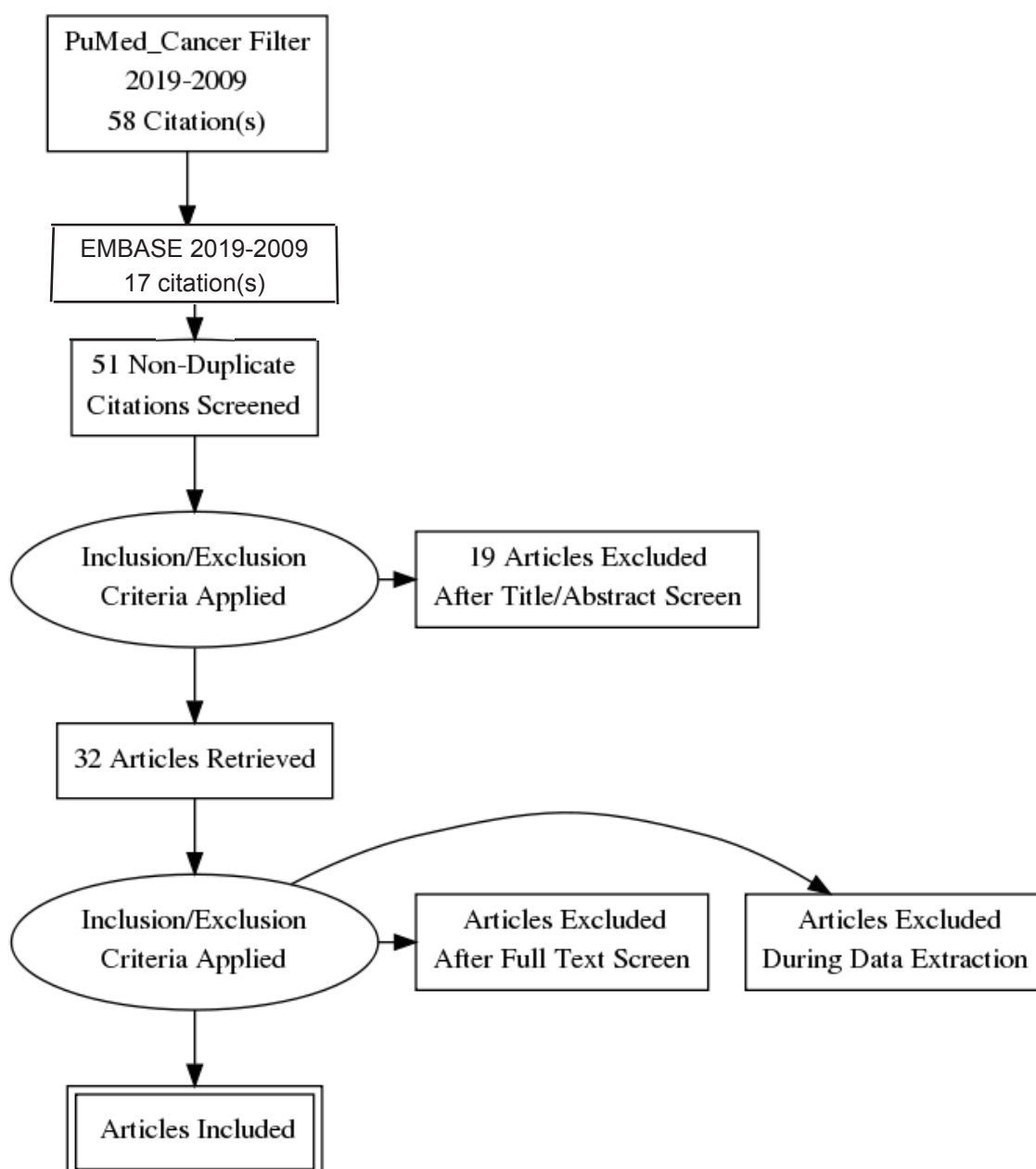
ESTRATEGIA EN EMBASE

'radiation caries' AND ('head and neck tumor'/exp OR 'ent tumor' OR 'ent tumour' OR 'orl tumor' OR 'orl tumour' OR 'ear nose throat tumor' OR 'ear nose throat tumour' OR 'head and neck neoplasms' OR 'head and neck tumor' OR 'head and neck tumour' OR 'head neck tumor' OR 'head neck tumour' OR 'otorhinolaryngeal tumor' OR 'otorhinolaryngeal tumour' OR 'otorhinolaryngologic neoplasms' OR 'otorhinolaryngologic tumor' OR 'otorhinolaryngologic tumour' OR 'otorhinolaryngological tumor' OR 'otorhinolaryngological tumour' OR 'tumor, head and neck' OR 'tumour, head and neck' OR 'mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim)..15 RESULTADOS

PERIODONTITIS

'periodontitis'/exp AND ('prevention and control' OR 'prophylaxis') AND ('head and neck tumor'/exp OR 'ent tumor' OR 'ent tumour' OR 'orl tumor' OR 'orl tumour' OR 'ear nose throat tumor' OR 'ear nose throat tumour' OR 'head and neck neoplasms' OR 'head and neck tumor' OR 'head and neck tumour' OR 'head neck tumor' OR 'head neck tumour' OR 'otorhinolaryngeal tumor' OR 'otorhinolaryngeal tumour' OR 'otorhinolaryngologic neoplasms' OR 'otorhinolaryngologic tumor' OR 'otorhinolaryngologic tumour' OR 'otorhinolaryngological tumor' OR 'otorhinolaryngological tumour' OR 'tumor, head and neck' OR 'tumour, head and neck' OR 'mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') ... 2 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 32



PREGUNTA CLÍNICA 6: ¿EXISTE ALGÚN ESTÁNDAR DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿CÓMO SE RELACIONA CON LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta	Medida de la calidad de vida		Indicador de calidad de forma general o asociada a actuaciones terapéuticas

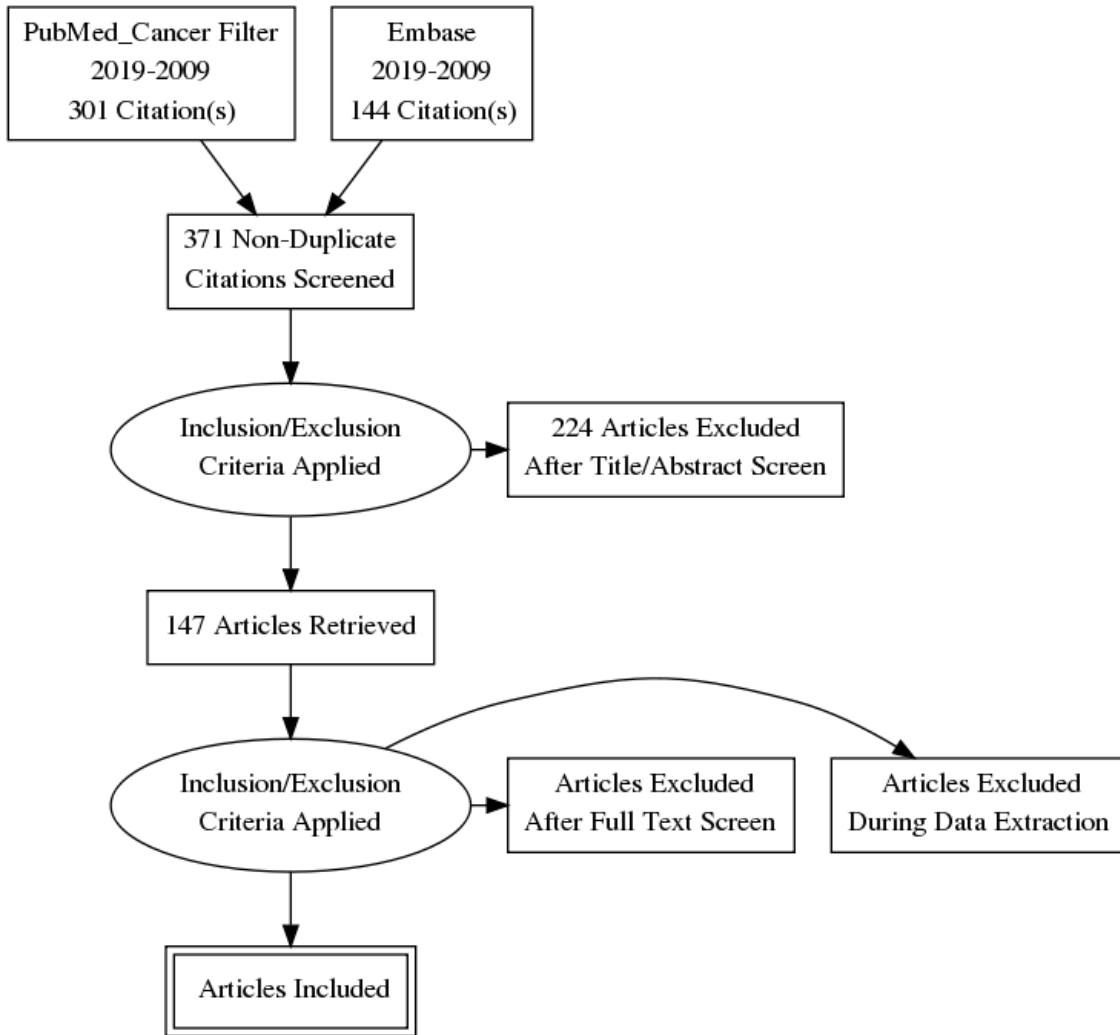
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((("head and neck neoplasms"[mesh] OR "mouth neoplasms"[mesh] OR "oral cancer" OR OC) AND ("surveys and questionnaires"[mesh] OR "patient reported outcome measure" OR "patient-self reported" OR "patient reported outcomes" OR PRO OR HRQOL) AND (((("quality of life"[majr] OR "quality of life" OR QOL)) AND "neoplasm staging"[mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp]))) ...301 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('head and neck tumor'/exp OR 'ent tumor' OR 'ent tumour' OR 'orl tumor' OR 'orl tumour' OR 'ear nose throat tumor' OR 'ear nose throat tumour' OR 'head and neck neoplasms' OR 'head and neck tumor' OR 'head and neck tumour' OR 'head neck tumor' OR 'head neck tumour' OR 'otorhinolaryngeal tumor' OR 'otorhinolaryngeal tumour' OR 'otorhinolaryngologic neoplasms' OR 'otorhinolaryngologic tumor' OR 'otorhinolaryngologic tumour' OR 'otorhinolaryngological tumor' OR 'otorhinolaryngological tumour' OR 'tumor, head and neck' OR 'tumour, head and neck' OR 'mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') AND ('quality of life'/exp OR 'hrql' OR 'health related quality of life' OR 'life quality' OR 'quality of life') AND ('cancer staging'/exp OR 'tnm classification' OR 'cancer evaluation' OR 'cancer stage' OR 'cancer staging' OR 'neoplasm staging' OR 'response evaluation criteria in solid tumours' OR 'stage classification' OR 'staging, tumor' OR 'staging, tumour' OR 'tmn system' OR 'tnm' OR 'tnm system' OR 'tumor node metastasis system' OR 'tumor stage' OR 'tumor staging' OR 'tumour node metastasis system' OR 'tumour stage' OR 'tumour staging') AND ('questionnaire'/exp OR 'questionnaire' OR 'questionnaires' OR 'surveys and questionnaires' OR 'technique, delphi' OR 'patient-reported outcome'/exp OR 'patient reported outcome measures' OR 'patient-reported outcome' OR 'patient-reported treatment outcome' OR 'patientreported outcome' OR 'self-reported outcome' OR 'self-reported patient outcome' OR 'self-reported treatment outcome' OR 'selfreported outcome') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)....144 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 147



PREGUNTA CLÍNICA 7: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDE MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Entre el diagnóstico del cáncer y antes del tratamiento quirúrgico del mismo (o quimio- o radioterápico si no hay tratamiento quirúrgico)</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	<p>No hacerlas</p>	<p>Mejorar en los indicadores de calidad de vida identificados en la pregunta pico anterior</p>

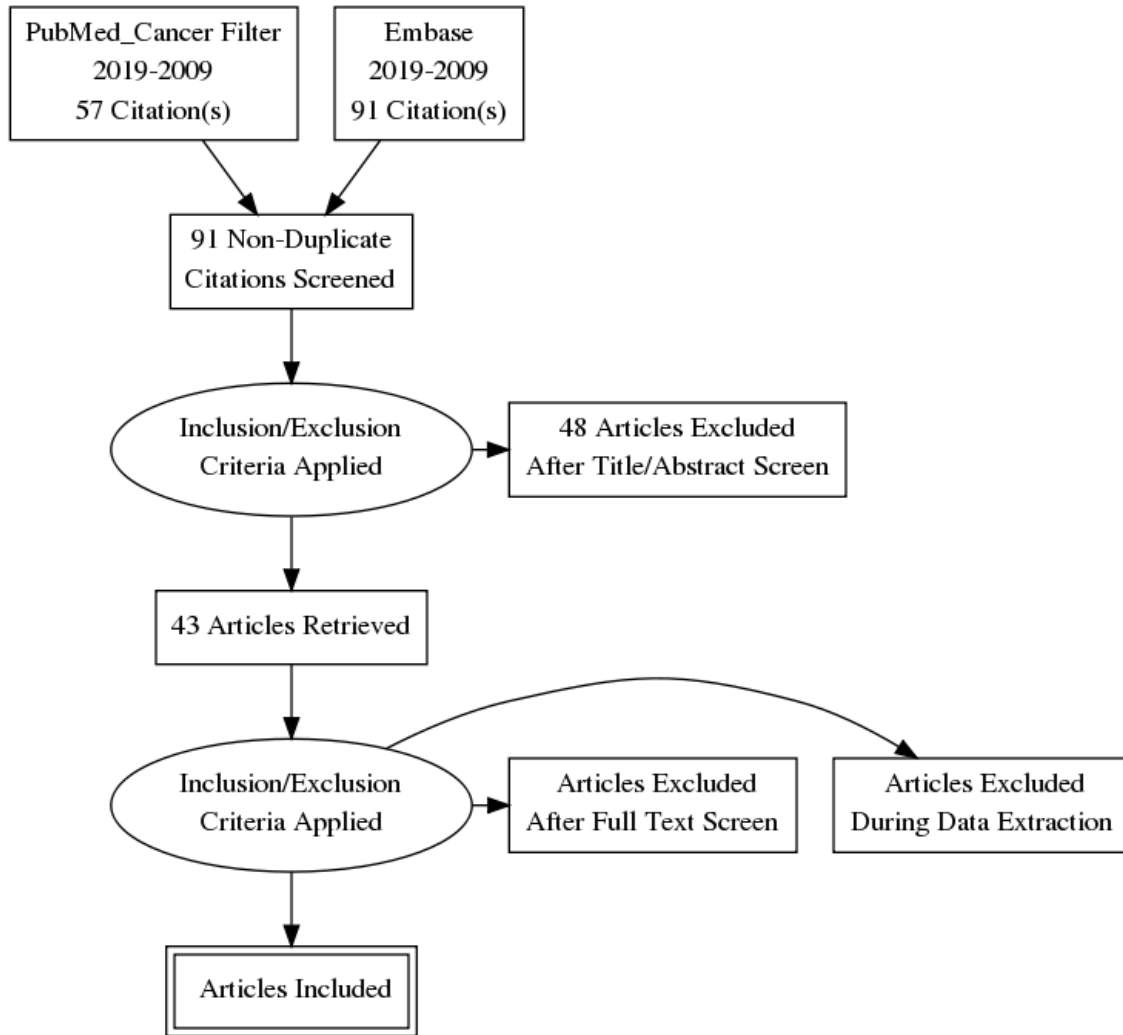
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((("head and neck neoplasms"[mesh] OR "mouth neoplasms"[mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH]))) AND ("dental care"[mesh] OR "tooth extraction"[mesh] OR (periodontal OR endodontic OR restorative OR impacted teeth) AND (preveni* OR prophyla*)) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH]))) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh]...57 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('head and neck tumor'/exp OR 'ent tumor' OR 'ent tumour' OR 'orl tumor' OR 'orl tumour' OR 'ear nose throat tumor' OR 'ear nose throat tumour' OR 'head and neck neoplasms' OR 'head and neck tumor' OR 'head and neck tumour' OR 'head neck tumor' OR 'head neck tumour' OR 'otorhinolaryngeal tumor' OR 'otorhinolaryngeal tumour' OR 'otorhinolaryngologic neoplasms' OR 'otorhinolaryngologic tumor' OR 'otorhinolaryngologic tumour' OR 'otorhinolaryngological tumor' OR 'otorhinolaryngological tumour' OR 'tumor, head and neck' OR 'tumour, head and neck' OR 'mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') AND ('dental procedure'/exp OR 'tooth extraction'/exp OR 'dental extraction' OR 'dental extractions' OR 'exodontia' OR 'exodontics' OR 'extraction, tooth' OR 'molar amputation' OR 'molar extraction' OR 'odontectomy' OR 'tooth extraction' OR 'tooth removal' OR 'tooth resection' OR 'dental prevention'/exp OR 'dental check up' OR 'dental disease prevention' OR 'dental prevention' OR 'periodontal disease prevention' OR 'periodontal prevention' OR 'tooth disease prevention' OR 'dental restoration'/exp) AND (preradiotherapy OR 'prophylaxis' OR 'prevention') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim)...91 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 43



PREGUNTA CLÍNICA 8: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE LA OSTEONECROSIS POR MEDICAMENTOS O QUIMIONECCROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Entre el diagnóstico del cáncer y antes del tratamiento quirúrgico del mismo (o quimio-o radioterápico si no hay tratamiento quirúrgico)</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	<p>No hacerlas</p>	<p>Disminuir la incidencia de osteonecrosis</p>

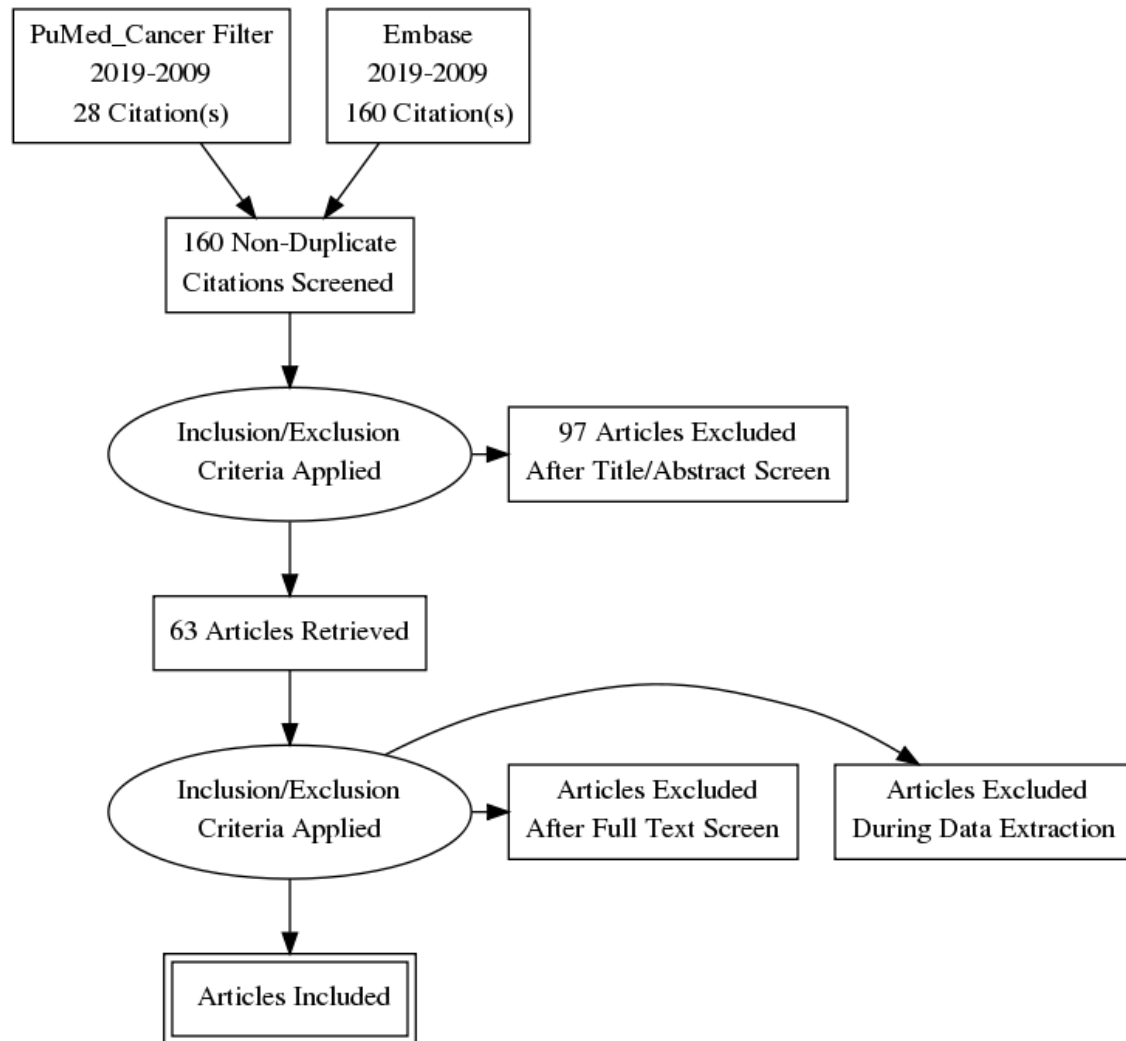
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

("Osteonecrosis/chemically induced"[Majr] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Majr] OR "Jaw Diseases/chemically induced"[MESH] OR (agents ADJ2 osteonecrosis) OR (biphosphonate ADJ2 osteonecrosis) OR (medication ADJ2 osteonecrosis) OR (denosumab ADJ2 osteonecrosis) OR "jaw osteonecrosis" OR "osteonecrosis of the jaw" OR BRONJ)) AND ("head and neck neoplasms"[mesh] OR "mouth neoplasms"[mesh] OR "oral cancer" OR OC) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH])) OR middle age[MeSH] OR young adult[MeSH])... 28 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('bisphosphonate associated jaw osteonecrosis'/exp OR 'bisphosphonate associated jaw osteonecrosis' OR 'bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw'/exp OR 'bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw' OR 'bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw'/exp OR 'bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw' OR 'medication related osteonecrosis of the jaw'/exp OR 'medication related osteonecrosis of the jaw' OR mron OR 'denosumab-related osteonecrosis' OR 'agents-related osteonecrosis' OR ('jaw osteonecrosis' AND ('bisphosphonic acid derivative' OR 'denosumab')) AND ('prevention and control' OR 'prophylaxis') ...160 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 63



PREGUNTA CLÍNICA 9: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE RADIOOSTEONECROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Entre el diagnóstico del cáncer y antes del tratamiento quirúrgico del mismo (o quimio-o radioterápico si no hay tratamiento quirúrgico)</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	<p>No hacerlas</p>	<p>Incidencia de radiosteonecrosis</p>

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

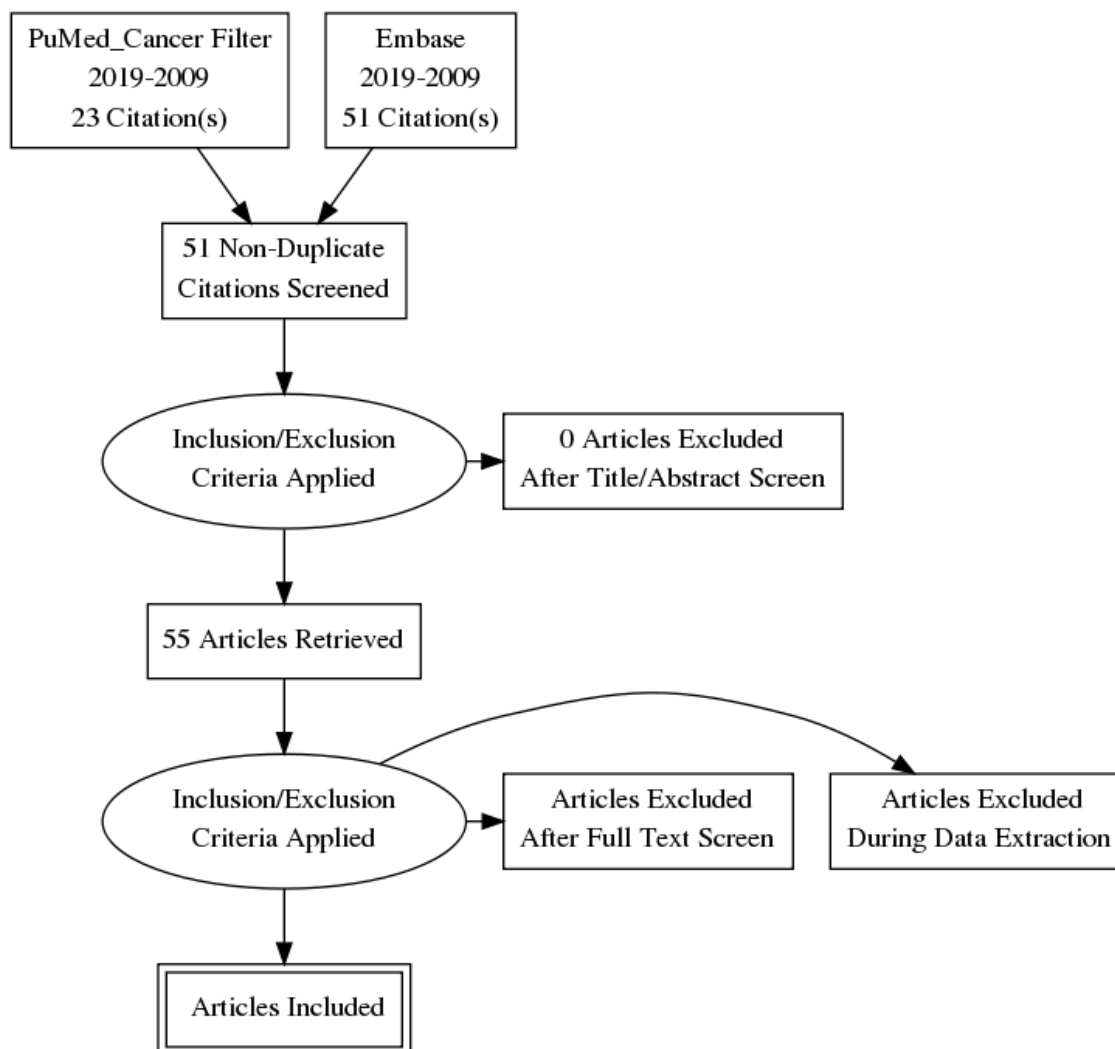
("osteoradionecrosis of the jaw" OR "jaw osteoradionecrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "osteoradionecrosis of the mandibula" OR ORNJ OR ORN) AND ("head and neck neoplasms"[mesh] OR "mouth neoplasms"[mesh] OR "oral cancer" OR OC) AND (prevention[MeSH Subheading] AND control[MeSH Subheading]) OR prophyla* OR preventi* OR (risk ADJ factor?) AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH]) OR middle age[MeSH] OR young adult[MeSH])... 23 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('jaw osteonecrosis'/exp OR 'jaw bone necrosis' OR 'jaw necrosis' OR 'jaw osteonecrosis' OR 'mandibular osteonecrosis' OR 'maxillary osteonecrosis' OR 'necrosis of the jaw' OR 'necrosis of the jaws' OR 'necrosis of the mandible' OR 'necrosis of the maxilla' OR 'osteonecrosis of the jaw' OR 'osteonecrosis of the jaws' OR 'osteonecrosis of the mandible' OR 'osteonecrosis of the maxilla' OR 'mandibular osteoradionecrosis'/exp) AND ('prophylaxis'/exp OR 'disease prevention' OR 'disease prophylaxis' OR 'health protection' OR 'prevention, disease' OR 'preventive medication' OR 'preventive therapy' OR 'preventive treatment' OR 'prophylactic institution' OR 'prophylactic management' OR 'prophylactic medication' OR 'prophylactic therapy' OR 'prophylactic treatment' OR 'prophylaxis' OR 'prevention and control'/exp OR 'prevention and control' OR 'risk factor'/exp OR 'relative risk' OR 'risk factor' OR 'risk factors') AND ('head and neck tumor'/exp OR 'ent tumor' OR 'ent tumour' OR 'orl tumor' OR 'orl tumour' OR 'ear nose throat tumor' OR 'ear nose throat tumour' OR 'head and neck neoplasms' OR 'head and neck tumor' OR 'head and neck tumour' OR 'head neck tumor' OR 'head neck tumour' OR 'otorhinolaryngeal tumor' OR 'otorhinolaryngeal tumour' OR 'otorhinolaryngologic neoplasms' OR 'otorhinolaryngologic tumor' OR 'otorhinolaryngologic tumour' OR 'otorhinolaryngological tumor' OR 'otorhinolaryngological tumour' OR 'tumor, head and neck' OR 'tumour, head and neck' OR 'mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour')

OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)...51 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 55



PREGUNTA CLÍNICA 10: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDE DISMINUIR LAS ALTERACIONES DEL GUSTO EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Durante el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico o <u>sistémico</u>, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	<p>No hacerlas</p>	<p>Disminución de las alteraciones del gusto</p>

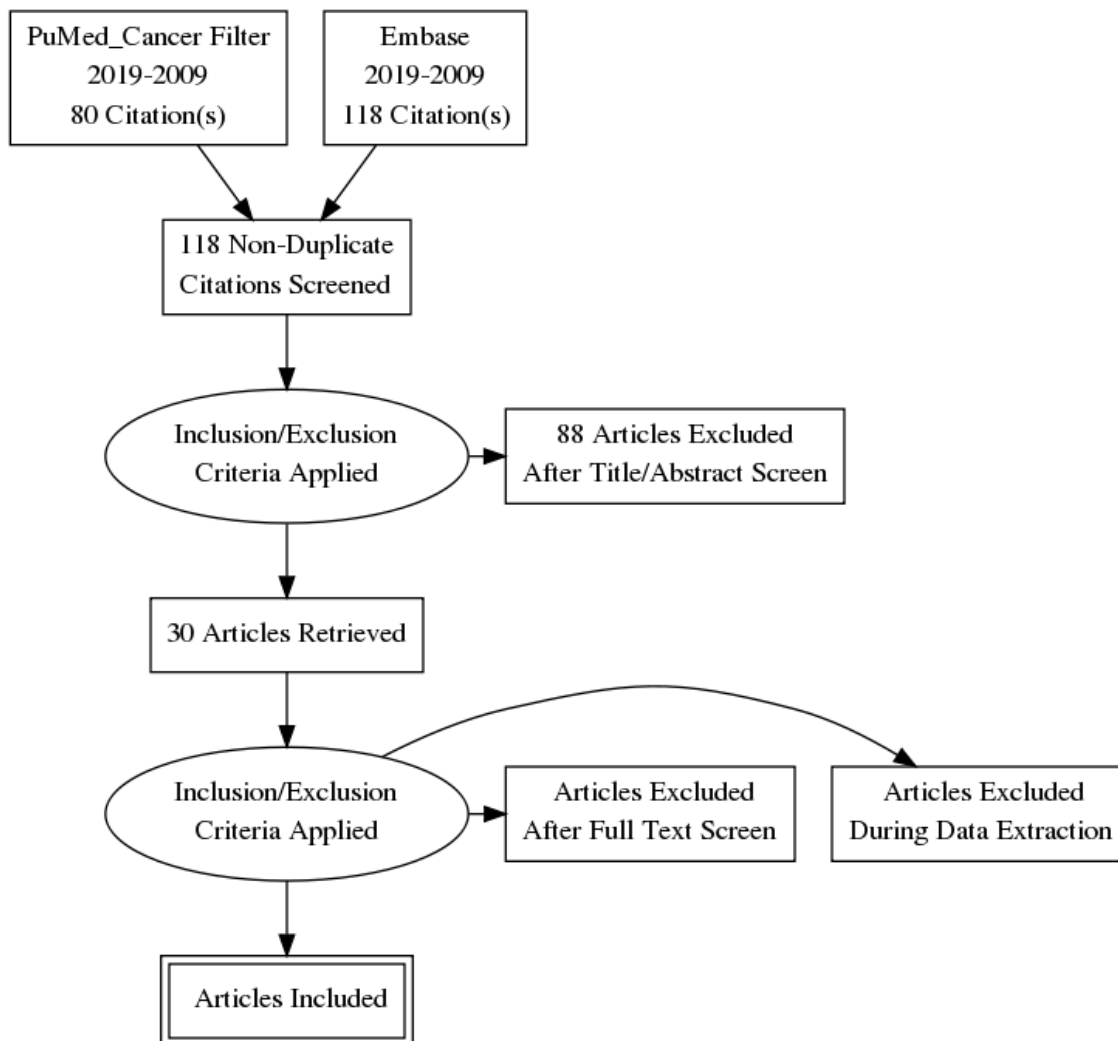
ESTRATEGIA PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

(dysgeusia[mesh] OR taste/radiation effects[mesh] OR taste disorders[mesh] OR taste alteration[mesh] OR taste perception[mesh]) AND ("head and neck neoplasms"[mesh] OR mouth neoplasms[mesh] OR oral cancer OR OC) Filters: published in the last 10 years; Humans; English; French; Italian; Portuguese; Spanish; Adult: 19+ years; Adult: 19-44 years; Aged: 65+ years; Middle Aged + Aged: 45+ years; Middle Aged: 45-64 years; Young Adult: 19-24 years... 80 RESULTADOS

ESTRATEGIA EMBASE

('dysgeusia'/exp OR 'dysgeusia' OR 'parageusia' OR 'taste disorder'/exp OR 'gustatory abnormality' OR 'gustatory disorder' OR 'gustatory distortion' OR 'gustatory disturbance' OR 'taste abnormality' OR 'taste anomaly' OR 'taste disorder' OR 'taste disorders' OR 'taste distortion' OR 'taste disturbance' OR 'taste perception' OR 'taste alteration') AND ('head and neck cancer'/exp OR 'cancer, head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'head neck cancer') AND ('dysgeusia'/dm OR 'taste disorder'/dm) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND (during OR receiving)...118 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 30



PREGUNTA CLÍNICA 11: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA XEROSTOMÍA Y CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Durante el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico o <u>sistémico</u>, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	No hacerlas	Menor incidencia de xerostomia y candidiasis

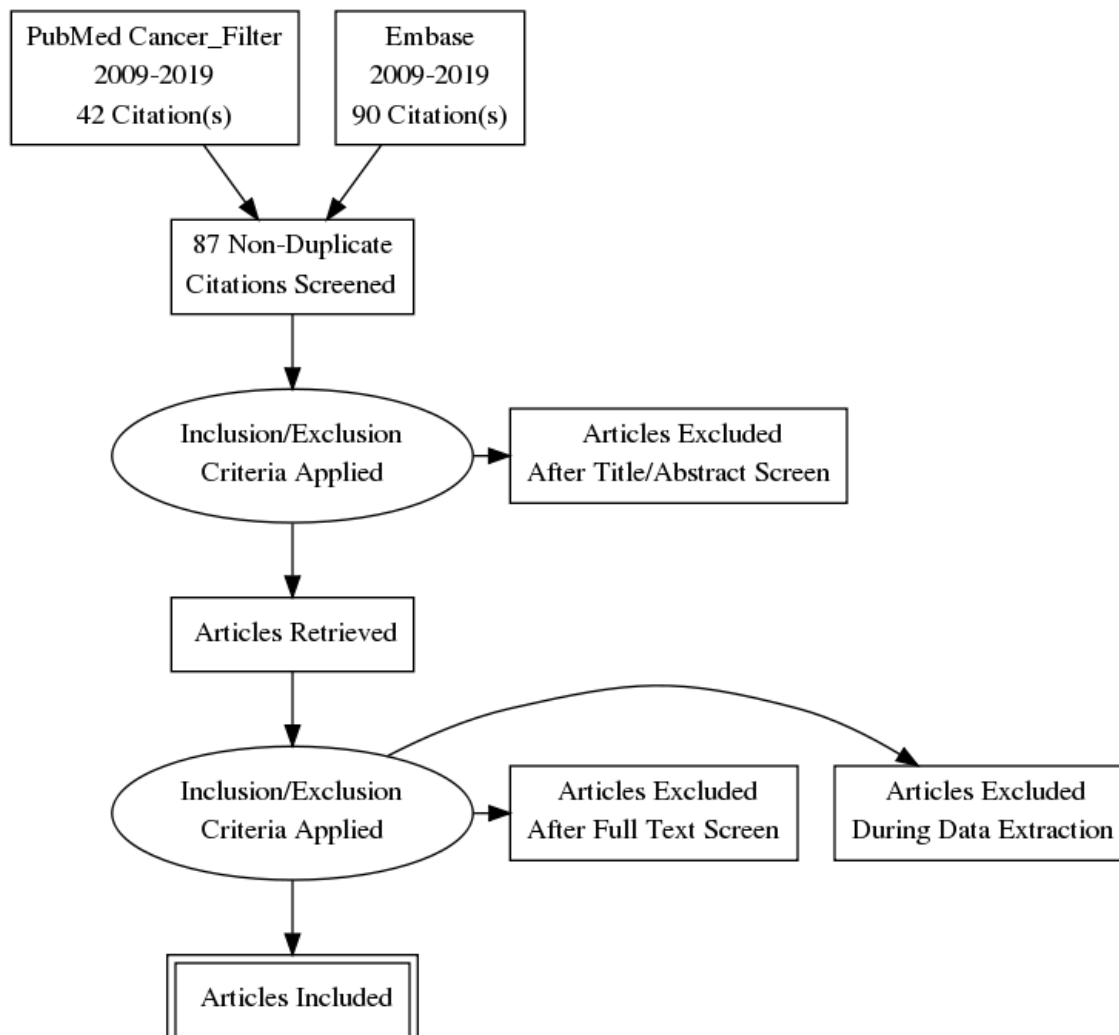
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER). **XEROSTOMIA**

((xerostomia[MAJR] OR "dry mouth" OR hyposalivation) AND ("mouth neoplasms"[mesh] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[mesh]) AND (radiat* OR radioth* OR radiochemo* OR chemother*) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))) AND (((("prevention and control"[Subheading] OR prevent* OR during OR following) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))... 42 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

'xerostomia'/exp/mj/dm_pc AND (radiothe* OR radioa* OR irradiat* OR radiochemo* OR chemo*) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)...100 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 110

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO DE PUBMED CANCER SUBSET). **CANDIDIASIS**

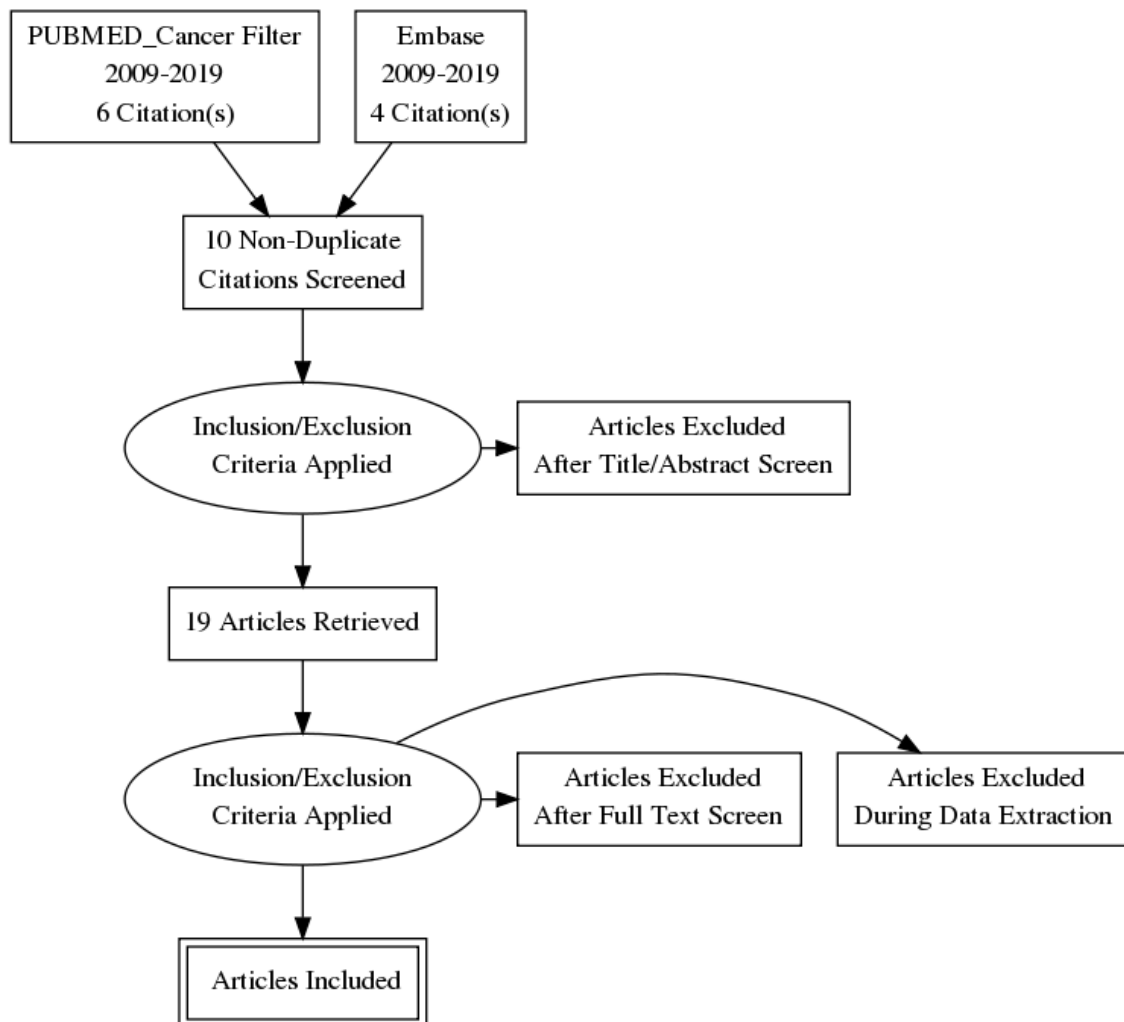
("Candidiasis, Oral"[Mesh] OR (oral NEAR cand*) OR (mouth NEAR cand*) OR (oral AND fung*) OR (mouth AND fung*) OR (micosis OR mycoti OR trash) OR "candidiasis oral") AND ("mouth neoplasms"[mesh] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[mesh]) AND ("Antifungal agents"[mesh] OR nystatin OR miconazole OR itraconazole OR fluconazole OR ketoconazole OR clotrimazole OR amphotericin)) Sort by: PublicationDate Filters: published in the last 10 years; Humans; English; French; Italian; Portuguese; Spanish; Adult: 19+ years; Adult: 19-44 years; Aged: 65+ years; 80 and over: 80+ years... 6 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('thrush'/exp OR 'candidal stomatitis' OR 'candidiasis oris' OR 'candidiasis, oral' OR 'candidiasis, oral cavity' OR 'monilial stomatitis' OR 'monilialis stomatitis' OR 'moniliasis, oral mucous membrane' OR 'mouth candidiasis' OR 'oral candidiasis' OR 'oral cavity moniliasis' OR 'oral moniliasis' OR 'oral mucous membrane monilialis' OR 'stomatitis, candidal' OR 'stomatitis, monial' OR 'thrush') AND ('head and neck squamous

cell carcinoma'/exp OR 'hn-scc' OR 'hnscc' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR 'head neck squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell carcinoma of head and neck') AND ('antifungal agent'/exp OR 'anti fungal' OR 'anti fungal drug' OR 'anti-fungal' OR 'antibiotics, antifungal' OR 'antifungal' OR 'antifungal agent' OR 'antifungal agents' OR 'antifungal drug' OR 'antifungal, topical' OR 'antifungals' OR 'antifungals, ophthalmic' OR 'antifungals, topical' OR 'antifungus agent' OR 'antimycotic' OR 'antimycotic agent' OR 'antimycotic drug' OR 'fungistatic agent' OR 'fungostatic agent' OR 'mycostatic agent' OR 'topical antifungal' OR 'topical antifungal agent' OR 'topical antifungals') AND (2009:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2016:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim). 0 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 5



PREGUNTA CLÍNICA 12: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA MUCOSITIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Durante el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico o <u>sistémico</u>, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	No hacerlas	Menor incidencia de mucositis

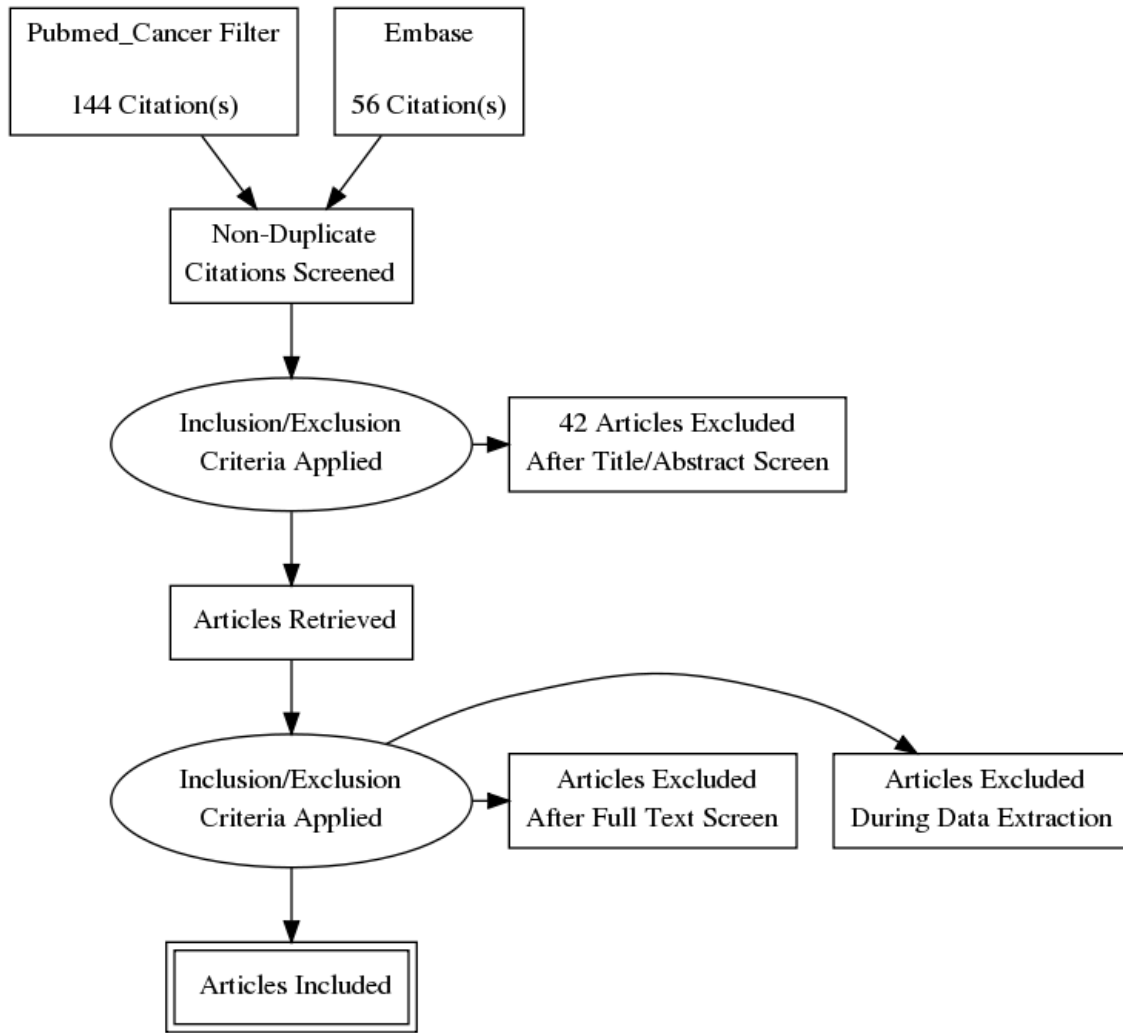
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

(((((("Mucositis"[Majr] OR "Stomatitis"[Majr]) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR young adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH]) OR middle age[MeSH] OR aged[MeSH] OR aged, 80 and over[MeSH]))) OR (ORAL ADJ2 MUCOSITIS OR "OM" OR MUCOSITIS)) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR young adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH]) OR middle age[MeSH] OR aged[MeSH] OR aged, 80 and over[MeSH]))) AND (("Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh])) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR young adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH]) OR middle age[MeSH] OR aged[MeSH] OR aged, 80 and over[MeSH]))) AND (radiothe* OR radia* OR irradiat* OR radiochemo* OR chemo*) Filters: published in the last 10 years; Humans; English; French; Italian; Portuguese; Spanish; Adult: 19+ years; Young Adult: 19-24 years; Adult: 19-44 years; Middle Aged + Aged: 45+ years; Middle Aged: 45-64 years; Aged: 65+ years; 80 and over: 80+ years 144 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('head and neck squamous cell carcinoma'/exp OR 'hn-scc' OR 'hnscc' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR 'head neck squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell carcinoma of head and neck') AND ('mucosa inflammation'/exp OR 'mucosa inflammation' OR 'mucosa irritation' OR 'mucositis') AND ('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'grown-ups' OR 'grownup' OR 'grownups') AND ('cancer therapy'/exp OR 'cancer cure' OR 'cancer healing' OR 'cancer remedy' OR 'cancer therapy' OR 'cancer treatment' OR 'oncological treatment' OR 'therapy, cancer' OR 'tumor therapy' OR 'tumour therapy') AND ('during therapy' OR (during AND ('therapy'/exp OR therapy)) OR 'during treatment' OR (during AND ('treatment'/exp OR treatment)) OR 'receiving therapy' OR (receiving AND ('therapy'/exp OR therapy)) OR 'receiving treatment' OR (receiving AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) 56 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 132



PREGUNTA CLÍNICA 13: ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ JUSTIFICADO HACER TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS CRUENTOS DURANTE EL PERIODO DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta Durante el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico	Cualquier tipo de tratamiento odontológico cruento: exodoncia, cirugía ósea, gingivectomías coronectomía)	No hacerlas	Interrupción del tratamiento oncológico Pérdida de calidad de vida Complicaciones derivadas de no realizar el tratamiento (por ejemplo una infección dental por no hacer una exodoncia que obliga a interrumpir el tratamiento)

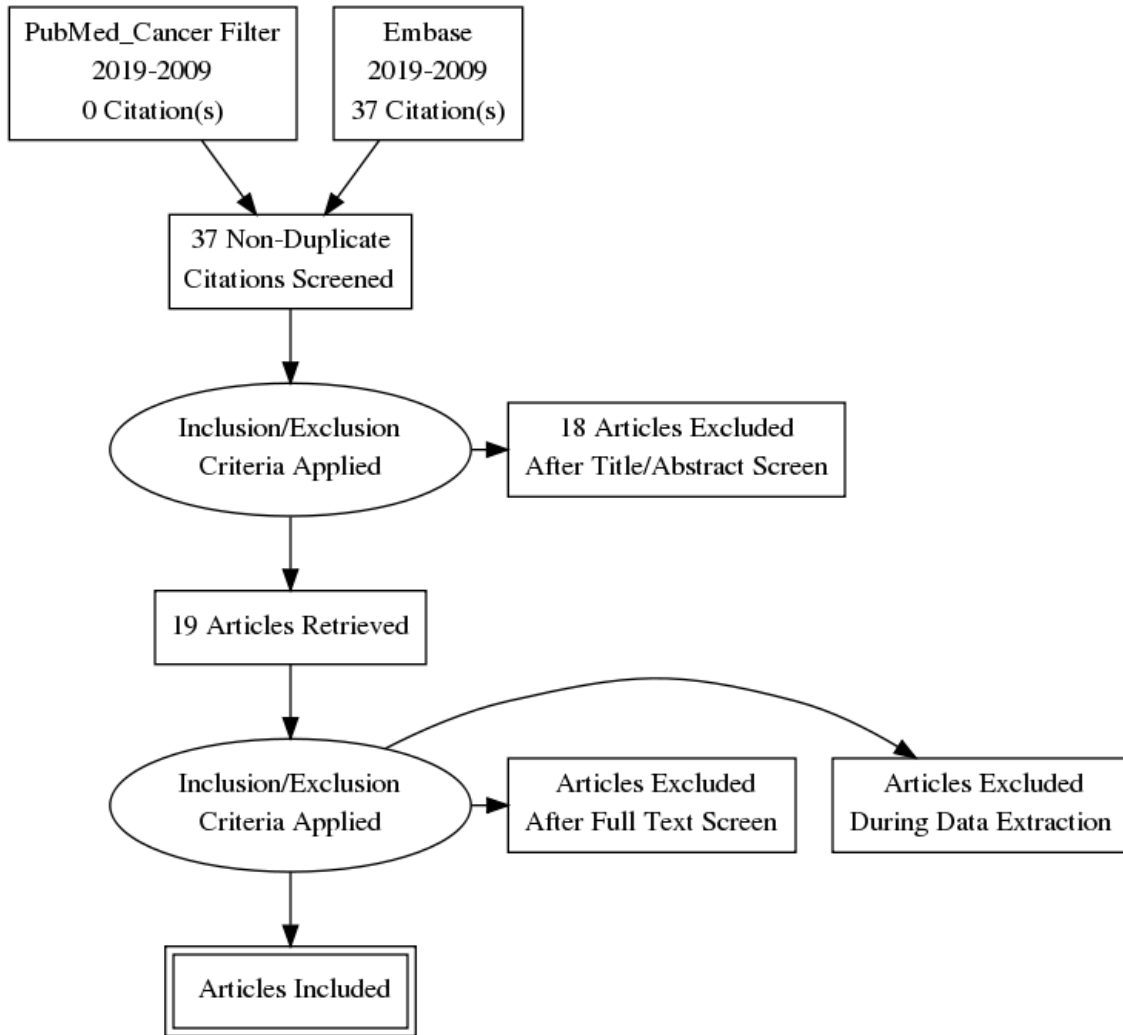
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Dental Implants"[Mesh]) OR "Dental Scaling"[Mesh]) AND (mouth neoplasms[MeSH Subheading]) OR (head[MeSH Subheading] AND (during) "[All Fields] Filters: in the last 10 years, Adult: 19-44 years, Aged: 65+ years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years...0 RESULTADOS.

ESTRATEGIA EN EMBASE

('buccal mucosa tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour'/exp OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor'/exp OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour'/exp OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor'/exp OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour'/exp OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm'/exp OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms'/exp OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor'/exp OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour'/exp OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor'/exp OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour'/exp OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor'/exp OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour'/exp OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor'/exp OR 'oral tumor' OR 'oral tumour'/exp OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth'/exp OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth'/exp OR 'tumour, mouth') AND ('dental extraction'/exp OR 'dental extraction' OR 'dental extractions'/exp OR 'dental extractions' OR 'exodontia'/exp OR 'exodontia' OR 'exodontics'/exp OR 'exodontics' OR 'extraction, tooth'/exp OR 'extraction, tooth' OR 'molar amputation'/exp OR 'molar amputation' OR 'molar extraction'/exp OR 'molar extraction' OR 'odontectomy'/exp OR 'odontectomy' OR 'tooth extraction'/exp OR 'tooth extraction' OR 'tooth removal'/exp OR 'tooth removal' OR 'tooth resection'/exp OR 'tooth resection' OR 'bicon'/exp OR 'bicon' OR 'grafon'/exp OR 'grafon' OR 'swish active'/exp OR 'swish active' OR 'swish tapered'/exp OR 'swish tapered' OR 'dental implant'/exp OR 'dental implant' OR 'dental implants'/exp OR 'dental implants' OR 'implant, teeth'/exp OR 'implant, teeth' OR 'implant, tooth'/exp OR 'implant, tooth' OR 'implants, teeth'/exp OR 'implants, teeth' OR 'implants, tooth'/exp OR 'implants, tooth' OR 'teeth implant'/exp OR 'teeth implant' OR 'teeth implants'/exp OR 'teeth implants' OR 'tooth implant'/exp OR 'tooth implant' OR 'tooth implants'/exp OR 'tooth implants' OR 'dental scaling'/exp OR 'dental scaling' OR 'periodontal scaling'/exp OR 'periodontal scaling' OR 'scaling (dental)'/exp OR 'scaling (dental)' OR 'scaling, dental'/exp OR 'scaling, dental' OR 'teeth scaling'/exp OR 'teeth scaling' OR 'tooth scaling'/exp OR 'tooth scaling') AND during AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim)..37 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 19



PREGUNTA CLÍNICA 14: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA APARICIÓN DE CARIES Y DE LESIONES PERIODONTALES EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Durante el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico o <u>sistémico</u>, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	<p>No hacerlas</p>	<p>Menor incidencia de caries y lesiones periodontales</p>

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) AND "Fluorides"[Mesh] AND Radiotherapy....11 RESULTADOS

"Oral Hygiene"[Mesh]) AND "Head and Neck Neoplasms"[Mesh] AND radiotherapy...22 RESULTADOS

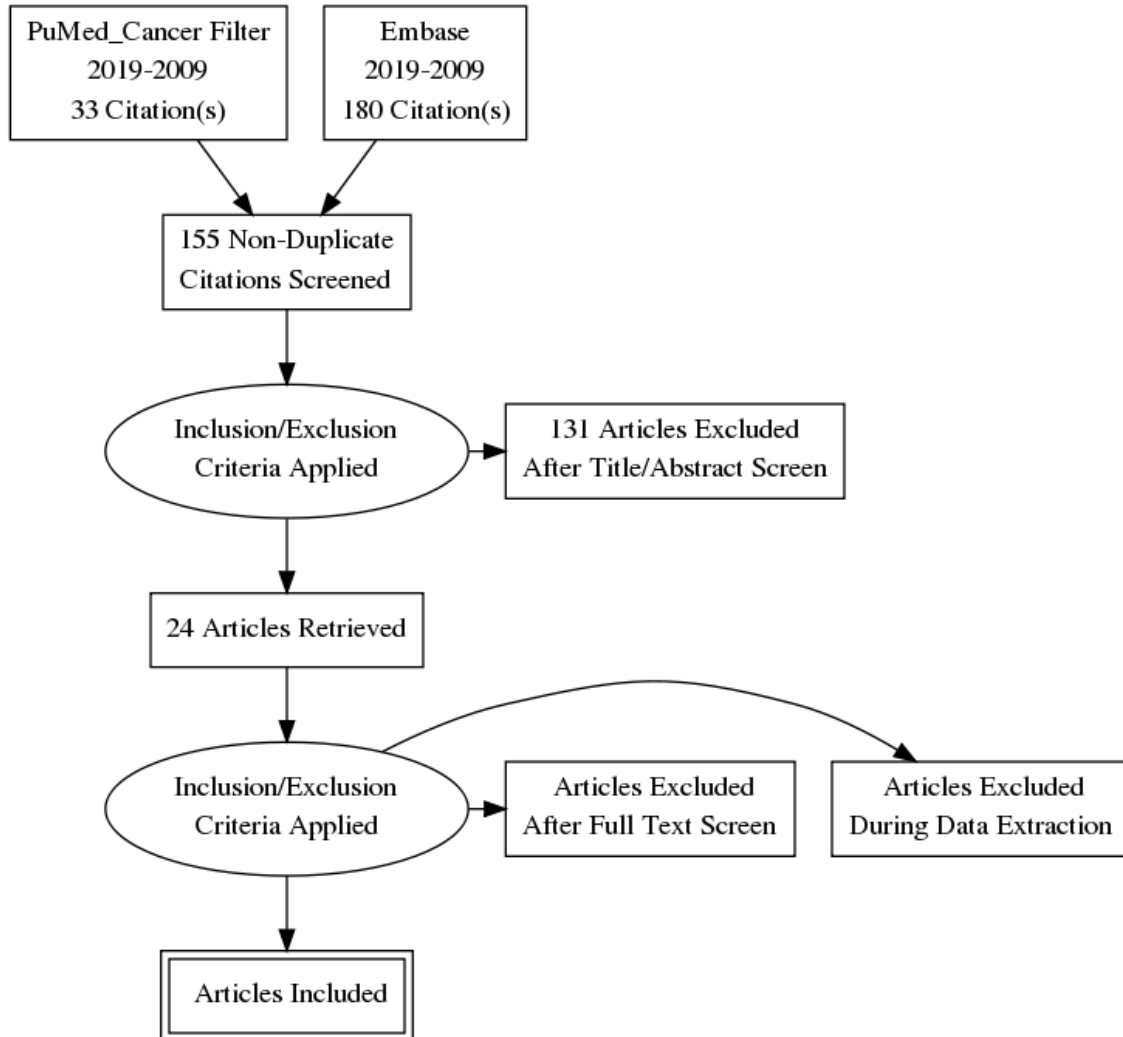
ESTRATEGIA EN EMBASE

'head and neck tumor'/exp AND ('fluoride'/exp OR 'fluoride' OR 'fluoride binding' OR 'fluoride content' OR 'fluoride derivative' OR 'fluoride uptake' OR 'fluorides' OR 'hydrofluoride' OR 'karitane fluoride tablets') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim)...42 RESULTADOS

'head and neck tumor'/exp AND ('radiotherapy'/exp OR 'bioradiant therapy' OR 'bucky irradiation' OR 'bucky radiation' OR 'bucky radiotherapy' OR 'bucky ray' OR 'bucky ray radiation' OR 'bucky therapy' OR 'fractionated radiotherapy' OR 'hemibody irradiation' OR 'hypophysectomy, radiation' OR 'hypophysis irradiation' OR 'hypophysis radiation' OR 'irradiation therapy' OR 'irradiation treatment' OR 'irradiation, hypophysis' OR 'lymphatic irradiation' OR 'pituitary irradiation' OR 'radiation beam centration' OR 'radiation repair' OR 'radiation therapy' OR 'radiation treatment' OR 'radio therapy' OR 'radio treatment' OR 'radiohypophysectomy' OR 'radiology, therapeutic' OR 'radiotherapy' OR 'radiotherapy setup errors' OR 'radiotreatment' OR 'roentgen irradiation, therapeutic' OR 'roentgen therapy' OR 'roentgen treatment' OR 'rontgen therapy' OR 'therapeutic radiology' OR 'therapy, irradiation' OR 'therapy, radiation' OR 'therapy, roentgen' OR 'treatment, irradiation' OR 'treatment, radiation' OR 'treatment, roentgen' OR 'x radiotherapy' OR 'x ray therapy' OR 'x ray treatment' OR 'x-ray therapy') AND ('mouth hygiene'/exp OR 'dental hygiene' OR 'hygiene, mouth' OR 'hygiene, tooth' OR 'mouth care' OR 'mouth hygiene' OR 'mouth rinsing' OR 'mouth washing' OR 'mouthwashing' OR 'oral care' OR 'oral hygiene' OR 'tooth hygiene') AND (2009:py

OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND ([adult]/lim OR [middle aged]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)...138 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 24



PREGUNTA CLÍNICA 15: ¿QUÉ DATOS SON NECESARIOS EN UN INFORME DE ALTA ONCOLÓGICO PARA ASEGURAR UN BUEN TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DENTAL?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Tras el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	<p>Incorporación de datos clínicos de tratamiento realizado, a nivel quirúrgico, radiológico y quimioterápico, así como citas o revisiones a que está sujeto, junto con medicación o cuidados pautados al paciente. También datos relativos al centro y profesional de referencia del paciente</p>	<p>Incorporación de datos o no.</p>	<p>Calidad del tratamiento dental postquirúrgico</p>

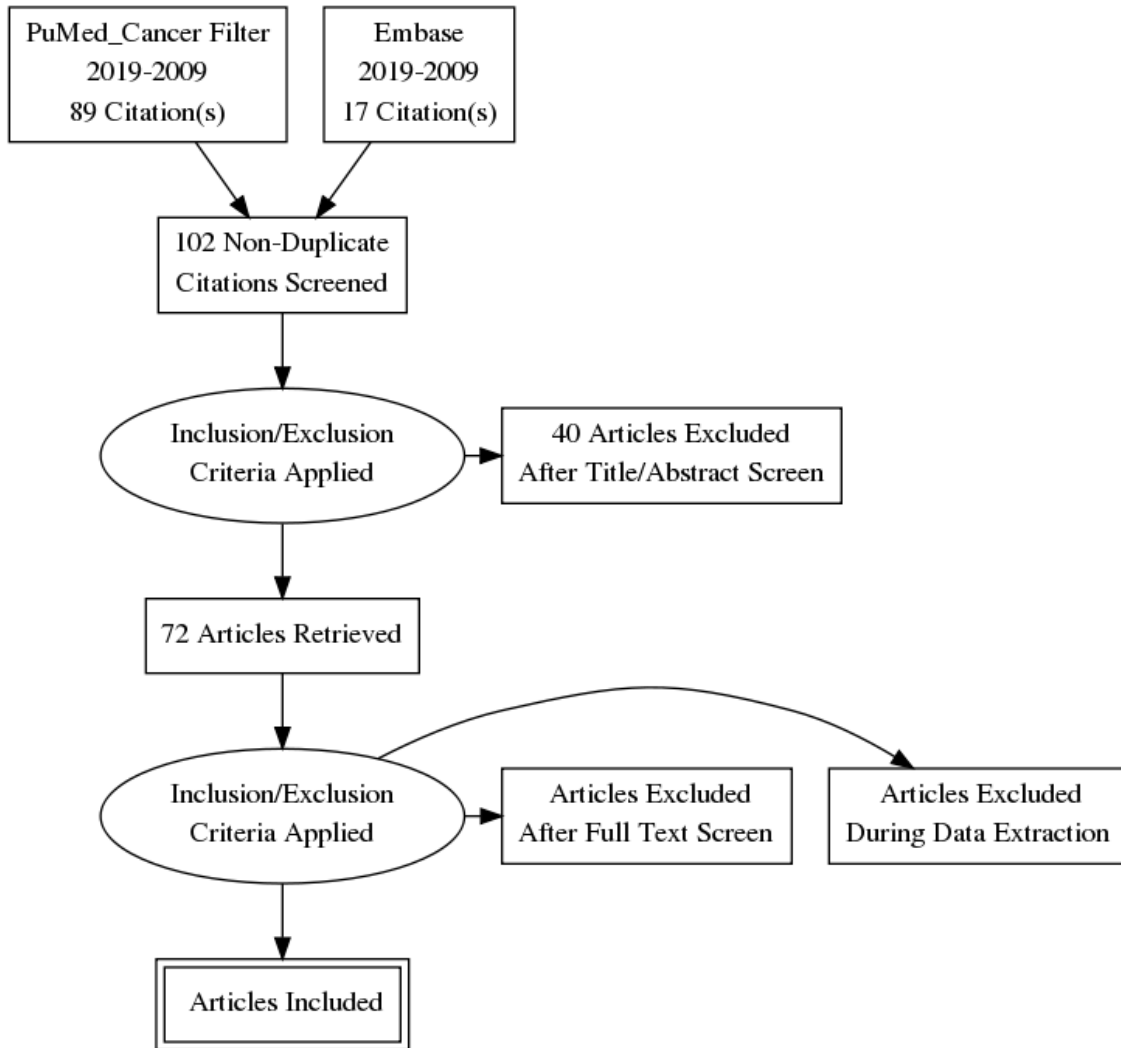
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((("Patient navigation"[mesh] OR "Patient discharge summaries"[mesh] OR "survivorship care plan"[All Fields])) AND(("Neoplasms"[majr] AND "survivors"[mesh] OR "cancer survivor")) AND ("2009/12/23"[PDat] : "2019/12/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "aged"[MeSH Terms]))) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) ...89 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('survivorship care plan'/exp OR 'survivorship care plan') AND ('head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor')...17 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 72



PREGUNTA CLÍNICA 16: ¿QUÉ PLAZOS POSTRATAMIENTO ONCOLÓGICOS SON LOS ADECUADOS PARA REALIZAR DISTINTAS ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Tras el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico (en los dos primeros años del post tratamiento)</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p>	<p>Mismas actuaciones en diferentes plazos</p>	<p>Distinta incidencia de osteonecrosis, mucositis e infecciones o complicaciones por la realización del tratamiento</p>

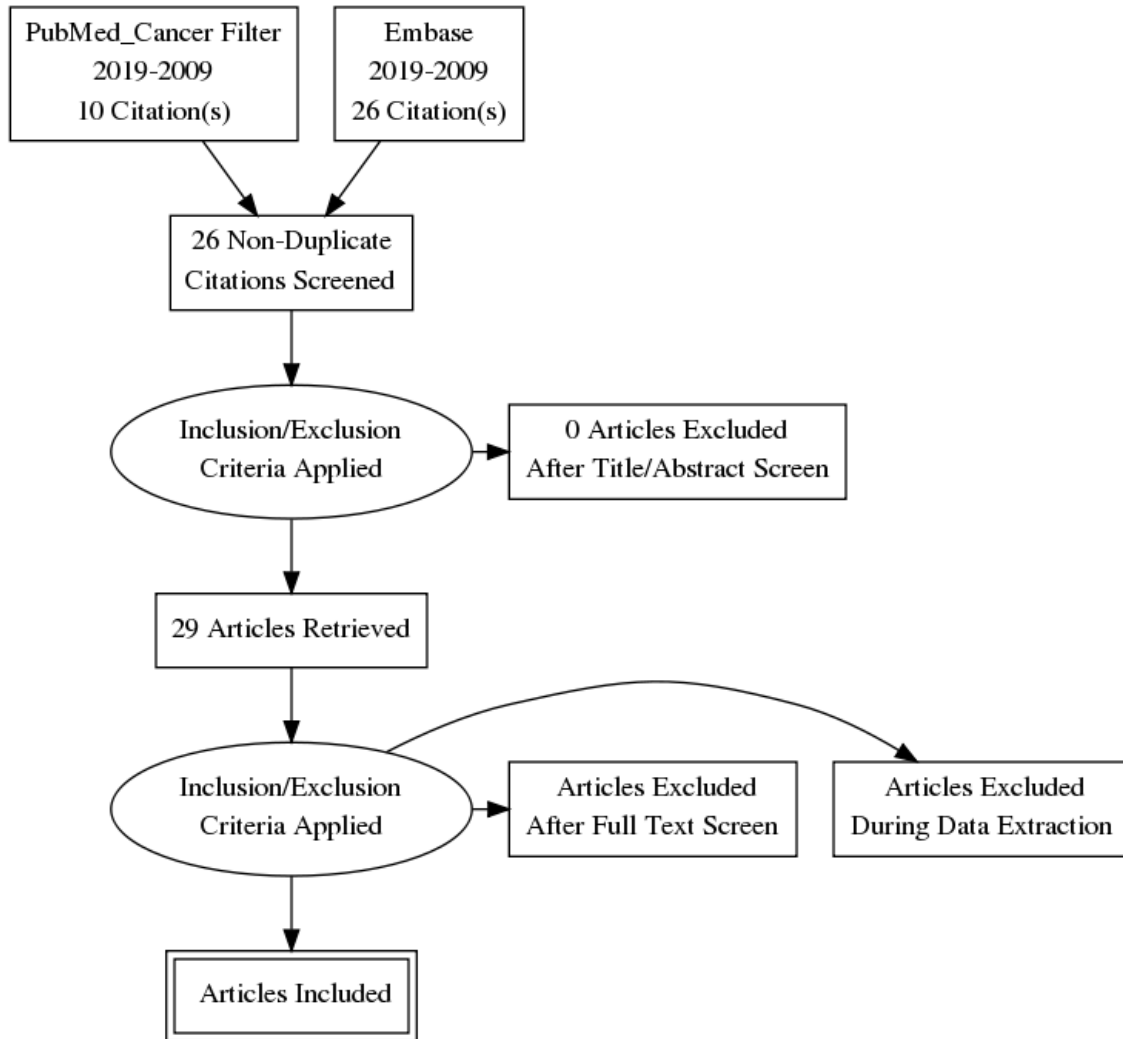
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((("Tooth Extraction"[Mesh]) OR "Dental Implants"[Mesh]) OR "Dental Scaling"[Mesh]) AND (mouth neoplasms[MeSH Subheading]) OR (head[MeSH Subheading] AND (post-radiat* OR post-radioth* OR post-radiochemo* OR chemother*)) [All Fields] Filters: in the last 10 years, Adult: 19-44 years, Aged: 65+ years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years...10 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') AND ('tooth extraction'/exp OR 'dental extraction' OR 'dental extractions' OR 'exodontia' OR 'exodontics' OR 'extraction, tooth' OR 'molar amputation' OR 'molar extraction' OR 'odontectomy' OR 'tooth extraction' OR 'tooth removal' OR 'tooth resection' OR 'tooth implant'/exp OR 'bicon' OR 'grafton' OR 'swish active' OR 'swish tapered' OR 'dental implant' OR 'dental implants' OR 'implant, teeth' OR 'implant, tooth' OR 'implants, teeth' OR 'implants, tooth' OR 'teeth implant' OR 'teeth implants' OR 'tooth implant' OR 'tooth implants' OR 'dental scaling'/exp OR 'dental scaling' OR 'periodontal scaling' OR 'scaling (dental)' OR 'scaling, dental' OR 'teeth scaling' OR 'tooth scaling') AND ('post radiat*' OR 'post radioth*' OR 'post radiochemo*' OR chemother*) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim) ... 26 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 29



PREGUNTA CLÍNICA 17: ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ JUSTIFICADO LA REALIZACIÓN DE ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS PALIATIVAS?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Tras el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico (en los dos primeros años del post tratamiento) y con pronóstico de vida comprometido (menor a un año de esperanza de vida)</p>	<p>Cualquier tipo de tratamiento odontológico (exodoncia, obturaciones, endodoncias, tratamiento farmacológico tópico, raspado y alisado radicular, coronectomía)</p> <p>Aun cuando no se haya superado el plazo de aplicación sin complicaciones identificados en el punto anterior</p>	Comparado con el no tratamiento	<p>Ofrece un menor índice de complicaciones (osteonecrosis, infecciones)</p> <p>Y mejora la calidad de vida del paciente</p>

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

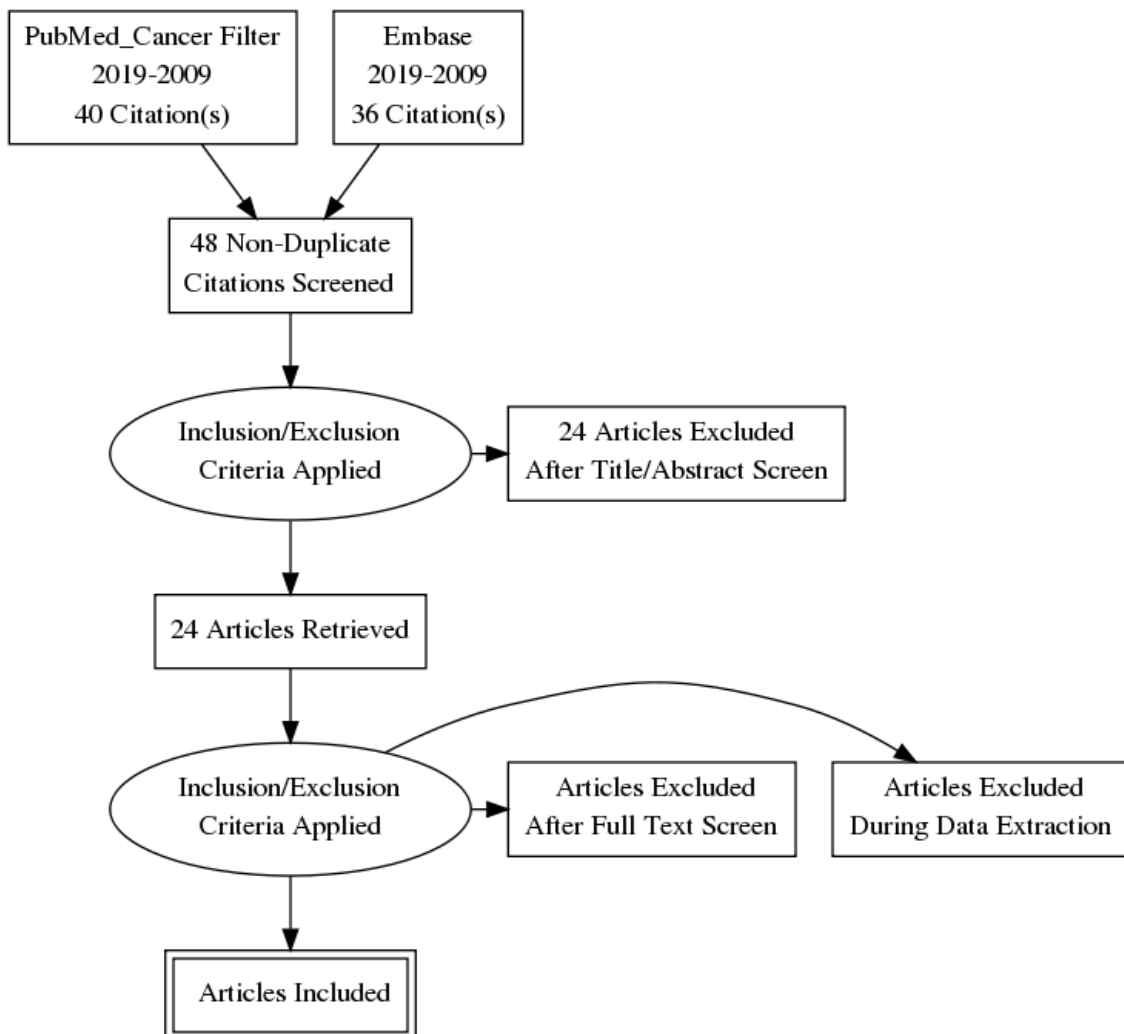
("palliative care"[mesh] OR "palliative care dentistry" OR ("dental expression" AND "palliative care") OR ("oral care" AND "palliative care") AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (adult[MeSH] OR aged[MeSH] OR adult[MeSH:noexp]))) AND (((xerostomia[mesh] OR "dry mouth" OR hyposalivation) OR ("candidiasis, oral"[mesh] OR (micosis OR mycotic OR trash) OR ("dental caries"[mesh] OR caries) OR ("periodontal diseases"[mesh]) OR (dysgeusia[MESH] OR taste))) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (adult[MeSH] OR aged[MeSH] OR adult[MeSH:noexp])))...40 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('dental procedure'/exp OR 'care, dental' OR 'care, tooth' OR 'community dentistry' OR 'comprehensive dental care' OR 'dental care' OR 'dental care for aged' OR 'dental care for children' OR 'dental care for chronically ill' OR 'dental care for disabled' OR 'dental care for handicapped' OR 'dental care program' OR 'dental care programme' OR 'dental caries activity tests' OR 'dental health care' OR 'dental health services' OR 'dental models' OR 'dental procedure' OR 'dental service' OR 'dental service, hospital' OR 'dental stress analysis' OR 'dental technique' OR 'dental treatment' OR 'denture identification marking' OR 'electrogalvanism, intraoral' OR 'enamel microabrasion' OR 'esthetics, dental' OR 'tooth bleaching' OR 'tooth care' OR 'tooth remineralization') AND ('palliative therapy'/exp OR 'palliation' OR 'palliative care' OR 'palliative consultation' OR 'palliative medicine' OR 'palliative radiotherapy' OR 'palliative surgery' OR

'palliative therapy' OR 'palliative treatment' OR 'symptomatic treatment') AND ('head and neck tumor'/exp OR 'ent tumor' OR 'ent tumour' OR 'orl tumor' OR 'orl tumour' OR 'ear nose throat tumor' OR 'ear nose throat tumour' OR 'head and neck neoplasms' OR 'head and neck tumor' OR 'head and neck tumour' OR 'head neck tumor' OR 'head neck tumour' OR 'otorhinolaryngeal tumor' OR 'otorhinolaryngeal tumour' OR 'otorhinolaryngologic neoplasms' OR 'otorhinolaryngologic tumor' OR 'otorhinolaryngologic tumour' OR 'otorhinolaryngological tumor' OR 'otorhinolaryngological tumour' OR 'tumor, head and neck' OR 'tumour, head and neck'...36 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 24



PREGUNTA CLÍNICA 18: TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEORADIONECROSIS SEGÚN SU ESTADIO?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Tras el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	<p>Mejor tto para la osteoquimionecrosis Según el estadio</p>	<p>Otros tratamientos de la osteoquimionecrosis</p>	<p>Curación o No avance de la enfermedad</p>

ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

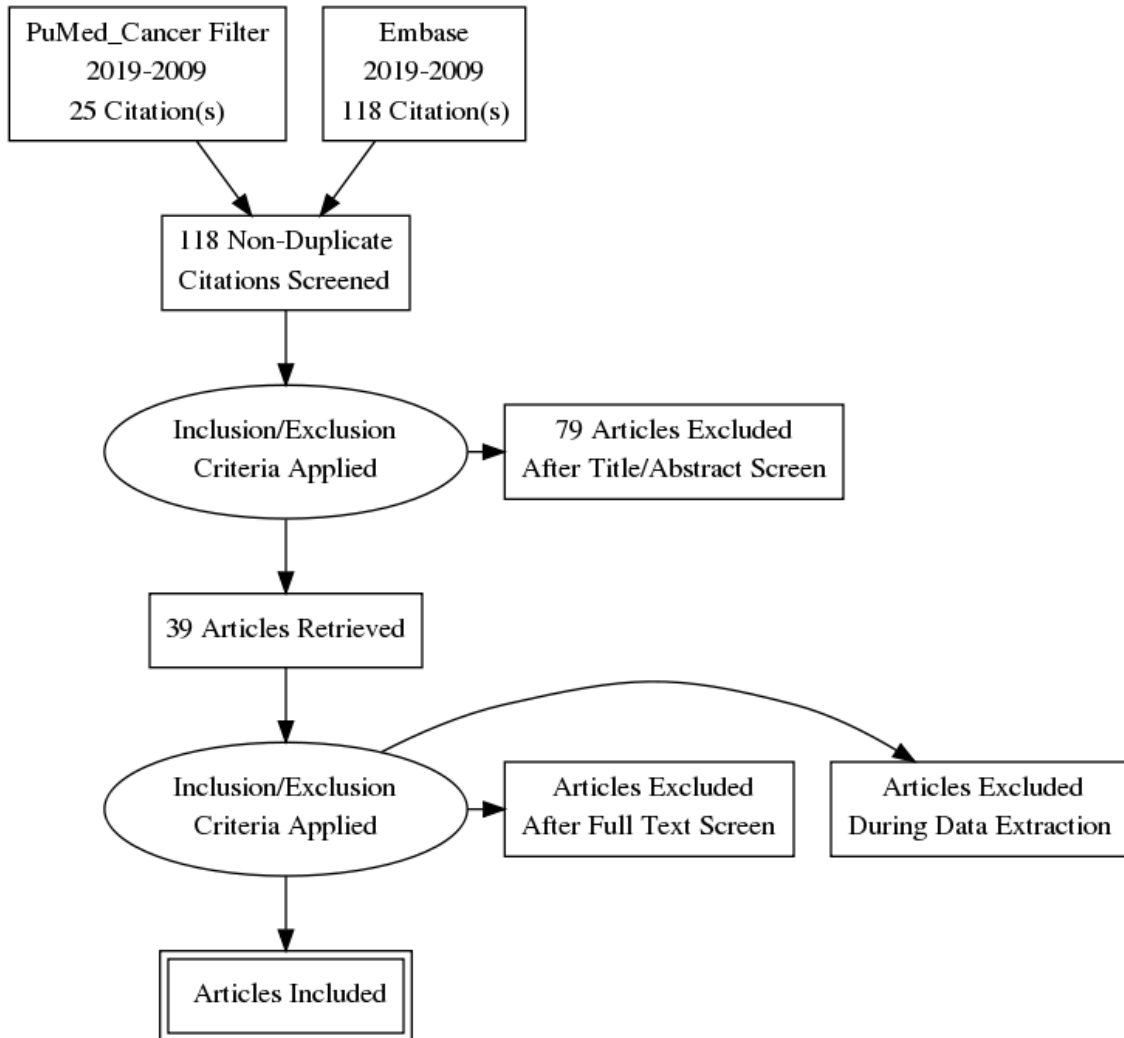
("osteoradionecrosis of the jaw" OR "jaw osteoradionecrosis" OR "mandibular osteoradionecrosis" OR "osteoradionecrosis of the mandibula" OR ORNJ OR ORN) AND ("head and neck neoplasms"[mesh] OR "mouth neoplasms"[mesh] OR "oral cancer" OR OC) AND (prevention[MeSH Subheading] AND ("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Heavy Ion Radiotherapy"[Mesh] OR "Chemoradiotherapy"[Mesh] OR "Chemoradiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH]) OR middle age[MeSH] OR young adult[MeSH])...25 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('head and neck tumor'/exp OR 'ent tumor' OR 'ent tumour' OR 'orl tumor' OR 'orl tumour' OR 'ear nose throat tumor' OR 'ear nose throat tumour' OR 'head and neck neoplasms' OR 'head and neck tumor' OR 'head and neck tumour' OR 'head neck tumor' OR 'head neck tumour' OR 'otorhinolaryngeal tumor' OR 'otorhinolaryngeal tumour' OR 'otorhinolaryngologic neoplasms' OR 'otorhinolaryngologic tumor' OR 'otorhinolaryngologic tumour' OR 'otorhinolaryngological tumor' OR 'otorhinolaryngological tumour' OR 'tumor, head and neck' OR 'tumour, head and neck' OR 'mouth tumor'/exp OR 'buccal mucosa tumor' OR 'buccal mucosa tumour' OR 'intraoral tumor' OR 'intraoral tumour' OR 'mouth cavity tumor' OR 'mouth cavity tumour' OR 'mouth neoplasm' OR 'mouth neoplasms' OR 'mouth tumor' OR 'mouth tumour' OR 'oral cavity tumor' OR 'oral cavity tumour' OR 'oral mucosa tumor' OR 'oral mucosa tumour' OR 'oral tumor' OR 'oral tumour' OR 'tumor, mouth' OR 'tumour, mouth') AND ('jaw osteonecrosis'/exp OR 'jaw bone necrosis' OR 'jaw necrosis' OR 'jaw osteonecrosis' OR 'mandibular osteonecrosis' OR 'maxillary osteonecrosis' OR 'necrosis of the jaw' OR 'necrosis of the jaws' OR 'necrosis of the mandible' OR 'necrosis of the maxilla' OR 'osteonecrosis of the jaw' OR 'osteonecrosis of the jaws' OR 'osteonecrosis of the mandible'

OR 'osteonecrosis of the maxilla' OR 'mandibular osteoradionecrosis'/exp) AND ('cancer therapy'/exp OR 'cancer cure' OR 'cancer healing' OR 'cancer remedy' OR 'cancer therapy' OR 'cancer treatment' OR 'oncological treatment' OR 'therapy, cancer' OR 'tumor therapy' OR 'tumour therapy') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)...118 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 39



PREGUNTA CLÍNICA 19: TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEOQUIMIONECROSIS U OSTONECROSIS POR MEDICAMENTOS SEGÚN SU ESTADIO?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Tras el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	<p>Mejor tto para la osteoradionecrosis Según el estadio</p>	<p>Otros tratamientos de la osteoradionecrosis</p>	<p>Curación o No avance de la enfermedad</p>

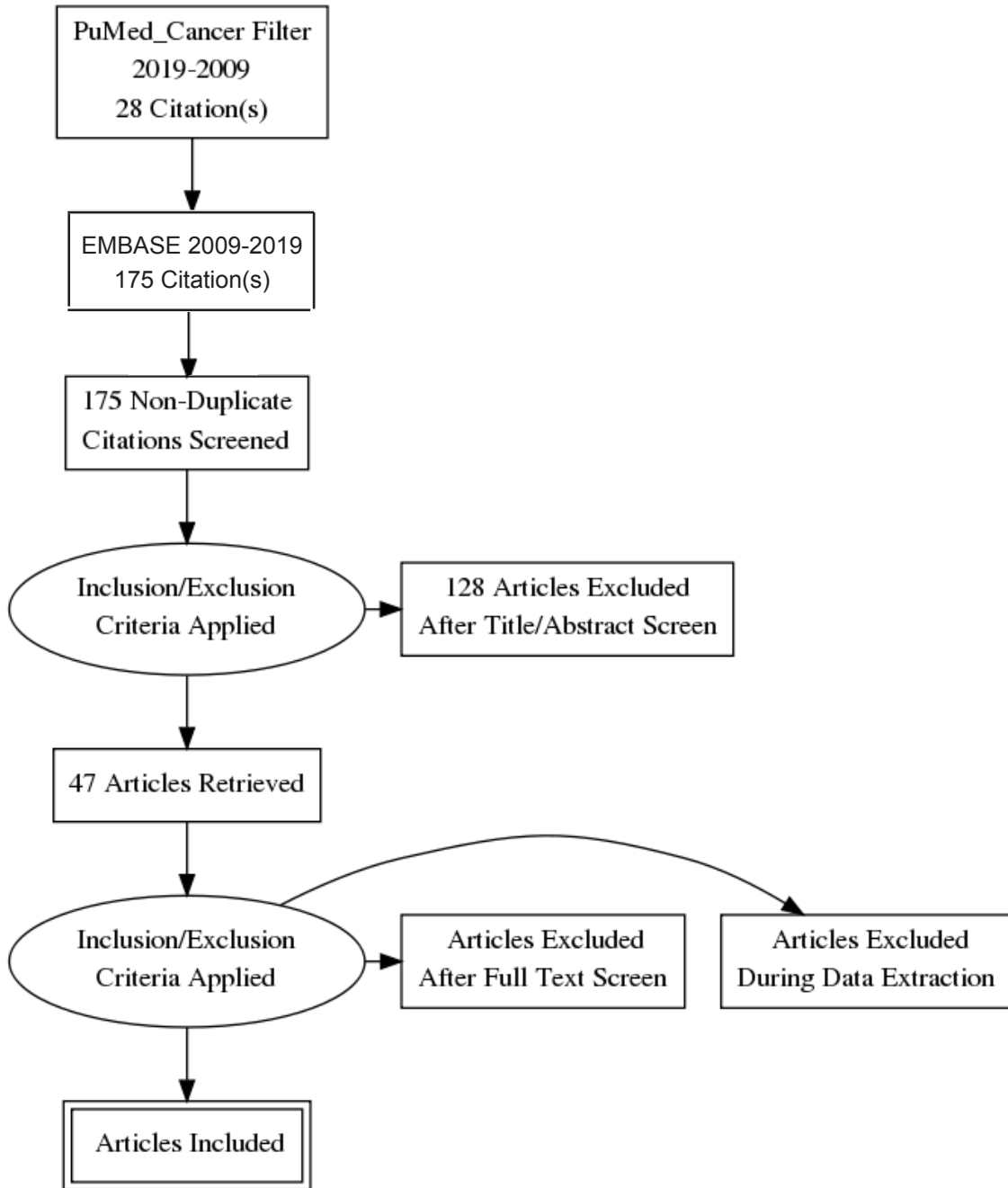
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

("Osteonecrosis/chemically induced"[Majr] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Majr] OR "Jaw Diseases/chemically induced"[MESH] OR (agents ADJ2 osteonecrosis) OR (biphosphonate ADJ2 osteonecrosis) OR (medication ADJ2 osteonecrosis) OR (denosumab ADJ2 osteonecrosis) OR "jaw osteonecrosis" OR "osteonecrosis of the jaw" OR BRONJ)) AND ("head and neck neoplasms"[mesh] OR "mouth neoplasms"[mesh] OR "oral cancer" OR OC) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH] OR (middle age[MeSH] OR aged[MeSH])) OR middle age[MeSH] OR young adult[MeSH])...28 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('bisphosphonate associated jaw osteonecrosis'/exp OR 'bisphosphonate associated jaw osteonecrosis' OR 'bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw'/exp OR 'bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw' OR 'bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw'/exp OR 'bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw' OR 'medication related osteonecrosis of the jaw'/exp OR 'medication related osteonecrosis of the jaw' OR mron OR 'denosumab-related osteonecrosis' OR 'agents-related osteonecrosis' OR ('jaw osteonecrosis' AND ('bisphosphonic acid derivative' OR 'denosumab')) AND 'cancer therapy' AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)...175 resultados

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 47



PREGUNTA CLÍNICA 20: TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA XEROSTOMÍA SEGÚN SU ESTADIO?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
<p>Paciente afecto de cancer oral, hombre o mujer, pero siempre en edad adulta</p> <p>Tras el tratamiento quirúrgico del mismo y quimio-o radioterápico</p>	Mejor tratamiento (de elección)	No hacer nada y/o Hacer otros tratamientos	Intensidad de la xerostomia

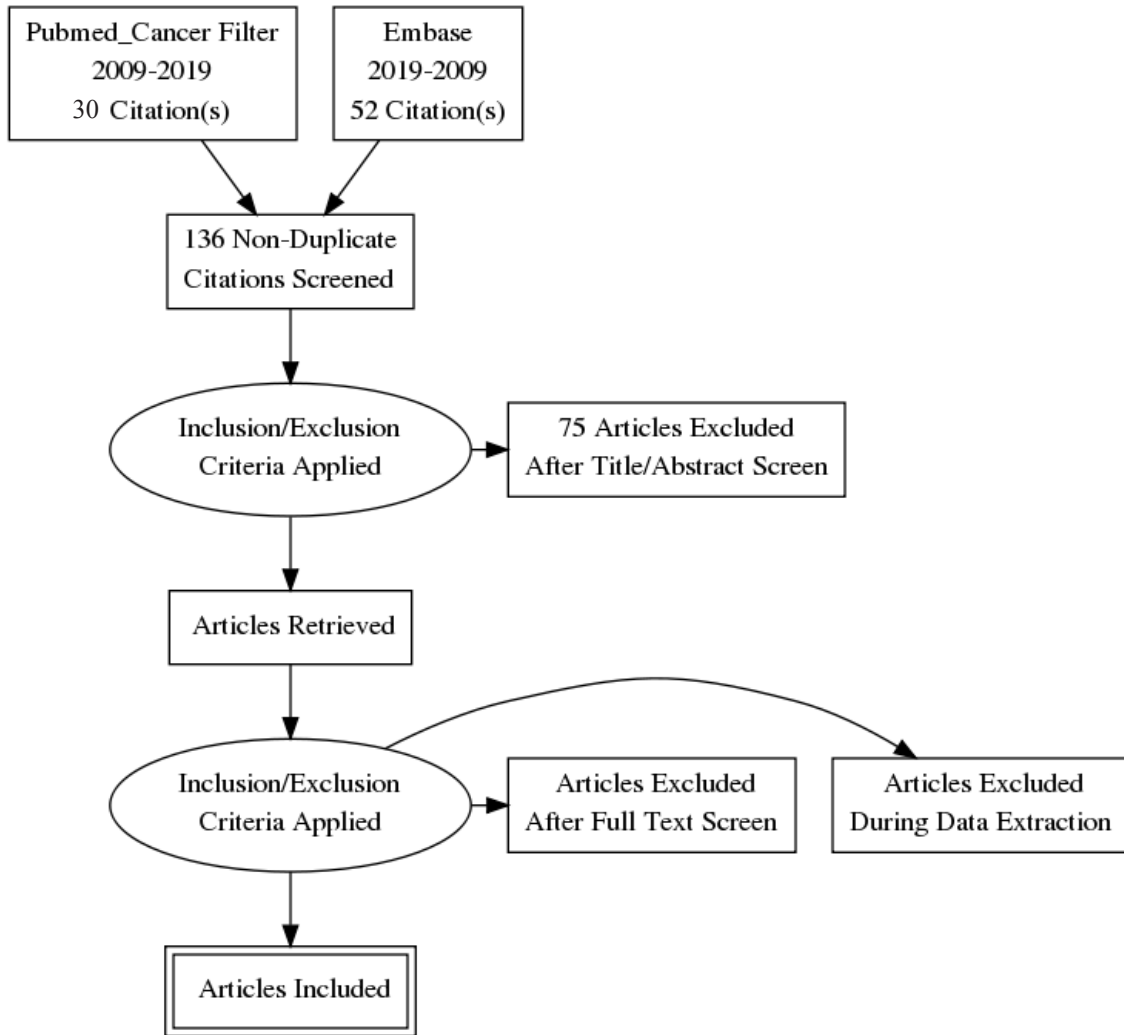
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

(xerostomia[MAJR] OR "dry mouth" OR hyposalivation) AND ("mouth neoplasms"[mesh] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[mesh]) AND ((post-radiat* OR post-radioth* OR post-radiochemo* OR chemother*) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND adult[MeSH])) 30 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('xerostomia'/exp OR 'dry mouth' OR 'mouth dryness' OR 'oral dryness' OR 'xerostomia' OR 'xerostomy' OR 'zerostomiasis') AND ('head and neck squamous cell carcinoma'/exp OR 'hn-scc' OR 'hnscc' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR 'head neck squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell carcinoma of head and neck') AND ('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'grown-ups' OR 'grownup' OR 'grown-ups') AND ('post radiat*' OR 'post radioth*' OR 'post radiochemo*' OR chemother*) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim). 52 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 56



PREGUNTA CLÍNICA 21: ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES Y PLAZOS PARA LA REHABILITACIÓN PROTÉSICA E IMPLANTOLÓGICA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS ORALES ADULTOS?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Paciente oncológico (debe quedar especificado en alcance)	Rehabilitación protésica no implnatológica y rehabilitación protésica implantológica	Diferentes plazos en las actuaciones Diferentes indicaciones	Éxito en el resultado re rehabilitación Ausencia de complicaciones Calidad de vida

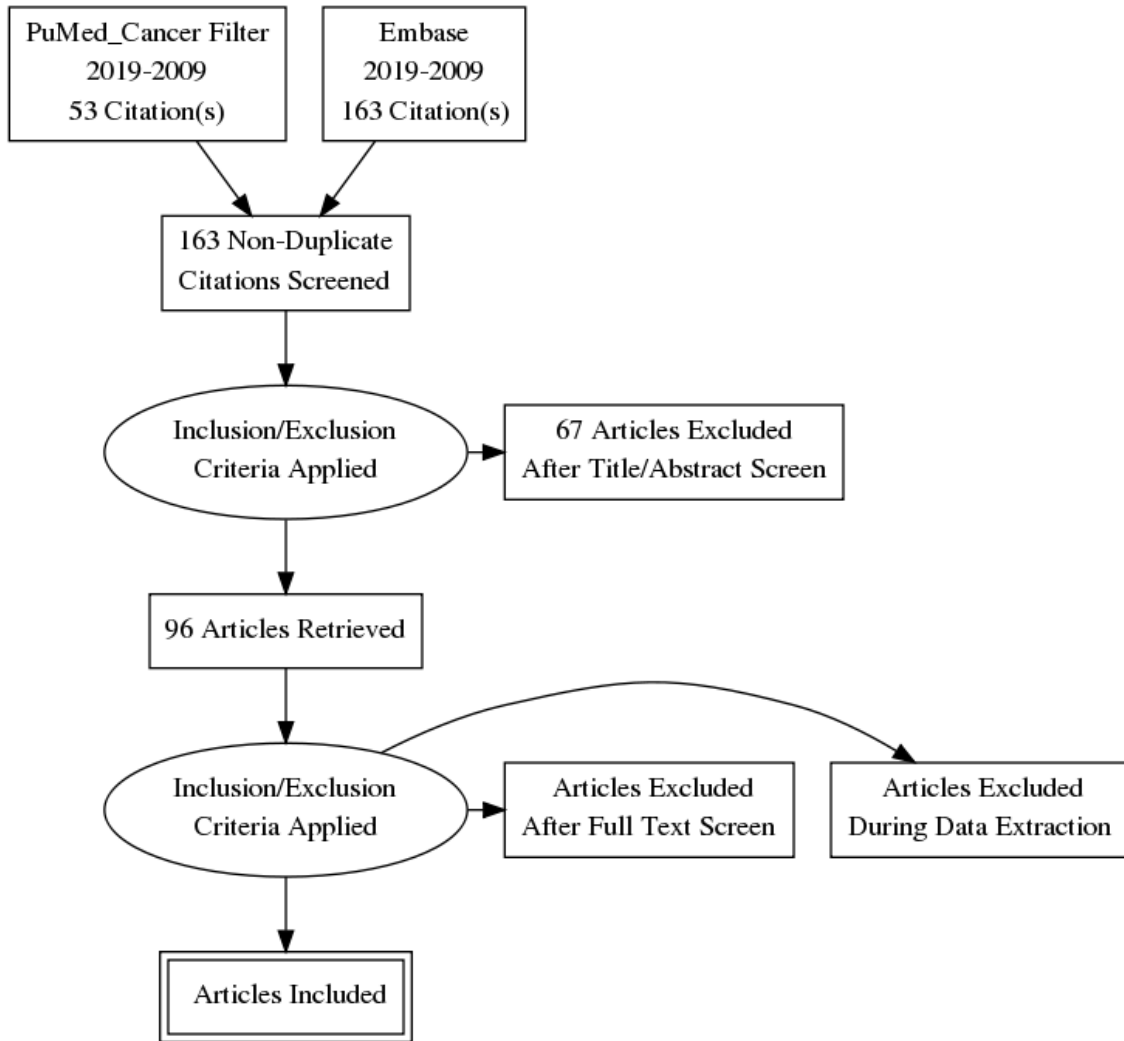
ESTRATEGIA DE PUBMED (CON FILTRO PUBMED CANCER FILTER)

((("Dental Implants"[Mesh] OR "endosteal implants" OR "endosseous implants" OR "zygomatic implants" OR "prosthetic rehabilitation" OR "prosthodontic rehabilitation" OR prosthodontics OR "maxillofacial prosthesis" OR "dental reconstruction" OR "dental rehabilitation" OR "oral cancer reconstruction") AND ("mouth neoplasms"[mesh] OR "head and neck neoplasms"[mesh] OR "oral cancer")) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang])) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH])) AND ("time factors"[mesh] OR tim* AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang])) AND (adult[MeSH] OR adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH])))...53 RESULTADOS

ESTRATEGIA EN EMBASE

('mouth cancer'/exp OR 'cancer, mouth' OR 'intraoral cancer' OR 'mouth cancer' OR 'mouth mucosa cancer' OR 'oral cancer' OR 'oral cavity cancer') AND ('tooth implant'/exp OR 'bicon' OR 'grafton' OR 'swish active' OR 'swish tapered' OR 'dental implant' OR 'dental implants' OR 'implant, teeth' OR 'implant, tooth' OR 'implants, teeth' OR 'implants, tooth' OR 'teeth implant' OR 'teeth implants' OR 'tooth implant' OR 'tooth implants' OR 'tooth implantation'/exp OR 'apertognathia' OR 'blade implantation' OR 'dental implantation' OR 'dental implantation, endosseous' OR 'dental implantation, endosseous, endodontic' OR 'dental implantation, subperiosteal' OR 'immediate dental implant loading' OR 'tooth implantation' OR 'dental prosthesis and implant'/exp OR 'dental prosthesis and implant') AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)...163 RESULTADOS

REFERENCIAS SELECCIONADAS: 96



ANEXO 2: BIBLIOGRAFIA

El anexo 2 está dividido en 4 apartados, cada uno de los cuales contiene las referencias bibliográficas de cada uno de los capítulos de esta Guía.

2.1 METODOLOGIA

2.2 ALCANCE Y OBJETIVOS

2.3 PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS

2.4 GLOSARIO

ANEXO 2.1 BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 4.**- METODOLOGÍA**

- o Barrera-Cruz A, Viniegra-Osorio A, Valenzuela-Flores AA, y cols. Metodología para el desarrollo y la actualización de guías de práctica clínica: estado actual. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):78-91.
- o PRESS- Peer Review of Electronic Search Strategies 2015 Guideline Explanation and Elaboration (PRESS E&E). Ottawa: CADTH: 2016 Jan.
- o Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
- o Reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. *Methodological.*
- o Bramer W M, De Jonge G B, Rethlefsen ML, Mast F, Kleijnen J. A systematic approach to searching: an efficient and complete method to develop literature searches. *J Med Lib Assoc;* 106 (4). Doi: 10.5195/jmla.2018.283.

ANEXO 2.2 BIBLIOGRAFIA DEL CAPÍTULO 6.**- ALCANCE Y OBJETIVOS**

1. Gomes-Silva W, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, Morais-Faria K, de Castro Junior G, Mak MP, Lopes MA, Rocha MM, Salo T, Tjäderhane L, de Goes MF, Santos-Silva AR. Postirradiation Matrix Metalloproteinase-20 Expression and Its Impact on Dental Micromorphology and Radiation-Related Caries. *Caries Res.* 2017;51(3):216-224. doi: 10.1159/000457806. Epub 2017 Mar 31. PubMed PMID: 28359051.
2. Sohn HO, Park EY, Jung YS, Lee EK, Kim EK. Effects of professional oral hygiene care in patients with head-and-neck cancer during radiotherapy: A randomized clinical trial. *Indian J Dent Res.* 2018 Nov-Dec;29(6):700-704. doi:10.4103/ijdr.IJDR_226_17. PubMed PMID: 30588994.
3. Deng J, Jackson L, Epstein JB, Migliorati CA, Murphy BA. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral*

Oncol. 2015 Sep;51(9):824-31. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.009. Epub 2015 Jul 18. Review. PubMed PMID: 26198979.

4. Frydrych AM, Slack-Smith LM, Parsons R. Compliance of post-radiation therapy head and neck cancer patients with caries preventive protocols. *Aust Dent J.* 2017 Jun;62(2):192-199. doi: 10.1111/adj.12491. PubMed PMID: 27861968.
5. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, Ahlawat P, Tandon S, Khurana R, Pahuja AK, Mayank M, Devnani B. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015 Jul-Dec;6(2):160-6. doi: 10.4103/0975-5950.183870. Review. PubMed PMID: 27390489; PubMed Central PMCID: PMC4922225.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
7. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45:309-16.
8. Petersen PE. Oral cancer prevention and control—the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol.* 2009;45:454-60.
9. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575-80.
10. Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004;10:346-8.

ANEXO 2.3 BIBLIOGRAFIA DEL ANALISIS DE LOS PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS

Pregunta Clínica 1: ¿El tabaquismo y el abuso de alcohol está relacionado con una mayor tasa de complicaciones orales en pacientes adultos oncológicos orales? ¿existe algún límite en relación a ese efecto?

1. Fonseca ALA, Prosdocimi F, Bianco B, Perez MM, Fonseca FLA, da Costa Aguiar Alves B. Involvement of repair genes in oral cancer: A systematic review. *Cell Biochem Funct.* 2019 Dec;37(8):572-577.
2. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(7):2849-59.
3. Asthana S, Labani S, Kailash U, Sinha DN, Mehrotra R. Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: A Systematic Global Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2019 Aug 19;21(9):1162-71.
4. Scott GM, Best C, Fung K, Gupta M, Sommer DD, Szeto C, et al. Impact of marginalization on tobacco use in individuals diagnosed with head and neck Cancer. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2019 Dec 24;48(1):54.
5. Borsetto D, Higginson JA, Aslam A, Al-Qamachi L, Dhanda J, Marioni G, et al. Factors affecting prognosis in locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2019 Mar;48(3):206-13.
6. Shingler E, Robles LA, Perry R, Penfold C, Ness AR, Thomas S, et al. Systematic review evaluating randomized controlled trials of smoking and alcohol cessation interventions in people with head and neck cancer and oral dysplasia. *Head Neck.* 2018;40(8):1845-53.
7. Abrahao R, Anantharaman D, Gaborieau V, Abedi-Ardekani B, Lagiou P, Lagiou A, et al. The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The ARCADE study. *Int J cancer.* 2018 Jul;143(1):32-44.

8. de Morais EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(7):1555-66.
9. Padma R, Kalaivani A, Paulraj S, Sundaresan S. Buccal mucosa carcinoma: A comparative relative risk analysis between tobacco and non tobacco users. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(6):LC06-9.
10. Choi SH, Stommel M. Impact of Age at Smoking Initiation on Smoking-Related Morbidity and All-Cause Mortality. *Am J Prev Med.* 2017;53(1):33-41.
11. van Monsjou HS, Schaapveld M, Hamming-Vrieze O, de Boer JP, van den Brekel MW, Balm AJ. Cause-specific excess mortality in patients treated for cancer of the oral cavity and oropharynx: A population-based study. *Oral Oncol.* 2016;52:37-44.
12. Petti S, Mohd M, Scully C. Revisiting the association between alcohol drinking and oral cancer in nonsmoking and betel quid non-chewing individuals. Vol. 36, *Cancer Epidemiology.* 2012.
13. Adeyemi BF, Olusanya AA, Lawoyin JO. Oral squamous cell carcinoma, socioeconomic status and history of exposure to alcohol and tobacco. *J Natl Med Assoc.* 2011 Jun;103(6):498-502.
14. Liu W, Bao ZX, Shi LJ, Tang GY, Zhou ZT. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: Clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. *Histopathology.* 2011 Oct;59(4):733-40.

Pregunta Clínica 2: En el periodo preoperatorio, ¿cuándo es el mejor momento para realizar el tratamiento odontológico?

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cancer Service Guidance. Service guidance on improving outcomes in head and neck cancers (CSGHN). <http://guidance.nice.org.uk/CSGHN>.
2. Strohl MP, Chen JP, Ha PK, Seth R, Yom SS, Heaton CM. Can Early Dental Extractions Reduce Delays in Postoperative Radiation for Patients With Advanced Oral Cavity Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Nov;77(11):2215-2220.

3. Huang YF, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Chang CT. The association between dental therapy time-lines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Investig*. 2020 Jan;24(1):455-463.
 4. Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. *Head Neck*. 2017 Jul;39(7):1313-1321.
 5. Chang CT, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Huang YF. Dental Prophylaxis and Osteoradionecrosis: A Population-Based Study. *J Dent Res*. 2017 May;96(5):531-538.
 6. Studer G, Glanzmann C, Studer SP, Grätz KW, Bredell M, Locher M, Lütolf UM, Zwahlen RA. Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2011;121(3):216-29.
 7. Beech NM, Porceddu S, Batstone MD. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck*. 2017 Jan;39(1):128-132.
 8. Beech N, Porceddu S, Batstone MD. Preradiotherapy dental extractions and health-related quality of life. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Dec;122(6):672-679.
 9. Wanifuchi S, Akashi M, Ejima Y, Shinomiya H, Minamikawa T, Furudoi S, Otsuki N, Sasaki R, Nibu KI, Komori T. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. *Oral Maxillofac Surg*. 2016 Dec;20(4):337-342.
 10. Batstone MD, Cosson J, Marquart L, Acton C. Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jan;41(1):2-4.
 11. Elias S, Al-Khayatt A, Porter RW, Briggs P. Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD008857.
 12. Mirabile A, Numico G, Russi EG, Bossi P, Crippa F, Bacigalupo A, De Sanctis V, Musso S, Merlotti A, Ghi MG, Merlano MC, Licitra L, Moretto F, Denaro N, Caspiani O, Buglione M, Pergolizzi S, Cascio A, Bernier J, Raber-Durlacher J, Vermorken JB, Murphy B, Ranieri MV, Dellinger RP. Sepsis in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Aug;95(2):191-213.
- Pregunta Clínica 3: ¿Qué actuaciones en el periodo pre-tratamiento puede disminuir la incidencia de mucositis en pacientes adultos oncológicos orales?**
1. Raber-Durlacher JE, Scully C. Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. 14. Mucositis. *Dent Update*. 2012; 39: 145-7.
 2. Diz Dios P, Diniz Freitas M. Supportive and palliative care for patients with oral cancer. En: Warnakulasiruya S, Greenspan JS. *Textbook of oral cancer. Prevention, diagnosis and management*. Springer. 2020; p.344-357.
 3. Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, Stringer AM, Joy JK, Soga Y, Ranna V, Vaddi A, Raber-Durlacher JE, Lalla RV, Cheng KKF, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020; 28: 2485-2489.
 4. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, Tilly V, Al-Azri AR, Galiti D, Chiang K, Vaddi A, Ranna V, Nicolatou-Galitis O, Lalla RV, Bossi P, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019; 27: 3985-3995.
 5. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kandwal A, Majorana A, Ottaviani G, Pentenero M, Nasr NM, Rouleau T, Lucas AS, Treister NS, Zur E, Ranna V, Vaddi A, Cheng KKF, Barasch A, Lalla RV, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*. 2019; 27: 3997-4010.
 6. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kan-

- dwal A, Majorana A, Ottaviani G, Pentenero M, Nasr NM, Rouleau T, Lucas AS, Treister NS, Zur E, Ranna V, Vaddi A, Barasch A, Lalla RV, Cheng KKF, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer*. 2020; 28: 2457-2472.
7. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, Gueiros LA, Majorana A, Nair RG, Ranna V, Tissing WJE, Vaddi A, Lubart R, Migliorati CA, Lalla RV, Cheng KKF, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019; 27: 3969-3983.
 8. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, Fall-Dickson JM, Johansen J, Ameringer S, Kataoka T, Weikel D, Eilers J, Ranna V, Vaddi A, Lalla RV, Bossi P, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019; 27: 3949-3967.
 9. Machon C, Thezenas S, Dupuy AM, Assenat E, Michen F, Mas E, Senesse P, Cristol JP. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 3129-35.
 10. Shuai T, Tian X, Xu LL, Chen WQ, Pi YP, Zhang L, Wan QQ, Li XE. Oral Glutamine May Have No Clinical Benefits to Prevent Radiation-Induced Oral Mucositis in Adult Patients With Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2020; 7: 49.
 11. Tian X, Xu L, Liu X, Wang CC, Xie W, Jiménez-Herrera MF, Chen W. Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020; 9: 1431-1441.
 12. Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, Ghaseemi A, Azadbakht M, Asgharpour A, Hosseinimehr SJ. The effectiveness of Zataria extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clin Oral Invest*. 2018; 22: 2263-2272.
 13. Onseng K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Pripem A, Hurst C, Johns J. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017; 23: 957-963.
 14. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2011; 47: 1176-81.
 15. Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Rubira-Bullen IRF, Honório HM, Rubira CMF, da Silva Santos PS. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 138: 14-23.
 16. Peng J, Shi Y, Wang J, Wang F, Dan H, Xu H, Zeng X. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020; 130: 387-397.
 17. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48: 917-923.
 18. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial. *Oral Oncol*. 2012; 48: 893-7.
 19. de Lima VHS, de Oliveira-Neto OB, da Hora Sales PH, da Silva Torres T, de Lima FJC. Effectiveness of low-level laser therapy for oral

- mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020; 102: 104524.
20. Wang ZH, Zhang SZ, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, Kirwan J, Mendenhall WM. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study. *Laryngoscope.* 2012; 122: 291-8.
 21. Chen D, Chen X, Chen X, Jiang N, Jiang L. The efficacy of positioning stents in preventing Oral complications after head and neck radiotherapy: a systematic literature review. *Radiat Oncol.* 2020; 15: 90.
 22. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, Ripamonti CI, Buglione M, Pergolizzi S, Langendjik JA, Murphy B, Raber-Durlacher J, Russi EG, Lalla RV. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 100: 147-66.
 23. Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med.* 2017; 46: 680.688.
 24. Anderson CM, Sonis ST, Lee CM, Adkins D, Allen BG, Sun W, Agarwala SS, Venigalla ML, Chen Y, Zhen W, Mould DR, Holmlund JT, Brill JM, Buatti JM. Phase 1b/2a Trial of the Superoxide Dismutase Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients With Oral Cavity or Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100: 427-435.
 25. Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, Curtis A, Dunlap N, Nangia C, Lee AS, Gordon SM, Kooor P, Arevalo-Araujo R, Bar-Ad V, Peddada A, Colvett K, Miller D, Jain AK, Wheeler J, Blakaj D, Bonomi M, Agarwala SS, Garg M, Worden F, Holmlund J, Brill JM, Downs M, Sonis ST, Katz S, Buatti JM. Phase IIb, Randomized, Double-Blind Trial of GC4419 Versus Placebo to Reduce Severe Oral Mucositis Due to Concurrent Radiotherapy and Cisplatin For Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 3256-3265.
- Pregunta Clínica 4: ¿Qué actuaciones en el periodo pre-tratamiento puede disminuir la incidencia de xerostomía y/o candidiasis en pacientes adultos oncológicos orales?**
1. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010; 46: 414-7.
 2. Warnakulasuriya S, Greenspan JS. *Textbook of oral cancer.* 2020.
 3. Bhide SA, Miah AB, Harrington KJ, Newbold KL, Nutting CM. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, prevention and treatment. *Con Oncol. (R Coll Radiol).* 2009; 21: 737-44.
 4. Kałużny J, Wierzbicka M, Nogala H, Milecki P, Kopeć T. Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment--evidence based up to 2013. *Otolaryngol Pol.* 2014; 68: 1-14.
 5. Poveda-Roda R, Bagán JV, Sanchis JM, Margaix M. Pseudotumors and tumors of the temporomandibular joint. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 May 1;18(3):e392-402.
 6. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/ International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hyponction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer.* 2010; 18: 1061-79.
 7. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, da Silva JL, Correa SF, Vita Abreu CE, Riera R. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncol.* 2014; 110: 9-15.
 8. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PloS One.* 2018; 13: e0200137.
 9. Ficha técnica Ethylol 50 mg/ml, polvo para solución para perfusión. Agencia Española del

- Medicamento y Producto Sanitario. Fecha de revisión del texto: 23 marzo 2018.
10. Braga FP, Lemos Junior CA, Alves FA, Migliari DA. Acupuncture for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Braz Oral Res.* 2011; 25: 180-5.
 11. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7: CD012744.
 12. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer.* 2010; 18: 1061-79.
 13. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Madalo M, Vassalli L, Grisanti S, Salgarello S, Orlandi E, Bossi P, Majorana A, Gastaldi G, Beruti A, Trippa F, Nicolai P, Barasch A, Russi EG, Raber-Durlacher J, Murphy B, Magrini SM. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 102: 47-54.
 14. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Plos One* 2014; 9: e95968.
 15. Zhang Y, Guo CB, Zhang L, Wang L, Peng X, Mao C, Yu GY. Prevention of radiation-induced xerostomia by submandibular gland transfer. *Head Neck.* 2012; 34: 937-42.
 16. Jha N, Harris J, Seikaly H, Jacobs JR, McEwan AJ, Robbins KT, Grecula J, Sharma AK, Ang KK. A phase II study of submandibular gland transfer prior to radiation for prevention of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer (RTOG 0244). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 437-42.
 17. Belgioia L, Bacigalupo A, Alterio D, Russi E, Corvò R. Management of oropharyngeal mycosis in head and neck cancer occurring during (chemo) radiotherapy: an Italian radio-oncologist survey. *Tumori.* 2015; 101(3): 312-7.
 18. Jones DL, Rankin KV. Management of the oral sequelae of cancer therapy. *Tex Dent J.* 2012; 129: 461-8.
 19. De Fleitas EM, Nobre SA, Pires MB, Faria RV, Batista AU, Bonan PR. Oral Candida species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. *Auris Nasus Larynx.* 2013; 40: 400-4.
 20. Gligorov J, Bastit L, Gervais H, Henni M, Kahila W, Lepille D, Luporsi E, Sasso G, BVerette C, Azria D, Candidoscope Study Group. Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients: results of the French CANDIDOSCOPE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80: 532-9.
 21. Jayachandran AI, Katragadda R, Thyagarajan R, Vajravelu L, Manikesi S, Kaliappan S, Jayachandran B. Oral Candidiasis among Cancer Patients Attending a Tertiary Care Hospital in Chennai, South India: An Evaluation of Clinicomycological Association and Antifungal Susceptibility Pattern. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016; 2016: 8758461.
 22. Kurnatowski P, Moqbil S, Kaczmarczyk D. Sings, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. *Ann Parasitol.* 2014; 60: 207-13.
 23. Madiyal M, Sharan K, Bairy I, Yegneswaran PP, Vidyasagar MS. Clinical and microbiological profile of Candida isolates from oral candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016; 9: 197-200.
 24. Ramla S, Sharma V, Pated M. Influence of cancer treatment on the Candida albicans isolated from the oral cavities of cancer patients. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 2429-36.
 25. Shrestha M, Boaz K, Srikant N, Shakya. An assessment of candida colonization and species differentiation in head and neck cancer patients receiving radiation. *J Nepal Health Res Counc* 2014. 12: 156-61.

26. Varadarajan S, Narasimhan M, Malaisamy M, Duraipandian C. In vitro Anti-mycotic Activity of Hydro Alcoholic Extracts of Some Indian Medicinal Plants against Fluconazole Resistant *Candida albicans*. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9: 07-10.
27. Worthington H, Clarkson JE, Khalid T, Meyer S, McCabe M. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD001972.
28. Jham BC, Chen H, Carvalho AL, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. *J Oral Sci*. 2009; 51: 565-72.
29. Busetto et al. Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): a prospective longitudinal study. *Radiother Oncol*. 2013; 109: 303-10.
30. Kawashita Y, Funahara M, Yoshimatsu M, Nakao N, Soutome S, Saito T, Umeda M. A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Is topical steroid therapy a risk factor for oral candidiasis? *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e13073.
- dian *J Dent Res*. 2018 Nov-Dec;29(6):700-704. doi:10.4103/ijdr.IJDR_226_17. PubMed PMID: 30588994.
3. Deng J, Jackson L, Epstein JB, Migliorati CA, Murphy BA. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015 Sep;51(9):824-31. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.009. Epub 2015 Jul 18. Review. PubMed PMID: 26198979.
4. Frydrych AM, Slack-Smith LM, Parsons R. Compliance of post-radiation therapy head and neck cancer patients with caries preventive protocols. *Aust Dent J*. 2017 Jun;62(2):192-199. doi: 10.1111/adj.12491. PubMed PMID: 27861968.
5. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, Ahlawat P, Tandon S, Khurana R, Pahuja AK, Mayank M, Devnani B. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015 Jul-Dec;6(2):160-6. doi: 10.4103/0975-5950.183870. Review. PubMed PMID: 27390489; PubMed Central PMCID: PMC4922225.
6. Sim CP, Wee J, Xu Y, Cheung YB, Soong YL, Manton DJ. Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Clin Oral Investig*. 2015 Jun;19(5):1005-11. doi: 10.1007/s00784-014-1318-y. Epub 2014 Sep 27. PubMed PMID: 25261399.
7. Aguiar GP, Jham BC, Magalhães CS, Sensi LG, Freire AR. A review of the biological and clinical aspects of radiation caries. *J Contemp Dent Pract*. 2009 Jul 1;10(4):83-9. Review. PubMed PMID: 19575058.
8. Sim C, Walker GD, Manton DJ, Soong YL, Wee J, Adams GG, Reynolds EC. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Aust Dent J*. 2019 Mar;64(1):47-54. doi: 10.1111/adj.12658. Epub 2018 Nov 11. PubMed PMID: 30341773.

Pregunta Clínica 5: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden disminuir la incidencia de caries o enfermedad periodontal en pacientes adultos oncológicos orales?

1. Gomes-Silva W, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, Morais-Faria K, de Castro Junior G, Mak MP, Lopes MA, Rocha MM, Salo T, Tjäderhane L, de Goes MF, Santos-Silva AR. Postradiation Matrix Metalloproteinase-20 Expression and Its Impact on Dental Micromorphology and Radiation-Related Caries. *Caries Res*. 2017;51(3):216-224. doi: 10.1159/000457806. Epub 2017 Mar 31. PubMed PMID: 28359051.
2. Sohn HO, Park EY, Jung YS, Lee EK, Kim EK. Effects of professional oral hygiene care in patients with head-and-neck cancer during radiotherapy: A randomized clinical trial. In-

Pregunta Clínica 6: ¿Existe algún estándar de medición de la calidad de vida en pacientes adultos oncológicos orales? ¿cómo se relaciona con las decisiones terapéuticas?

1. Rogers SN. Quality of life for head and neck cancer patients--has treatment planning altered? *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4-5):435-9.

2. Ojo B, Genden EM, Teng MS, Milbury K, Misiukiewicz KJ, Badr H. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *OralOncol*. 2012 Oct;48(10):923-937.
3. Silveira MH, Dedivitis RA, Queija DS, Nascimento PC. Quality of life in swallowing disorders after nonsurgical treatment for head and neck cancer. *IntArch Otorhinolaryngol*. 2015 Jan;19(1):46-54.
4. Bilal S, Doss JG, Cella D, Rogers SN. Quality of life associated factors in head and neck cancer patients in a developing country using the FACT-H&N. *JCraniomaxillofac Surg*. 2015 Mar;43(2):274-80.
5. Maciejewski O, Smeets R, Gerhards F, Kolk A, Kloss F, Stein JM, Kasaj A, Koch F, Grosjean M, Riediger D, Yekta SS. Gender specific quality of life in patients with oral squamous cell carcinomas. *Head Face Med*. 2010 Aug 20;6:21.
6. Breeze J, Rennie A, Dawson D, Tipper J, Rehman KU, Grew N, Pigadas N. Patient-reported quality of life outcomes following treatment for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Mar;47(3):296-301.
7. de Melo NB, Bernardino ÍM, de Melo DP, Gomes DQC, Bento PM. Head and neck cancer, quality of life, and determinant factors: a novel approach using decision tree analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Dec;126(6):486-493.
8. Murphy BA. To treat or not to treat: balancing therapeutic outcomes, toxicity and quality of life in patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *J Support Oncol*. 2013 Dec;11(4):149-59.
9. Licitra L, Mesía R, Keilholz U. Individualised quality of life as a measure to guide treatment choices in squamous cell carcinoma of the head and neck. *OralOncol*. 2016 Jan;52:18-23.
10. Curran D, Giralt J, Harari PM, Ang KK, Cohen RB, Kies MS, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:2191-7.
11. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:1864-71.
12. Mesia R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010;21:1967-73.
13. Urba S, Gatz J, Shen W, Hossain A, Winfree K, Koustenis A, et al. Quality of life scores as prognostic factors of overall survival in advanced head and neck cancer: analysis of a phase III randomized trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin monotherapy. *Oral Oncol* 2012;48:723-9.
14. Bottomley A, Tridello G, Coens C, Rolland F, Tessaer ME, Leemans CR, et al. An international phase 3 trial in head and neck cancer: quality of life and symptom results: EORTC 24954 on behalf of the EORTC Head and Neck and the EORTC Radiation Oncology Group. *Cancer* 2014;120:390-8.
15. Machiels J, Haddad RI, Fayette J, Licitra L, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate (MTX) as second-line treatment for patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) who progressed after platinum-based therapy: primary efficacy results of LUX-Head & Neck 1, alpha. Amsterdam, The Netherlands: European Society of Medical Oncology; 2014.
16. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC quality of life group. *Eur J Cancer* 2000;36:1796-807.
17. Chen AM, Vazquez E, Michaud AL, Farwell DG, Purdy JA. Functional and quality-of-life outcomes after reirradiation for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2014;124:1807-12.
18. O'Boyle CA, Browne J, Hickey A, McGee HM, Joyce CRB. The schedule for the evaluation of individual quality of life (SEIQoL): a direct weighting procedure for quality of life domains (SEIQoL-DW). Administration manual; 1993.
19. Waldron D, O'Boyle CA, Kearney M, Moriarty M, Carney D. Quality-of-life measurement in advanced cancer: assessing the individual. *J Clin Oncol* 1999;17:3603-11.

20. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Byrnes M, Travers K, Pashos CL. The humanistic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics*. 2014 Dec;32(12):1213-29.
21. Brown JS, Rogers SN, Lowe D. A comparison of tongue and soft palate squamous cell carcinoma treated by primary surgery in terms of survival and quality of life outcomes. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35(3):208-14.
22. Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, et al. A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2203-8.
23. Kerr P, Taylor SM, Rigby M, et al. Oncologic and voice outcomes after treatment of early glottic cancer: transoral laser microsurgery versus radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41(6):381-8.
24. Lee R, Slevin N, Musgrove B, et al. Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50(4):328-32.
25. Lydiatt WM, Bessette D, Schmid KK, et al. Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(7):678-86.
26. Nourissat A, Bairati I, Fortin A, et al. Factors associated with weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2012;20(3):591-9.
27. Nourissat A, Bairati I, Samson E, et al. Predictors of weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Cancer*. 2010;116(9):2275-83.
28. Olthoff A, Steuer-Vogt MK, Licht K, et al. Quality of life after treatment for laryngeal carcinomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2006;68(5):253-8.
29. Scharpf J, Karnell LH, Christensen AJ, et al. The role of pain in head and neck cancer recurrence and survivorship. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(8):789-94.
30. Stankovic P, Stankovic M, Petrovic D, et al. Functional outcome and survival rate for oral and oropharyngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2012;37:22-3.
31. Manas A, Palacios A, Contreras J, et al. Incidence of oral mucositis, its treatment and pain management in patients receiving cancer treatment at Radiation Oncology Departments in Spanish hospitals (MUCODOL Study). *Clin Transl Oncol*. 2009;11(10):669-76.
32. Oates J, Clark JR, Read J, et al. Integration of prospective quality of life and nutritional assessment as routine components of multidisciplinary care of patients with head and neck cancer. *ANZ J Surg*. 2008;78(1-2):34-41.
33. Osthus AA, Aarstad AK, Olofsson J, et al. Head and neck specific Health Related Quality of Life scores predict subsequent survival in successfully treated head and neck cancer patients: a prospective cohort study. *Oral Oncol*. 2011;47(10):974-9.
34. Osthus AA, Aarstad AK, Olofsson J, et al. Health-related quality of life scores in long-term head and neck cancer survivors predict subsequent survival: a prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(4):361-8.
35. Rogers S, Kenyon P, Lowe D, et al. The relation between health-related quality of life, past medical history, and American Society of Anesthesiologists' ASA grade in patients having primary operations for oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005;43(2):134-43.
36. Duffy S, Terrell J, Light E, et al. Abstract No. S235: predictors of pain among head and neck cancer patients. 8th International Conference on Head and Neck Cancer. 2012; Toronto, Canada.
37. Hodges LJ, Humphris GM. Fear of recurrence and psychological distress in head and neck cancer patients and their carers. *Psycho-Oncol*. 2009;18(8):841-8.
38. Kelly C, Paleri V, Downs C, et al. Deterioration in quality of life and depressive symptoms during radiation therapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(1):108-11.
39. El-Deiry MW, Futran ND, McDowell JA, et al. Influences and predictors of long-term quality of life in head and neck cancer survivors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(4):380-4.

Pregunta Clínica 7: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio puede mejorar la calidad de vida en pacientes adultos oncológicos orales?

1. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:67-73. doi: 10.14694/EDBK_159514. Review. PubMed PMID: 27249687.
2. McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Patient-centred outcome measures in oral surgery: validity and sensitivity. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;41(1):43-7. PubMed PMID: 12576040.
3. O'Carroll RE, Smith K, Couston M, Cossar JA, Hayes PC. A comparison of the WHOQOL-100 and the WHOQOL-BREF in detecting change in quality of life following liver transplantation. *Qual Life Res*. 2000 Feb;9(1):121-4. PubMed PMID: 10981212.
4. Funk CS, Warmling CM, Baldisserotto J. A randomized clinical trial to evaluate the impact of a dental care program in the quality of life of head and neck cancer patients. *Clin Oral Investig*. 2014 May;18(4):1213-1219. doi: 10.1007/s00784-013-1068-2. Epub 2013 Aug 30. PubMed PMID: 23989505.
5. Nuñez-Aguilar J, Oliveros-Lopez LG, Fernandez-Olavarria A, Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA, Gutierrez-Corrales A, Gutierrez-Perez JL. Influence of dental treatment in place on quality of life in oral cancer patients undergoing chemoradiotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jul 1;23(4):e498-e505. doi: 10.4317/medoral.22353. PubMed PMID: 29924760; PubMed Central PMCID: PMC6051690.
6. Beech N, Porceddu S, Batstone MD. Preradiotherapy dental extractions and health-related quality of life. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Dec;122(6):672-679. doi: 10.1016/j.oooo.2016.07.020. Epub 2016 Aug 6. PubMed PMID: 27727106.
7. Clough S, Burke M, Daly B, Scambler S. The impact of pre-radiotherapy dental extractions on head and neck cancer patients: a qualitative study. *Br Dent J*. 2018 Jul 13;225(1):28-32. doi:

- 10.1038/sj.bdj.2018.442. Epub 2018 Jun 22. PubMed PMID: 29930400.
8. Kufra K, Forman M, Swisher-McClure S, Sollecito TP, Panchal N. Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2018 Jan;76:42-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.11.023. Epub 2017 Dec 6. Review. PubMed PMID: 29290285.
9. Meurman JH, Grönroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncol*. 2010 Jun;46(6):464-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.025. Epub 2010 Mar 21. Review. PubMed PMID: 20308007.
10. Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc*. 2011 Jul;93(7):28-37. PubMed PMID: 21888251.
11. Moore S, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of the general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. *Dent Update*. 2012 Dec;39(10):694-6, 698-700, 702. Review. PubMed PMID: 23367634.
12. Epstein, J. B., Barasch, A (2018). Multidisciplinary care of the head and neck cancer patient. Springer international publishing AG, part of Springer Nature 2018 E. Maghami and A. S. Ho (Eds.). Pages. 197 – 206. *Cancer Treatment and Research*.
13. Levi LE, Lalla RV. Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):121-130. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.009. Epub 2017 Oct 7. Review. PubMed PMID: 29126489.
14. Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Br Dent J*. 2013 Apr;214(8):387-93. doi: 10.1038/sj.bdj.2013.380. PubMed PMID: 23619856.

Pregunta Clínica 8: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden disminuir la incidencia de la osteonecrosis por medicamentos o quimio-necrosis en pacientes adultos oncológicos orales?

1. Karna H, González J, Radia H, Sedghizadeh PP, Enciso R. Risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw

- among cancer patients: A systematic review with meta-analyses. *Oral Oncology*. 2018; 85: 15-23.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72: 1938-1956.
 3. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis and treatment. *Oral medicine*. 2019; 127 (2): 117-135.
 4. Otto S, Pautke C, Van del Wyngaert, Niepel D, Schiodt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cáncer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*. 2018; 69: 177-187.
 5. De Iulii F, Taglieri L, Amoroso L, Vendittozzi S, Blasi L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. *Anticancer Research*. 2014; 34: 2477-2480.
 6. Bramati A, Girelli S, Farina G, Dazzani MC, Torri V, Moretti A, Piva S, Dimaiuta M, la Verde N. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab*. 2015; 33 (1): 119-24.
 7. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Diseases*. 2009; 15: 527-37.
 8. Owosho A, Liang S, Sax A, Wu K, Yom S, Huryn J, Estilo C. Medication-related osteonecrosis of the jaw: an update on the memorial sloan kettering cáncer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125: 440-445.
 9. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonated-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc*. 2011; 77: b147.
 10. Goodday RH. Preventive strategies for patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg North Am*. 2015; 27 (4): 527-36.
 11. Sciannameo V, Matteini C, Perugini M, Curzio P, Saponaro G, Taglia C. Bisphosphonated-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study on the role of dental prophylaxis. *Europena J Inflammation*. 2013; 11: 901-906.
 12. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonated-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 1567-75.
 13. Infante-Cossio P, Coello-Suanzes JA, Rollon-Ugalde V, Castaño A, Lledo E, Herce J, Rollón-Mayordomo A. Preventive dental management of osteonecrosis of the jaws related to zoledronic acid treatment. *Oral Dis*. 2018; 24 (6): 1029-1036.
 14. Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cáncer patients receiving high-dose bisphosphonated or denosumab therapy: is tooth extraction a risk factor? *Plos One*. 2018; 13(7): e0201343.
 15. Moinzadeh A, Shemesh H, Neiryneck AM, Aubert C, Wesselink P. Bisphosphonated and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endo J*. 2013; 46: 391-398.

Pregunta Clínica 9: ¿Qué actuaciones en el periodo preoperatorio pueden disminuir la incidencia de radioosteonecrosis en pacientes adultos oncológicos orales?

1. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30:313-8.
2. Wanifuchi S, Akashi M, Shinomiya H, Minami-kawa T, Furudo S, Otsuki N, Sasaki R, Nibu KI, Komori T. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. *Oral Maxillofac Surg*. 2016; 20(4): 337-342.
3. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research frontiers in

- oral toxicities of cancer therapies: osteoradionecrosis of the jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019; 1(53).
4. Moon D, Moon S, Wang K, Weissler M, Hackman T, Zanation A, Thorp B, Patel S, Zevallos J, Marks L, Chera BS. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancer. *Oral Oncology.* 2017; 72: 98-103.
 5. Kawashita Y, Soutome S, Umeda M, Toshiyuki S. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Jpn Dent Sci Rev.* 2020; 56(1): 62-67.
 6. Schiodt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer.* 2002; 10: 40-43.
 7. Sathasivam HP, Davies GR, Boyd NM. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head neck.* 2018; 40(1): 46-54.
 8. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Kmori T, Ueda N, Kirita T, Yamada SI, Kurita H, Senga Y, Shibuta Y, Iwai H. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017; 124(2): 139-145.
 9. Ben David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineber KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum SR, Eisbruch A. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(29): 396-402.
 10. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients for head and neck cancer. *Australian Dental Journal.* 2014; 59: 20-28.
 11. Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: a national-based cohort study. *Head Neck.* 2017; 39(7): 1313-1321.
 12. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdut RJ, Mendelhall WM. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck.* 2007; 29(6): 528-36.
 13. Beech NM, Porceddu S, Batstone MD. Radiotherapy-associated dental extraction and osteonecrosis. *Head neck.* 2017; 39(1): 128-132.
 14. Huang YF, Liu SP, Muo CH, Chang CT. The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(1): 455-463.
 15. Batstone MD, Cosson J, Marquart L, Acton C. Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 2-4.
- Pregunta Clínica 10: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico puede disminuir las alteraciones del gusto en pacientes adultos oncológicos orales?**
1. Murtaza B, Hichami A, Khan AS, Ghiringhelli F, Khan NA. Alteration in Taste Perception in Cancer: Causes and Strategies of Treatment. *Front Physiol.* 2017;8:134. doi:10.3389/fphys.2017.00134.
 2. MUNANKARMI D. Management of Dysgeusia related to Cancer. *J Lumbini Med Coll.* 2017;5(1):3 -12.
 3. Deshpande TS, Blanchard P, Wang L, Foote RL, Zhang X, Frank SJ. Radiation-Related Alterations of Taste Function in Patients With Head and Neck Cancer: a Systematic Review. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(12):72. doi:10.1007/s11864-018-0580-7.
 4. Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(9):1106-1117. doi:10.1016/j.ctrv.2014.06.011.
 5. McLaughlin L, Mahon S. A meta-analysis of the relationship among impaired taste and treatment, treatment type, and tumor site in head and neck cancer treatment survivors. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(3):E194-E202. doi:10.1188/14.ONF.E194-E202.
 6. Barbosa da Silva JL, Doty RL, Miyazaki JVMK, et al. Gustatory disturbances occur in patients with head and neck cancer who undergo radiotherapy not directed to the oral cavity. *Oral Oncol.* 2019;95:115-119. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.008.

7. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1081-1087. doi:10.1007/s00520-010-0902-1.
8. Alvarez-Camacho M, Gonella S, Ghosh S, et al. The impact of taste and smell alterations on quality of life in head and neck cancer patients. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1495-1504. doi:10.1007/s11136-015-1185-2.
9. Rihuete, M.^a I.; Rodríguez, A. La distorsión sensorial en un paciente con cáncer de cabeza y cuello *Nutrición Hospitalaria*. 2011; 4(2); 42-46.
10. Guedea M, Parra A, Viñals H, Almendros S, Guedea F, et al. (2020) Long-term outcome of radiotherapy-induced taste dysfunction in head and neck cancer patients: A pilot study. *J Dent Probl Solut* 7(1): 030-033. DOI: 10.17352/2394-8418.000082.
11. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol*. 2010;46(2):77-81. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.008.
12. Amézaga J, Alfaro B, Ríos Y, et al. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):4077-4086. doi:10.1007/s00520-018-4277-z
13. Martini S, Iorio GC, Arcadipane F, et al. Prospective assessment of taste impairment and nausea during radiotherapy for head and neck cancer. *Med Oncol*. 2019;36(5):44. doi:10.1007/s12032-019-1269-x.
14. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1699-1712. doi:10.1007/s00520-017-3618-7.
15. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Taste and smell changes in patients receiving cancer chemotherapy: distress, impact on daily life, and self-care strategies. *Cancer Nurs*. 2009;32(1):45-54. doi:10.1097/01.NCC.0000343368.06247.74.
16. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients*. 2015;7(1):265-276. Published 2015 Jan 5. doi:10.3390/nu7010265.
17. RuoRedda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):541-547. doi:10.1016/j.ctrv.2006.06.003.
18. Jin S, Lu Q, Jin S, Zhang L, Cui H, Li H. Relationship between subjective taste alteration and weight loss in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A longitudinal study. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;37:43-50. doi:10.1016/j.ejon.2018.10.003.
19. Khan AH, Safdar J, Siddiqui SU. Efficacy of zinc sulfate on concurrent chemoradiotherapy induced taste alterations in oral cancer patients: A double blind randomized controlled trial. *Pak J Med Sci*. 2019;35(3):624-629. doi:10.12669/pjms.35.3.503.
20. Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA, et al. Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1318-1322. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.10.046.
21. Najafzade N, Hemati S, Gookizade A, et al. Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck cancers: A randomized placebo-controlled trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):123-126.
22. Jham BC, Chen H, Carvalho AL, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. *J Oral Sci*. 2009;51(4):565-572. doi:10.2334/josnusd.51.565.
23. Sayed R, El Wakeel L, Saad AS, Kelany M, El-Hamamsy M. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in head and neck cancer patients: a randomized, controlled study. *Med Oncol*. 2019;37(1):8. doi:10.1007/s12032-019-1334-5.
24. Büntzel J, Schuth J, Küttner K, Glatzel M. Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1998;6(2):155-160. doi:10.1007/s005200050150.

25. Büntzel J, Glatzel M, Kuttner K, Weinaug R, Fröhlich D. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12(1 Suppl 1):4-13. doi:10.1053/srao.2002.31356.
 26. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck.* 2005;27(8):659-668. doi:10.1002/hed.20221.
 27. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2016 Jul;66(4):351]. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(3):203-239. doi:10.3322/caac.21343.
 28. Fábíán TK, Beck A, Fejérdy P, Hermann P, Fábíán G. Molecular mechanisms of taste recognition: considerations about the role of saliva. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):5945-5974. Published 2015 Mar 13. doi:10.3390/ijms16035945.
 29. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, Levenson D, Ferraiolo DM, Shrestha A. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD010470. Published 2017 Dec 20. doi:10.1002/14651858.CD010470.pub3.
 30. Khan AH, Safdar J, Siddiqui SU. Efficacy of zinc sulfate on concurrent chemoradiotherapy induced taste alterations in oral cancer patients: A double blind randomized controlled trial. *Pak J Med Sci.* 2019;35(3):624-629. doi:10.12669/pjms.35.3.503.
 31. Lyckholm L, Hedding SP, Parker G, et al. A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012;26(2):111-114. doi:10.3109/15360288.2012.676618.
 32. Jham BC, Chen H, Carvalho AL, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. *J Oral Sci.* 2009;51(4):565-572. doi:10.2334/josnusd.51.565.
 33. Misirlioglu CH, Demirkasimoglu T, Kucukplakci B, Sanri E, Altundag K. Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer. *Med Oncol.* 2007;24(3):308-311. doi:10.1007/s12032-007-0006-z.
 34. Orell H, Schwab U, Saarilahti K, Österlund P, Ravasco P, Mäkitie A. Nutritional Counseling for Head and Neck Cancer Patients Undergoing (Chemo) Radiotherapy-A Prospective Randomized Trial. *Front Nutr.* 2019;6:22. doi:10.3389/fnut.2019.00022.
 35. Cotogni P, Pedrazzoli P, De Waele E, et al. Nutritional Therapy in Cancer Patients Receiving Chemoradiotherapy: Should We Need Stronger Recommendations to Act for Improving Outcomes?. *J Cancer.* 2019;10(18):4318-4325. doi:10.7150/jca.31611.
- Pregunta Clínica 11: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la xerostomía y candidiasis en pacientes adultos oncológicos orales?**
1. Villa A, Wolff A, Aframian D, Vissink A, Ekström J, Proctor G, McGowan R, Narayana N, Aliko A, Sia YW, Joshi RK, Jensen SB, Kerr AR, Dawes C, Pedersen AM. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig.* 2015; 19(7): 1563–1580.
 2. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 2006; 107: 2525–34.
 3. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2004;97(1):28–46.
 4. Pinel B, Cassou-Mounat T, Bensadoun RJ. [Oropharyngeal candidiasis and radiotherapy]. *Cancer Radiotherapie.* 2012 May;16(3):222-229.
 5. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918–2931.
 6. Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50-mg mucoadhesive buccal tablets

- with miconazole 500-mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer*. 2008;112(1):204–211.
7. Panda NK, Patro SK, Bakshi J, Verma RK, Das A, Chatterjee D. Metastasis to submandibular glands in oral cavity cancers: Can we preserve the gland safely?. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(4):322–325.
 8. Lemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL; American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(8):867–873.
 9. Riley P, Glennly A-M, Hua F, Worthington H V, P. R, A.-M. G, et al. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jul 31; 2017(7):CD012744.
 10. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2017;66:64–74.
 11. Cheng C-QQ, Xu H, Liu L, Wang R-NN, Liu Y-TT, Li J, et al. Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2016 Apr;147(4):236–43.
 12. Yang W, Liao G, Hakim SG, Ouyang D, Ringash J, Su Y. Is Pilocarpine Effective in Preventing Radiation-Induced Xerostomia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol*. 2016 Mar;94(3):503–11.
 13. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(5):e95968.
 14. Zhang LW, Fu JY, Hua H, Yan ZM. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2016;22(3):185–95.
 15. Worthington H V, Clarkson JE, Khalid T, Meyer S, McCabe M. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD001972.
 16. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD003807.
 17. Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10).
 18. Chung MK, Kim DH, Ahn YC, Choi JY, Kim EH, Son Y-I, et al. Randomized Trial of Vitamin C/E Complex for Prevention of Radiation-Induced Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer. 2016;155(3):423–30.
 19. Lee MGL, Freeman AR, Roos DE, Milner AD, Borg MF. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(1):142–50.
 20. Paterson C, Thomson MC, Caldwell B, Young R, McLean A, Porteous S, et al. Radiotherapy-induced xerostomia: a randomised, double-blind, controlled trial of Visco-ease™ oral spray compared with placebo in patients with cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019;57(10):1119–25.
 21. Jham BC, Chen H, Carvalho AL, Freire AR, B.C. J, H. C, et al. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. *J Oral Sci [Internet]*. 2009;51(4):565–72.
 22. Corvò R, Amichetti M, Ascarelli A, Arcangeli G, Buffoli A, Cellini N, et al. Effects of fluconazole in the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumour: Results from a double-blind placebo-controlled trial: Original article. *Eur J Cancer Care*. 2008;17(3):270–7.

Pregunta Clínica 12: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la mucositis en pacientes oncológicos orales?

1. Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari MR, Homaei Shandiz F, Dalirsani Z, Mohammadpour AH, Rahimi HR. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Spec Care Dentist*. 2019 Mar;39(2):166-172.
2. Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Rubira-Bullen IRF, Honório HM, Rubira CMF, da Silva Santos PS. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jun;138:14-23.
3. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jul;48(7):917-923.
4. Ameen H Mohammed, Khadija Muhamed Ahmed Rebaz Hama-Gareb Ali, Kamal Ahmed Saeed, Saad Abdulrahman Hussain. Anti-inflammatory Effect of Nigella Oil in Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients with head and Neck Cancers. *Int J. Curr. Res*, Dec 2019, Voll 11, Issue 5, 58-64.
5. Sio TT¹, Blanchard MJ, Novotny PJ, Patel SH, Rwigema JM, Pederson LD, McGee LA, Gamez ME, Seeger GR, Martenson JA, Grover Y, Neben Wittich MA, Garces YI, Foote RL, Miller RC, Halyard MY9. N-Acetylcysteine Rinse for Thick Secretion and Mucositis of Head and Neck Chemoradiotherapy (Alliance MC13C2): A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Mayo Clin Proc*. 2019 Sep;94(9):1814-1824.
6. Kawashita Y, Koyama Y, Kurita H, Otsuru M, Ota Y, Okura M, Horie A, Sekiya H, Umeda M8. Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: a multicentre, phase II, randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jul;48(7):857-864.
7. Harada K, Minami H, Ferdous T, Kato Y, Umeda H, Horinaga D, Uchida K, Park SC, Hanazawa H, Takahashi S, Ohota M, Matsumoto H, Maruta J, Kakutani H, Aritomi S, Shibuya K, Mishima K. The Elental® elemental diet for chemoradiotherapy-induced oral mucositis: A prospective study in patients with oral squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2019 Jan;10(1):159-167.
8. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer*. 2014 Jan;3(1):8-12.
9. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P, Chufal KS, Bhatt ML. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1439-1443.
10. Nallan CSK Chaitanya, Arvind Muthukrishnan, Kovur Purushotham Rao, Danam Reshma Priyanka, Polepeddi Ujwala, Hari Abhijeeth, Ajaykartik Kovur, Athmakoor Nikhil Kumar. Oral Mucositis Severity Assessment by Supplementation of High Dose Ascorbic Acid During Chemo and/or Radiotherapy of Oro-Pharyngeal Cancers – A Pilot Project. *INDIAN J PHARM EDUC*. 2018 vol: 52 (3) pp: 532-539.
11. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2010 Oct 15;127(8):1984-90.
12. Baharvand M, Hamian M, Moosavizadeh MA, Mortazavi A, Ameri A. Phenytoin mouthwash to treat cancer therapy-induced oral mucositis: A pilot study. *Primary neuroendocrine carcinoma of breast: A rare tumor*. *Indian J Cancer*. 2015 Jan-Mar;52(1):81-5.
13. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emerson L, Chen MG, Berger D. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2815-20.

14. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Dec; 39(12):1181-5.
15. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, Kannarunimit D, Katanyoo K, Chakkabat C, Setakornnukul J, Wongsrita S, Jirawatwarakul N, Lertbusayanukul C, Sripan P. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2018 Mar;26(3):879-886.
16. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015 Sep;125(9):2085-92.
17. Allison RR, Ambrad AA, Arshoun Y, Carmel RJ, Ciuba DF, Feldman E, Finkelstein SE, Gandhavadi R, Heron DE, Lane SC, Longo JM, Meakin C, Papadopoulos D, Pruitt DE, Steinbrenner LM, Taylor MA, Wisbeck WM, Yuh GE, Nowotnik DP, Sonis ST. Multi-institutional, randomized, double-blind, placebo controlled trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (Mugard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck. *Cancer*. 2014 May 1;120(9):1433-40.
18. Onsen K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C, Johns J. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017 Dec;23(12):957-963.
19. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD000978. Published 2010 Dec 8.
20. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3209-3221.
21. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:745-750.
22. Patil K, Guledgud MV, Kulkarni PK, Keshari D, Talyal S. Use of curcumin mouthrinse in radio-chemotherapy induced oral mucositis patients: a pilot study. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:ZC59-ZC62.
23. Lins RD, Dantas EM, Lucena KC, Catão MH, Granville-Garcia AF, Carvalho Neto LG. *An Bras Dermatol*. 2010 Nov-Dec;85(6):849-55.
24. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e107418.
25. Antunes HS, Wajnberg G, Pinho MB, Jorge NAN, de Moraes JLM, Stefanoff CG, Herchenhorn D, Araújo CMM, Vié gas CMP, Rampini MP, Dias FL, de Araujo-Souza PS, Passetti F, Ferreira CG. cDNA microarray analysis of human keratinocytes cells of patients submitted to chemoradiotherapy and oral photobiomodulation therapy: pilot study. *Lasers Med Sci* 2018;33:11-8.
26. Brandão TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, Rivera C, Salvajoli JV, Lopes MA, Epstein JB, Arany PR, de Castro Jr G, Migliorati CA, Santos-Silva AR. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Support Care Cancer* 2018;26:2417-23.
27. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-61.
28. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a review of the current literature. *Radiother Oncol* 2016;120:13-20.
29. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001973.
30. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Komori T, Ueda N, Kirita T, Yamada SI, Kurita H, Senga Y, Shibuya Y, Iwai H. Relationship between dental status

and development of osteoradio- necrosis of the jaw: a multicenter retrospec- tive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:139–45.

31. Harada K, Ferdous T, Horinaga D, Uchida K, Mano T, Mishima K, Park S, Hanazawa H, Takahashi S, Okita A, et al: Efficacy of elemental diet on prevention for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Support Care Cancer* 24: 953-959, 2016.
32. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN et al (2001) Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 92(4):875–885.
33. Le Q-T, Kim HE, Schneider CJ, et al: Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemo-radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2808-14.

Pregunta Clínica 13: ¿En qué situaciones está justificado hacer tratamientos odontológicos cruentos durante el periodo de tratamiento oncológico?

1. Korfage A, Schoen PJ, Raghoobar GM, Roodenburg JL, Vissink A, Reintsema H. Benefits of dental implants installed during ablative tumour surgery in oral cancer patients: a prospective 5-year clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2010 Sep;21(9):971-9.
2. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Komori T, Ueda N, Kirita T, Yamada SI, Kurita H, Senga Y, Shibuya Y, Iwai H. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017 Aug; 124(2):139-145.
3. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;40(3):229-43.
4. Wanifuchi S, Akashi M, Ejima Y, Shinomiya H, Minamikawa T, Furudo S, Otsuki N, Sasaki R, Nibu KI, Komori T. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic

tooth extraction. *Oral Maxillofac Surg*. 2016 Dec;20(4):337-342. Epub 2016 Jul 11.

5. Bueno AC, Ferreira RC, Barbosa FI, Jham BC, Magalhães CS, Moreira AN. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2013 Apr;21(4):969-75.
6. Huang YF, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Chang CT. The association between dental therapy time-lines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Investig*. 2020 Jan;24(1):455-463.
7. Sandoval ML, Rosen EB, Robert AJ, Nelson JA, Matros E, Gelblum DY. Immediate dental implants in fibula free flaps to reconstruct the mandible: A pilot study of the short term effects on radiotherapy for patients with head and neck cancer. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2020 Feb;22(1):91-95.
8. Sammartino G, Marenzi G, Cioffi I, Teté S, Mortellaro C. Implant therapy in irradiated patients. *J Craniofac Surg*. 2011 Mar;22(2):443-5.
9. Morita H, Imai Y, Yoneda M, Hirofujii T. Applying orthodontic tooth extrusion in a patient treated with bisphosphonate and irradiation: a case report. *Spec Care Dentist*. 2017 Jan; 37(1):43-46.
10. Epstein JB, Corbett T, Galler C, Stevenson-Moore P. Surgical periodontal treatment in the radiotherapy-treated head and neck cancer patient. *Spec Care Dentist*. 1994 Sep-Oct; 14(5):182-7.
11. Beech NM, Porceddu S, Batstone MD. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck*. 2017;39(1):128-132.
12. Mizbah K. Interforaminal implant placement in oral cancer patients: during ablative surgery or delayed? A 5-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(8):1039.
13. See Toh YL, Soong YL, Chim YX, Tan LT, Lye WK, Teoh KH. Dental extractions for pre-radiation dental clearance and incidence of osteoradionecrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(2):e12295.
14. Simunović-Soskić M, Juretić M, Kovac Z, et al. Implant prosthetic rehabilitation of the patients with mandibular resection following oral malignoma surgery. *Coll Antropol*. 2012;36(1):301-305.

Pregunta Clínica 14: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la aparición de caries y de lesiones periodontales en pacientes adultos oncológicos orales?

1. Frydrych AM, Slack-Smith LM, Parsons R. Compliance of post-radiation therapy head and neck cancer patients with caries preventive protocols. *Aust Dent J.* 2017 Jun;62(2):192-199. doi: 10.1111/adj.12491. PubMed PMID: 27861968.
2. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, Ahlawat P, Tandon S, Khurana R, Pahuja AK, Mayank M, Devnani B. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015 Jul-Dec;6(2):160-6. doi: 10.4103/0975-5950.183870. Review. PubMed PMID: 27390489; PubMed Central PMCID: PMC4922225.
3. Gaetti-Jardim E Jr, Jardim ECG, Schweitzer CM, et al. Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment. *Arch Oral Biol.* 2018;90:45-52. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.01.003.
4. Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, et al. Dental therapy before and after radiotherapy - an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Investig.* 2009;13(2):157-164. doi:10.1007/s00784-008-0229-1.
5. Meca LB, Souza FR, Tanimoto HM, Castro AL, Gaetti-Jardim Júnior E. Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci.* 2009;17 Suppl(spe):5-12. doi:10.1590/s1678-77572009000700003.
6. Bueno AC, Ferreira RC, Barbosa FI, Jham BC, Magalhães CS, Moreira AN. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):969-975. doi:10.1007/s00520-012-1614-5.
7. Dholam KP, Somani PP, Prabhu SD, Ambre SR. Effectiveness of fluoride varnish application as cariostatic and desensitizing agent in irradiated head and neck cancer patients. *Int J Dent.* 2013;2013:824982. doi:10.1155/2013/824982.
8. Sim CP, Wee J, Xu Y, Cheung YB, Soong YL, Man-

ton DJ. Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Clin Oral Investig.* 2015 Jun;19(5):1005-11. doi: 10.1007/s00784-014-1318-y. Epub 2014 Sep 27. PubMed PMID: 25261399.

9. Sim C, Walker GD, Manton DJ, Soong YL, Wee J, Adams GG, Reynolds EC. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Aust Dent J.* 2019 Mar;64(1):47-54. doi: 10.1111/adj.12658. Epub 2018 Nov 11. PubMed PMID: 30341773.

Pregunta Clínica 15: ¿Qué datos son necesarios en un informe de alta oncológico para asegurar un buen tratamiento postoperatorio dental?

1. Abed H, Burke M, Fenlon MR, Scambler S, Scott SE. Use of dentures, receipt of information, quality of life, and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Spec Care Dent.* 2020;40(5):475-87.
2. Graff P, Blanchard P, Thariat J, Racadot S, Lapeyre M. Post-treatment follow-up of head and neck cancer patients. *Cancer/Radiotherapie.* 2019;23(6-7):576-80.
3. Hamilton SN, Arshad O, Kwok J, Tran E, Fuchsia Howard A, Serrano I, et al. Documentation and incidence of late effects and screening recommendations for adolescent and young adult head and neck cancer survivors treated with radiotherapy. *Support Care Cancer.* 2019 Jul 22;27(7):2609-16.
4. Chahine S, Urquhart R. A cross-sectional population-based survey looking at the impact of cancer survivorship care plans on meeting the needs of cancer survivors in the post-treatment stage. *Support Care Cancer.* 2019 Oct;27(10):3785-92.
5. Birken SA, Urquhart R, Munoz-Plaza C, Zizzi AR, Haines E, Stover A, et al. Survivorship care plans: are randomized controlled trials assessing outcomes that are relevant to stakeholders?. *J Cancer Surviv.* 2018;12(4):495-508.
6. Berkowitz CM, Allen DH, Tenhover J, Zullig LL, Fischer JE, Pollak KI, et al. Head and Neck Cancer Survivors: Specific Needs and Their Implications for Survivorship Care Planning. *Clin J Oncol Nurs.* 2018;22(5):523-8.
7. Saroa O, Molzahn AE, Northcott HC, Schmidt K, Ghosh S, Olson K. A survey of informa-

- tion needs and preferences of patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2018;45(6):761–74.
8. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, Garvey TQ, Goldstein DP, Nunnink JC, et al. Head and neck cancer survivorship care guideline: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the American cancer society guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1606–21.
 9. Sterba KR, Zapka J, LaPelle N, Garris TK, Buchanan A, Scallion M, et al. Development of a survivorship needs assessment planning tool for head and neck cancer survivors and their caregivers: a preliminary study. *J Cancer Surviv*. 2017;11(6):822–32.
 10. Samim F, Epstein JB, Zumsteg ZS, Ho AS, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer survivors. *Cancers Head Neck*. 2016;1(1):1–7.
 11. Pace-Balzan A, Butterworth C, Lowe D, Rogers SN. Do head and neck cancer survivors attend a high street dentist on a regular basis?. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2014;22(3):101–6.
 12. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400–22.
- Jan;39(1):128–32. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611499904>.
5. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010/11/05. 2011 Mar;40(3):229–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115324>.
 6. Huang YF, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Chang CT. The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Investig* 2020;24:455-63. [Internet]. 2019; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627921985>.
 7. See Toh YL, Soong YL, Chim YX, Tan LT, Lye WK, Teoh KH, et al. Dental extractions for preradiation dental clearance and incidence of osteoradionecrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *J Investig Clin Dent* [Internet]. 2018 May;9(2):e12295. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L625231466>.
 8. Kuo T-J, Leung C-M, Chang H-S, Wu C-N, Chen W-L, Chen G-J, et al. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncol* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Nov 23];56:71–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27086489>.
 9. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, et al. Lack of Osteoradionecrosis of the Mandible After Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Likely Contributions of Both Dental Care and Improved Dose Distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(2):396–402.
 10. Wanifuchi S, Akashi M, Ejima Y, Shinomiya H, Minamikawa T, Furudoi S, et al. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. *Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016 Dec 11 [cited 2019 Nov 23];20(4):337–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401528>.

Pregunta Clínica 16: ¿Qué plazos postratamiento oncológicos son los adecuados para realizar distintas actuaciones odontológicas?

1. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41:351–7.
2. Chang CT, Lui SP, Muo CH, Tsai CH, Huang YF. Dental Prophylaxis and Osteoradionecrosis: A Population-Based Study. *J Dent Res* [Internet]. 2017 May 17 [cited 2019 Dec 21];96(5):531–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034516687282>.
3. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J*. 2014 Mar;59(1):20–8.
4. Beech NM, Porceddu S, Batstone MD. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck* [Internet]. 2017

11. El-Rabbany M, Duchnay M, Raziee HR, Zych M, Tenenbaum H, Shah PS, et al. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 Nov;2019(11).
 12. Strohl MP S, Chen JP, Ha PK, Seth R, Yom SS, Heaton CM. Can Early Dental Extractions Reduce Delays in Postoperative Radiation for Patients With Advanced Oral Cavity Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;77(11):2215–20. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2002268075>
 13. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr* [Internet]. 2017;155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
 14. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011;40(3):229–43. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51136116>
 15. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ MV. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck*. 2007;29:528–36.
 16. Chen J-A, Wang C-PC-C, Wong Y-K, Wang C-PC-C, Jiang R-S, Lin J-C, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Nov 23];38(5):762–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521838>
 17. Wan Leun S, Lee TF, Chien CY, Chao PJ, Tsai WL, Fang FM. Health-related Quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. *BMC Cancer* [Internet]. 2011;11. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51379506>
 18. Huang YF, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Chang CT. The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627921985>.
 19. De Moor RJ, Stassen IG, van t’Veldt Y, Torbeyns D, Hommez GM. Two-year clinical performance of glass ionomer and resin composite restorations in xerostomic head- and neck-irradiated cancer patients. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2011;15(1):31–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50728564>
 20. Hu JY, Chen XC, Li YQ, Smales RJ, Yip KH. Radiation-induced root surface caries restored with glass-ionomer cement placed in conventional and ART cavity preparations: Results at two years. *Aust Dent J*. 2005;50(3):186–90.
 21. Lilly JP, Cox D, Arcuri M, Krell K V. An evaluation of root canal treatment in patients who have received irradiation to the mandible and maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86(2):224–6.
 22. Gerngross PJ, Martin CD, Ball JD, Engelmeier RL, Gilbert HD, Powers JM, et al. Period between completion of radiation therapy and prosthetic rehabilitation in edentulous patients: A retrospective study. *J Prosthodont*. 2005;14(2):110–21.
 23. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011 Mar;40(3):229–43. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51136116>.
 24. Seto BG, Beumer, Kagawa T WL. Analysis of endodontic therapy in patients irradiated for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60:540–5.
- Pregunta Clínica 17: ¿En qué situaciones está justificado la realización de actuaciones odontológicas paliativas?**
1. Cuidado paliativo. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cuidado-paliativo>

2. Wiseman M. Palliative Care Dentistry: Focusing on Quality of Life. *Compend Contin Educ Dent*. 2017 Sep;38(8):529–34; quiz 535.
3. Cuidados paliativos. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.
4. Las cifras de cáncer en España. Sociedad Española de Oncología médica (SEOM) [Internet]. 2020. Available from: https://seom.org/seom-cms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
5. Mulk BS, Chintamaneni RL, Mpv P, Gummadapu S, Salvadhi SS. Palliative dental care- a boon for debilitating. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jun;8(6):ZE01-6.
6. Deng J, Jackson L, Epstein JB, Migliorati CA, Murphy BA. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Jan 10];51(9):824–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198979>.
7. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 Nov 3 [cited 2019 Dec 17];23(11):3249–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25832897>.
8. Cocks H, Ah-See K, Capel M, Taylor P. Palliative and supportive care in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S198–207.
9. Dawes C. How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res*. 2004;38:236–240.
10. Hickman M, Meade SJ, Fong C, Sanghera P, Good J, Hartley A. A prospective comparison of common toxicity criteria adverse events Version 3 and 4 in assessing oral mucositis for oral and oropharyngeal carcinoma. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2017 Mar 6;1:18–21.
11. Davies A, Hall S. Salivary gland dysfunction (dry mouth) in patients with advanced cancer. *Int J Palliat Nurs*. 2011 Oct;17(10):477–82.
12. Kvalheim SF, Marthinussen MC, Haugen DF, Berg E, Strand GV, Lie SA. Randomized controlled trial of the effectiveness of three different oral moisturizers in palliative care patients. *Eur J Oral Sci*. 2019 Dec;127(6):523–530.
13. Collie K, McCormick J, Waller A, Railton C, Shirt L, Chobanuk J, et al. Qualitative evaluation of care plans for Canadian breast and head-and-neck cancer survivors. *Curr Oncol*. 2014 Feb;21(1):e18–28.
14. Nikles J, Mitchell GK, Hardy J, Agar M, Senior H, Carmont S-A, et al. Testing pilocarpine drops for dry mouth in advanced cancer using n-of-1 trials: A feasibility study. *Palliat Med*. 2015 Dec;29(10):967–74.
15. Wolff A, Fox PC, Porter S, Konttinen YT. Established and novel approaches for the management of hyposalivation and xerostomia. *Curr Pharm Des*. 2012;18(34):5515–21.
16. Towler P, Molassiotis A, Brearley SG. What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: an integrative overview of reviews. *Support Care Cancer*. 2013 Oct;21(10):2913–23.
17. Wu X, Chung VCH, Hui EP, Ziea ETC, Ng BFL, Ho RST, et al. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews. *Sci Rep*. 2015 Nov;5:16776.
18. Lagman R, Davis M, LeGrand S, Walsh D, Parala A, Gamier P, et al. Single-Dose Fluconazole Therapy for Oral Thrush in Hospice and Palliative Medicine Patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017 Aug;34(7):645–649.
19. Astvad K, Johansen HK, Hoiby N, Steptoe P, Ishoy T. Oropharyngeal Candidiasis in Palliative Care Patients in Denmark. *J Palliat Med*. 2015 Nov;18(11):940–4.
20. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, Garvey TQ, Goldstein DP, Nunnink JC, et al. Head and neck cancer survivorship care guideline: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the American cancer society guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1606–21.

Pregunta Clínica 18: Tras el tratamiento oncológico, ¿Cuál es el tratamiento de elección para la osteoradionecrosis según su estadio?

1. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res.* 2014 Sep 29;18:13.
2. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P: Osteoradionecrosis clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987, 45:104–110.
3. Hwang L.A., Chang C., Tai W., Su W. Current Management of Osteoradionecrosis of Jaw in Head and Neck Cancer. *Int J of Head and Neck Sci* 2019; 3(2): 92-98.
4. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983 May;41(5):283-8.
5. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck.* 2005;27(2):114–123.
6. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983 Jun;41(6):351-7.
7. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003;25(3):181–186.
8. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis--a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 May;52(5):392-5.
9. Breik O, Tocaciu S, Briggs K, Tasfia Saief S, Richardson S. Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Aug;48(8):1022-1027.
10. Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, Winckler P, Silva IP, Pinho AC, Sargento IG, Guerreiro FG, Moreira AR. New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. *Head Neck.* 2016 Nov;38(11):1708-1716.
11. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LF. The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review. *Surgeon.* 2015 Apr;13(2):101-9.
12. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019 Aug 1;2019(53):lgz006.
13. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Feb;48(2):173-180.
14. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832–839.
15. He Y, Ma C, Hou J, et al. Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(3):411–419.
16. Zhang Z, Xiao W, Jia J, Chen Y, Zong C, Zhao L, Tian L. The effect of combined application of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020 Mar;129(3):207-214.
17. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 May;125(5):431-439.
18. Lee M, Chin RY, Eslick GD, Sritharan N, Paramesvaran S. Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Dec;43(10):2026-33.
19. Dissard A, P Dang N, Barthelemy I, Delbet C, Puechmaille M, Depeyre A, Pereira B, Martin F, Guillemain F, Biau J, Mirafzal S, Mom T, Gilain L, Saroul N. Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope.* 2019 Nov 20.

20. Cha YH, Hong N, Rhee Y, Cha IH. Teriparatide therapy for severe, refractory osteoradionecrosis of the jaw. *Osteoporos Int.* 2018 Apr;29(4):987-992.
 21. Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders JHAM, Merks MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr;46(4):428-433.
 22. Gavriel H, Eviatar E, Abu Eta R. Hyperbaric oxygen therapy for maxillary bone radiation-induced injury: A 15-year single-center experience. *Head Neck.* 2017;39(2):275-278.
 23. Baron S, Salvan D, Cloutier L, Gharzouli I, Le Clerc N. Fibula free flap in the treatment of mandibular osteoradionecrosis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133(1):7-11.
 24. Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4893-4900.
 25. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smees R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4: CD005005.
 26. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(1):41-44.
 27. Aggarwal K, Goutam M, Singh M, et al. Prophylactic Use of Pentoxifylline and Tocopherol in Patients Undergoing Dental Extractions Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Niger J Surg.* 2017;23(2):130-133.
 28. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(5):547-550.
- Pregunta Clínica 19: Tras el tratamiento oncológico, ¿Cuál es el tratamiento de elección para la osteoquimionecrosis u osteonecrosis por medicamentos según su estadio?**
1. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(5):584-595.
 2. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(53):lgz009.
 3. Lai TY, Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for osteonecrosis of the jaw in oral cancer patients after surgery and eventual adjuvant treatment: The potential role of chemotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2017. 123(3):406-411.
 4. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
 5. Omolehinwa TT, Akintoye SO. Chemical and Radiation-Associated Jaw Lesions. *Dent Clin North Am.* 2016;60(1):265-277.
 6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956.
 7. Ballesteros A. Sociedad Española de Oncología Médica; 2020. Tumores cabeza y cuello - O.R.L. [acceso 19 de mayo de 2020]. Disponible en <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/orl>.
 8. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018;20(1):75-83.
 9. Henien M, Carey B, Hullah E, Sproat C, Patel V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(6):e283-e287.
 10. Aghaloo TL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(1):129-142.
 11. Eguía A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the develop-

- ment of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):e71-e83.
12. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(8):584-594.e2.
 13. de Souza Tolentino E, de Castro TF, Michelon FC, et al. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck*. 2019;41(12):4209-4228.
 14. He Y, Ma C, Hou J, et al. Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(3):411-419.
 15. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):383-394.
 16. Decaux J, Magremanne M. Medication-related osteonecrosis of the jaw related to epacadostat and pembrolizumab [published online ahead of print, 2020 May 13]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020;S2468-7855(20)30095-1.
 17. Vanpoecke J, Verstraete L, Smeets M, Ferri J, Nicot R, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: Conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(4):435-443.
 18. Heifetz-Li JJ, Abdelsamie S, Campbell CB, Roth S, Fielding AF, Mulligan JP. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(5):491-497.e2.
 19. Ruggiero SL, Kohn N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(12 Suppl):S94-S100.
 20. Schiodt M, Otto S, Fedele S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis*. 2019;25(7):1815-1821.
 21. Momesso GAC, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, Faverani LP, Pellizzer EP. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2020;24(2):133-144.
 22. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD012432. Published 2017 Oct 6.
 23. Fortunato L, Bennardo F, Buffone C, Giudice A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(3):268-285.
 24. Li FL, Wu CB, Sun HJ, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(3):256-267.
 25. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47(3):491-499.
 26. Aljohani S, Troeltzsch M, Hafner S, Kaeppler G, Mast G, Otto S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Dis*. 2019;25(2):497-507.
 27. Hauer L, Jambura J, Hrusak D, et al. Surgical therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with antiresorptive agents. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020;164(1):100-107.
 28. Yamada SI, Kurita H, Kondo E, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(8):3203-3211.
- Pregunta Clínica 20: Tras el tratamiento oncológico, ¿cuál es el tratamiento de elección para la xerostomía según su estadio?**
1. Rogers SN, Ahad SA NA. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol*. 2007;43:843-68.

2. Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM B, PM, Houweling AC, Moerland MA, Eisbruch A TC. Parotid gland function after radiotherapy: the combined Michigan and Utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:449–53.
3. Charalambous A, Lambrinou E, Katodritis N, Vomvas D, Raftopoulos V, Georgiou M, et al. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Oct 27];27:1–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1462388917300200>
4. Teguh DN, Levendag PC, Ghidey W, van Montfort K, Kwa SLS. Risk model and nomogram for dysphagia and xerostomia prediction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy and/or chemotherapy. *Dysphagia*. 2013 Sep;28(3):388–94.
5. Eisbruch A, Rhodus N, Rosentha D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, Scarantino C BD. How Should We Measure and Report Radiotherapy-Induced Xerostomia? *Semin Radiat Oncol*. 2003;13:226–34.
6. Trotti A, Colevas AD SA. et al. CTCAE v 3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13:176–81.
7. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr* [Internet]. 2017;155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
8. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016 Jun;102:47–54. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L609645272>.
9. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M et al. Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol*. 1999;17:1008–10.
10. Meirovitz A, Kuten M, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Sharon A, Peretz T, et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemo-radiation for head and neck cancer--a prospective pilot study. *Radiat Oncol*. 2010 Feb;5:16.
11. Forner L, Hyldegaard O, von Brockdorff AS, Specht L, Andersen E, Jansen EC, et al. Does hyperbaric oxygen treatment have the potential to increase salivary flow rate and reduce xerostomia in previously irradiated head and neck cancer patients? A pilot study. *Oral Oncol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 Oct 27];47(6):546–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837511001175>.
12. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2017 Mar;66:64–74.
13. A.G. B. Long-term Use of the Sialogogue Medications Pilocarpine and Cevimeline Can Reduce Xerostomia Symptoms and Increase Salivary Flow in Head and Neck Cancer Survivors After Radiotherapy. *J Evid Based Dent Pract* [Internet]. 2017;17(3):268–70. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L628920484>.
14. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J*. 2014 Mar;59(1):20–8.
15. Shetty P, Khargekar NC, Debnath A, Khargekar NR, Srivastava BK, Hakeen NEF. Determinants of Tobacco Use and Prevalence of Oral Precancerous Lesions in Cab Drivers in Bengaluru City, India. *Int J Prev Med*. 2017 Dec 5;8:100.
16. Rudat V, Münter M, Rades D, Grötz KA, Bajrovic A, Haberkorn U et al. The effect of amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the head and neck region measured by quantitative salivary gland scintigraphy. *Radiat Oncol*. 2008;89:71–80.
17. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 May 2;9(5):e95968.
18. Lajer C, Buchwald C, Nauntofte B, Specht L, Bardow A, Jensdottir TT. Xerodent, xerodent

- con fluor. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Oct 27];93(3):534–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814009003429>.
19. Jensdottir T, Buchwald C, Nauntofte B, Hansen HS, Bardow A. Erosive potential of calcium-modified acidic candies in irradiated dry mouth patients. *Oral Health Prev Dent*. 2010;8(2):173–8.
 20. Cotomacio C, Campos L, Simões A, Jaguar G, Crosato EM, Alves F. Influence of bethanechol on salivary parameters in irradiated patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Oct 27];22(1):e76–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918737>.
 21. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 17]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
 22. Paterson C, Caldwell B, Porteous S, McLean A, Messow CM, Thomson M. Radiotherapy-induced xerostomia, pre-clinical promise of LMS-611. *Support Care Cancer*. 2016 Feb;24(2):629–36.
 23. Lim RJ, Nik Nabil WN, Chan SY, Wong YF, Han LX, Gong JY, et al. Effects of herbal medicine for xerostomia in head and neck cancer patients: an observational study in a tertiary cancer hospital. *Support Care Cancer* [Internet]. 2019 Sep 24 [cited 2019 Oct 27];27(9):3491–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-4646-2>.
 24. Simoes A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Oct 27];28(3):357–63. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359684229>.
 25. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P PL. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg*. 1990;160:519–24.
 26. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, Voet P, van der Est H, van Rooij P, et al. Early Hyperbaric Oxygen Therapy for Reducing Radiotherapy Side Effects: Early Results of a Randomized Trial in Oropharyngeal and Nasopharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Oct 27];75(3):711–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608038303>.
 27. Cankar K, Finderle Z, Jan J. The effect of hyperbaric oxygenation on postradiation xerostomia and saliva in patients with head and neck tumours. *Caries Res* [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 27];45(2):136–41. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/324811>.
 28. Ravi P, Vaishnavi D, Gnanam A, Krishnakumar Raja VB. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck - a systematic review of literature. *J Stomatol oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec;118(6):359–62.
 29. Paim ÉD, Macagnan FE, Martins VB, Zanella VG, Guimarães B, Berbert MCB. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on hyposalivation induced by radiotherapy in the head and neck region: a preliminary study. *CoDAS* [Internet]. 2018 Jun 7 [cited 2019 Oct 27];30(3):e20170143. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822018000300303&lng=pt&tlng=pt.
 30. Vijayan A, Asha ML, Babu S, Chakraborty S. Prospective phase II study of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in post-radiation patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Dec;26(12):743–7.
 31. Hagen R, Scheich M, Kleinsasser N, Burghartz M. Two-stage autotransplantation of human submandibular gland: a novel approach to treat postradiogenic xerostomia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Aug;273(8):2217–22.
 32. C. VB, C. G, C.D. L. Stem cell replacement to overcome RT induced xerostomia. *Radiother Oncol* [Internet]. 2019;133:***-***. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2002557709>.
 33. Grønhøj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P, Jensen SB, Bardow A, Oliveri RS, et al. Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells for Radiation-Induced Xerostomia: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 1/2 Trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Oct 27];101(3):581–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030161830333X>.

Pregunta Clínica 21: ¿Cuáles son las indicaciones y plazos para la rehabilitación protésica e implantológica de los pacientes oncológicos orales adultos?

1. Kamstra J I, Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Huisman PM, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg, JL. Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer. *Supportive Care in Cancer*, 2011;19(9):1327–1333.
2. Roger SN. Quality of life perspectives in patients with oral cancer. *Oral Oncology* 2010;46(6): 445–447.
3. Tang JA, Rieger JM, Wolfaardt J F. A review of functional outcomes related to prosthetic treatment after maxillary and mandibular reconstruction in patients with head and neck cancer. *Int J Prosthodontics* 2008; 21(4):337–354.
4. Dholam KP, Chouksey GC, Dugad J. Oral health-related quality of life after prosthetic rehabilitation in patients with oral cancer: A longitudinal study with the Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire version 3 and Oral Health Impact Profile-14 questionnaire. *Indian J Cancer*. 2016 Apr-Jun;53(2):256-260.
5. Wetzels JW, Koole R, Meijer GJ, de Haan AF, Merckx MA, Speksnijder CM. Functional benefits of implants placed during ablative surgery: A 5-year prospective study on the prosthodontic rehabilitation of 56 edentulous oral cancer patients. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1: E2103-11.
6. Buurman DJ, Vaassen LA, Bockmann R, Kessler P. Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. *Int J Prosthodont*. 2013 Nov-Dec;26(6):557-62.
7. Jacobsen HC, Wahnschaff F, Trenkle T, Sieg P, Hakim SG. Oral rehabilitation with dental implants and quality of life following mandibular reconstruction with free fibular flap. *Clin Oral Investig*. 2016 Jan;20(1):187-92.
8. Woods B, Schenberg M, Chandu A. A Comparison of Immediate and Delayed Dental Implant Placement in Head and Neck Surgery Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jun;77(6):1156-1164.
9. Di Carlo S, De Angelis F, Ciolfi A, Quarato A, Piccoli L, Pompa G, Brauner E. Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck. *Clin Ter*. 2019 Sep-Oct;170(5):e345-e351.
10. Wetzels JGH, Meijer GJ, Koole R, Adang EM, Merckx MAW, Speksnijder CM. Costs and clinical outcomes of implant placement during ablative surgery and postponed implant placement in curative oral oncology: a five-year retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res*. 2017 Nov;28(11):1433-1442.
11. Kumar VV, Jacob PC, Ebenezer S, Kuriakose MA, Kekatpure V, Baliarsing AS, Al-Nawas B, Wagner W. Implant supported dental rehabilitation following segmental mandibular reconstruction- quality of life outcomes of a prospective randomized trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Jul;44(7):800-10.
12. Katsoulis J, Fierz J, Iizuka T, Mericske-Stern R. Prosthetic rehabilitation, implant survival and quality of life 2 to 5 years after resection of oral tumors. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013 Feb;15(1):64-72.
13. Kobayashi Y, Sumida T, Ishikawa A, Mori Y. The Contribution of Dental Implants to Functional Artificial Restoration After Treatment of Oral Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Jun;36(6):3053-6.
14. Murase R, Ishikawa A, Sumida T, Shinohara K, Nakashiro K, Hamakawa H. Objective validity of an implant-retained overdenture with a ball attachment system after marginal mandibulectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Feb;54(2):e21-5.
15. Korfage A, Schoen PJ, Raghoobar GM, Bouma J, Burlage FR, Roodenburg JL, Vissink A, Reintsema H. Five-year follow-up of oral functioning and quality of life in patients with oral cancer with implant-retained mandibular overdentures. *Head Neck*. 2011 Jun;33(6):831-9.
16. Butterworth CJ. Primary vs secondary zygomatic implant placement in patients with head and neck cancer-A 10-year prospective study. *Head Neck*. 2019 Jun;41(6):1687-1695.
17. Moore P, Grinsell D, Lyons B, Hewson I. Outcomes of dental and craniofacial osseointegrated implantation in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2019 Sep;41(9):3290-3298.
18. Pellegrino G, Tarsitano A, Ferri A, Corinaldesi G, Bianchi A, Marchetti C. Long-term results of osseointegrated implant-based dental rehabilitation in oncology patients reconstructed with a fibula free flap. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Oct;20(5):852-859.

19. Ch'ng S, Skoracki RJ, Selber JC, Yu P, Martin JW, Hofstede TM, Chambers MS, Liu J, Hanasono MM. Osseointegrated implant-based dental rehabilitation in head and neck reconstruction patients. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E321-7.
20. Sammartino G, Marenzi G, Cioffi I, Teté S, Mortellaro C. Implant therapy in irradiated patients. *J Craniofac Surg*. 2011 Mar;22(2):443-5.
21. Wu Y, Huang W, Zhang Z, Zhang Z, Zou D. Long-term success of dental implant-supported dentures in postirradiated patients treated for neoplasms of the maxillofacial skeleton: a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2016 Dec;20(9):2457-2465.
22. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Mar;38(3):448-81.
23. Cotic J, Jamsek J, Kuhar M, Ihan Hren N, Kansky A, Özcan M, Jevnikar P. Implant-prosthetic rehabilitation after radiation treatment in head and neck cancer patients: a case-series report of outcome. *Radiol Oncol*. 2016 Feb 7;51(1):94-100.
24. Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Díaz E, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. *J Clin Exp Dent*. 2018 Jun 1;10(6):e603-e609.
25. Korfage A, Schoen PJ, Raghoobar GM, Roodenburg JL, Vissink A, Reintsema H. Benefits of dental implants installed during ablative tumour surgery in oral cancer patients: a prospective 5-year clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(9):971-9.
26. Doll C, Nack C, Raguse JD, Stricker A, Duttenhoefer F, Nelson K, Nahles S. Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years. *Clin Oral Investig*. 2015 Jul;19(6):1347-52.
27. Hessling SA, Wehrhan F, Schmitt CM, Weber M, Schlittenbauer T, Scheer M. Implant-based rehabilitation in oncology patients can be performed with high long-term success. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 May;73(5):889-96.
28. Pompa G, Saccucci M, Di Carlo G, Brauner E, Valentini V, Di Carlo S, Gentile T, Guarino G, Polimeni A. Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study. *BMC Oral Health*. 2015 Jan 20;15:5.
29. Gander T, Studer S, Studer G, Grätz KW, Bredell M. Medium-term outcome of Astra Tech implants in head and neck oncology patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Nov;43(11):1381-5.
30. Nack C, Raguse JD, Stricker A, Nelson K, Nahles S. Rehabilitation of irradiated patients with chemically modified and conventional SLA implants: five-year follow-up. *J Oral Rehabil*. 2015 Jan;42(1):57-64.
31. Mancha de la Plata M, Gías LN, Díez PM, Muñoz-Guerra M, González-García R, Lee GY, Castrejón-Castrejón S, Rodríguez-Campo FJ. Osseointegrated implant rehabilitation of irradiated oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 May;70(5):1052-63.
32. Linsen SS, Martini M, Stark H. Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Apr;14(2):250-8.
33. Klein MO, Grötz KA, Walter C, Wegener J, Wagner W, Al-Nawas B. Functional rehabilitation of mandibular continuity defects using autologous bone and dental implants - prognostic value of bone origin, radiation therapy and implant dimensions. *Eur Surg Res*. 2009;43(3):269-75.

ANEXO 2.4 BIBLIOGRAFIA DEL GLO-SARIO

- o Guillermo Machuca Portillo y Pedro Bullón Fernández. Tratamiento Odontológico en Pacientes Especiales. 3ª Edición. Ed Laboratorio Normon. Madrid, 2013. ISBN: 978-84-695-8423-1.
- o José V. Bagán Sebastián. Medicina y Patología Bucal. Ed. Medicina Oral. Valencia, 2021. ISBN: 978-84-09-33709-5.
- o Warnakulasuriya, Saman, Greenspan, John S. (Eds.) Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management. Ed Springer. Nueva York, 2020. ISBN: 978-3-030-32316-5.

TABLAS DE EVIDENCIAS

En este anexo se transcriben las tablas en las que los autores han ido analizando cada una de las evidencias que se han utilizado para poder dar respuesta a las preguntas clínicas. Como se indicó en el capítulo de la metodología en función del tipo de documento analizado, se ha utilizado uno u otro tipo de plantillas de verificación: SIGN, OSTEBEBA, AGREE, etc.

PREGUNTA 1.- ¿EL TABAQUISMO Y EL ABUSO DE ALCOHOL ESTÁ RELACIONADO CON UNA MAYOR TASA DE COMPLICACIONES ORALES EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿EXISTE ALGÚN LÍMITE EN RELACIÓN A ESE EFECTO?

AUTOR Y AÑO	TÍTULO	REVISTA	TIPO ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE	GR
Fonseca A.L.A., Prosdócimi F., Bianco B. y cols. 2019	Involvement of repair genes in oral cancer: A systematic review	Cell biochemistry and function	Revisión sistemática de la literatura	Búsqueda de relación entre la expresión de los genes hMSH2 y hMSH6, la reparación celular y la formación de SCC en la cavidad oral y región orofaríngea.	8 artículos de entre 2001 y 2016 publicados en inglés, donde se incluyen estudios de casos y controles prospectivos; estudios comparativos y prospectivos; y un estudio exploratorio y comparativo.	Se confirma el tabaquismo y el alcohol como principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Se verifica la participación de proteínas reparadoras como hMSH2 y hMSH6 en pacientes con cáncer oral y lesiones premalignas. Mayor frecuencia de polimorfismos en lesiones de células escamosas en pacientes fumadores que en pacientes sanos.	Expresión de hMSH2 y hMSH6 como biomarcadores para conocer y mejorar el diagnóstico, pronóstico, determinación de estadíos y orientación de seguimiento clínico en pacientes con cáncer oral y orofaríngeo.	2++	C

PREGUNTA 1. cont.

F. Mello, G. Melo, J. Pasetto y cols. 2019	The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and metaanalysis	Clinical Oral Investigations	Revisión sistemática y metaanálisis	Resumir y evaluar de forma crítica la asociación entre el consumo sinérgico de alcohol y tabaco en la aparición del COCE.	31 estudios de casos y controles y dos de cohortes para el análisis de la revisión sistemática. 15 estudios de casos y controles para el metaanálisis.	El consumo exclusivo de alcohol y cerveza no se asociaron significativamente con la aparición de COCE. El consumo de tabaco junto con alcohol y el consumo únicamente de tabaco (con y sin humo) se asociaron con mayores probabilidades de desarrollar COCE.	Mayores probabilidades de desarrollar COCE de mayor a menor: consumo sinérgico de tabaco fumado y alcohol, tabaco sin humo y alcohol, tabaco fumado, tabaco sin humo y finalmente, alcohol.	1+	B
S.Asthana, S. Labani, U. Kailash y cols. 2019	Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: A Systematic Global Review and Meta-Analysis	Nicotine & Tobacco Research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco	Revisión sistemática y Metaanálisis	Conocer la evidencia a nivel mundial y evaluar el riesgo de cáncer oral por uso de tabaco sin humo entre individuos que lo han consumido alguna vez frente a nunca.	37 estudios de cuatro de las regiones de la OMS. La región de África y Pacífico Occidental fueron excluidas por falta de datos (32 estudios de casos y controles y 5 cohortes desde 1960 hasta marzo de 2016).	Mayor riesgo de cáncer oral en masticadores. Riesgo significativamente mayor en mujeres que en hombres (aún no explicado)	El riesgo de cáncer oral debido al uso de tabaco masticado varía en función del tipo de tabaco y de la zona geográfica en cuestión.	1+	B
G. Scott, C. Best, K. Fung y cols. 2019	Impact of marginalization on tobacco use in individuals diagnosed with head and neck Cancer	Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery	Estudio transversal	1.- Evaluar la prevalencia del abandono del hábito de fumar en aquellos con un diagnóstico previo de cáncer de cabeza y cuello 2.- Analizar los	113 participantes (28 fumadores actuales y 85 exfumadores) con un seguimiento entre 2013 y 2017.	Los participantes del estudio que continúan fumando después de su diagnóstico de cáncer tienden a vivir en comunidades más marginadas.	A pesar de que todos los participantes tienen el mismo acceso a centros regionales de cáncer, oncólogos, centros educativos... siguen existiendo	2+	C

PREGUNTA 1. cont.

				<p>determinantes del tabaquismo junto con medidas de nivel socioeconómico basadas en áreas.</p>	<p>83 pacientes con recurrencia de carcinoma oral de células escamosas del Hospital Queen Eliza-beth de Birmingham entre 2006 y 2016</p> <p>33 pacientes nunca habían fumado.</p> <p>29 pacientes son fumadores actuales.</p> <p>42 pacientes eran bebedores moderados de alcohol.</p> <p>11 pacientes bebedores más de 30 unidades por semana y fumadores.</p>	<p>Al final del seguimiento 72 pacientes habían fallecido con una mediana de supervivencia de 4,1 años y una supervivencia a los 5 años del 12,1%.</p> <p>El tabaquismo no tuvo un impacto significativo sobre la supervivencia ($p=0.937$), sin embargo, el alcohol si, cuyo consumo moderado se asoció con una reducción significativa del riesgo de muerte.</p>	<p>La extensión de la enfermedad primaria, la extensión de la enfermedad recurrente y los márgenes positivos en la resección primaria son todos indicadores de mal pronóstico, mientras que los pacientes con antecedentes de consumo moderado de alcohol pueden tener un mejor pronóstico que aquellos que beben mucho o se abstienen por completo, al entenderse que éstos últimos presentan un oncofenotipo más agresivo.</p>	<p>diferencias en los comportamientos del tabaquismo según área y estado socioeconómico.</p>	<p>2++</p> <p>B</p>
<p>D.Borsetto, J. Higginson, A. Aslam y cols. 2019</p> <p>Factors affecting prognosis in locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma</p> <p>Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology</p> <p>Estudio de cohorte retrospectivo</p>									

PREGUNTA 1. cont.

<p>E.Shingler, L. Robles, R. Perry y cols. 2018</p>	<p>Systematic review evaluating randomized controlled trials of smoking and alcohol cessation interventions in people with head and neck cancer and oral dysplasia</p>	<p>Head and Neck</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Conocer la efectividad de las intervenciones/terapias para el abandono del tabaco y el alcohol en los resultados relacionados con la enfermedad, la calidad de vida y el abandono del hábito de fumar y el alcohol en adultos con cáncer de cabeza y cuello o displasia epitelial oral.</p>	<p>3 ensayos controlados aleatorizados sobre un total de 384 pacientes.</p>	<p>Solo la terapia cognitivo-conductual junto con el reemplazo de nicotina y/o bupropion funcionó como terapia para dejar el tabaco y el alcohol. Existen pocos ensayos acerca del abandono de hábitos como el tabaco y el alcohol en pacientes con cáncer.</p>	<p>La escasez de datos implica que no es posible establecer conclusiones sobre la efectividad de las terapias para el abandono del tabaco y el alcohol, ni los efectos que tienen estas intervenciones frente a la supervivencia o progresión de la enfermedad.</p>	<p>1++ B</p>
<p>R.Abrahaod.Anant-haraman, V. Gaborea y cols. 2018</p>	<p>The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The ARCAGE study</p>	<p>International Journal of Cancer</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>Investigar los principales predictores de supervivencia después de un cancer de laringe, hipofaringe y cavidad oral.</p>	<p>604 casos de cáncer de laringe, 146 de hipofaringe y 460 de la cavidad oral. El 91% de los pacientes habían fumado alguna vez y el 93% habían bebido alguna vez.</p>	<p>586 pacientes murieron durante el seguimiento. La supervivencia a cinco años fue del 65% en cáncer de laringe, 35% de hipofaringe y 55% de cavidad oral. Para todos los sitios anatómicos se observaron pruebas sólidas de asociación entre peor supervivencia y fumadores o fumadores actuales.</p>	<p>La supervivencia no se asocia con sexo, consumo de alcohol, educación, salud bucal, expresión de p16, infección por VPH o índice de masa corporal. Se encuentra un aumento de la mortalidad en pacientes mayores de 70 años, fumadores actuales y con enfermedad avanzada.</p>	<p>2++ B</p>

PREGUNTA 1. cont.

<p>EF. de Morais, RP. Mafra, AKG. Gonzaga y cols. 2017</p>	<p>Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review</p>	<p>Journal of Oral Maxillofacial Surgery</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Identificar factores clínicos y patológicos relacionados con el pronóstico del carcinoma oral de células escamosas en pacientes jóvenes.</p>	<p>11 artículos sobre estudios de cohortes retrospectivos entre 2004 y abril de 2014. Tamaño muestral total de pacientes: 2317.</p>	<p>El tabaco y el consumo de alcohol fueron factores de riesgo evaluados en los estudios. Algunos de ellos comparan la incidencia de tabaquismo entre pacientes jóvenes y grupos control (mayores de 45) y observan una mayor incidencia de fumadores y consumo de alcohol en el grupo control. El consumo de alcohol por si solo muestra una asociación débil con el COCE.</p>	<p>2++ B</p>
<p>Padma R, Kalaivani A, Paulraj S, Sundaresan S. 2017</p>	<p>Buccal mucosa carcinoma: A comparative relative risk analysis between tobacco and non tobacco users</p>	<p>Journal of Clinical and Diagnostic Research</p>	<p>Estudio comparativo prospectivo</p>	<p>Conocer el riesgo relativo de carcinoma bucal en fumadores y no fumadores</p>	<p>117 pacientes diagnosticados con carcinoma de la mucosa bucal. 87 consumidores de tabaco y 30 no fumadores, entre 2013 y 2016.</p>	<p>Los consumidores de tabaco tienen 2,026 (95CI, 0.905-4.996) veces de riesgo de desarrollar una enfermedad que los no fumadores. El tabaco presenta un factor de riesgo independiente y agresividad en la patogenia del cáncer oral.</p>	<p>2+ C</p>

PREGUNTA 1. cont.

Choi SH, Stolmel M. 2017	Impact of Age at Smoking Initiation on Smoking-Related Morbidity and All-Cause Mortality	American Journal of Preventive Medicine	Estudio transversal	Examinar el impacto de la iniciación temprana al tabaquismo en el desarrollo de la morbilidad y mortalidad relacionada con el tabaquismo	Encuesta nacional de entrevistas de salud (NHIS) entre 1997-2005 42.336 fumadores actuales y 47.942 exfumadores adultos mayores o igual a 30 años.	Los fumadores actuales que comenzaron a fumar antes de los 13 años experimentaron más de dos veces más probabilidades de cáncer que aquellos que comenzaron después de los 20 años; para los exfumadores, estas probabilidades eran un 44% más bajas.	El inicio temprano del tabaquismo entre los jóvenes parece elevar aún más los riesgos de morbilidad relacionada con el tabaquismo y mortalidad por todas las causas. Se deben implementar programas integrales de control del tabaco para prevenir la iniciación a fumar y promover el abandono del hábito de fumar entre los jóvenes.	2++	B?
van Monsjou HS, Schaapveld M, Hamming-Vriete O, de Boer JP, van den Broek SM, Witter DJ. 2016 y cols. 2016	Cause-specific excess mortality in patients treated for cancer of the oral cavity and oropharynx: A population-based study.	Oral Oncology	Estudio de cohorte	Evaluar la mortalidad por causas específicas en una gran cohorte poblacional en pacientes tratados por carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y orofaringe en los Países Bajos entre 1989 y 2006	14393 pacientes de los cuales 8488 tenía carcinoma oral y 5905 de orofaringe, diagnosticados y tratados entre 1989 y 2006.	La mortalidad acumulada por cáncer oral a los 3 años del diagnóstico del cáncer primario fue del 28,8% y para el cáncer de orofaringe el 40,6%. Exceso significativo de mortalidad por cánceres secundarios, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y gastrointestinales relacionados con la ingesta excesiva de alcohol y tabaco.	Exceso significativo de mortalidad por cánceres secundarios, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y gastrointestinales relacionados con la ingesta excesiva de alcohol y tabaco.	2++	B

PREGUNTA 1. cont.

	<p>Revisiting the association between alcohol drinking and oral cancer in nonsmoking and betel quid non-chewing individuals</p>	<p>Cancer Epidemiology</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>Conocer la asociación independiente que existe entre el consumo de alcohol y el cáncer oral.</p>	<p>16 estudios primarios de casos y controles que discriminaban a los bebedores no fumadores/no masticadores de bequel de los bebedores multitejados, en los últimos 25 años.</p>	<p>Parece no existir un riesgo único subyacente de cáncer oral relacionado con el consumo de alcohol. De hecho, las estimaciones sin corregir y corregidas sugirieron consistentemente una asociación inversa entre beber y el riesgo de desarrollar cáncer oral.</p>	<p>El aumento de riesgo de padecer cáncer oral por el consumo de alcohol y tabaco ya se informó hace más de 40 años y también por este estudio. No obstante, el 55% de los casos resultaron atribuibles al consumo concomitante y no solo a beber o fumar.</p>	<p>1- B</p>	
<p>S. Petti, M. Mohd, C. Scully y cols. 2012</p>	<p>215 pacientes con cáncer oral fallecieron de enfermedades respiratorias frente a 145 pacientes con cáncer de orofaringe.</p> <p>Se destacan también 73 muertes por accidentes y suicidios.</p>			<p>La exposición previa al tabaco o</p>	<p>La mayoría de los pacientes diagnosticados con COCE no</p>	<p>La mayoría de los pacientes diagnosticados con COCE no</p>	<p>2+</p>	<p>C</p>	
<p>B. Adeyemi A. Olusanya, J. Lawoyin y cols. 2011</p>	<p>Oral squamous cell carcinoma,</p>	<p>Journal of the National Medical Association</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>Evaluar si el riesgo de desarrollar carcinoma intraoral de</p>	<p>69 pacientes diagnosticados</p>	<p>La exposición previa al tabaco o</p>	<p>La mayoría de los pacientes diagnosticados con COCE no</p>	<p>2+</p>	<p>C</p>

PREGUNTA 1. cont.

	<p>socioeconomic status and history of exposure to alcohol and tobacco</p>			<p>células escamosas en lbadan estaba asociado con el consumo de alcohol, tabaco y/o nivel socio-económico.</p>	<p>de COCE, entre 1990 y 2008. Para cada caso se seleccionó un control de la misma edad y sexo que no presentaba ninguna lesión neoplásica.</p>	<p>bien, tabaco + alcohol se asoció con un mayor riesgo relativo (2,7 y 1,6 respectivamente) de desarrollar COCE.</p> <p>La asociación más fuerte es en aquellos expuestos al tabaco. Mientras que el riesgo de los pacientes que consumen alcohol no es significativo.</p> <p>El 74% de los pacientes del estudio diagnosticados con COCE no tenían antecedentes de exposición a estos agentes.</p>	<p>tenían hábitos de fumar ni beber alcohol. Esto podría explicar la baja prevalencia de COCE en países en vías de desarrollo.</p> <p>Hacen falta más estudios para conocer otros posibles factores de riesgo.</p> <p>Existen limitaciones en este estudio del cuestionario sobre los hábitos.</p>	
<p>W. Liu, Z. Bao, L. Shi y cols. 2011</p>	<p>Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: Clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases</p>	<p>Histopathology</p>	<p>Estudio de cohorte retrospectivo</p>	<p>1- Estudiar la utilidad de un nuevo Sistema binario propuesto por la OMS para la clasificación de displasia</p> <p>2- Identificar factores de riesgos</p>	<p>138 pacientes con displasia oral confirmada histológicamente desde 1978 a 2008 (115 pacientes con leucoplasia displásica y 23 pacientes con lipláscico)</p>	<p>37 pacientes desarrollaron cáncer oral con un tiempo medio de transformación maligna de 4,6 años (17 eran displasias de bajo grado y 20 de alto grado)</p> <p>4 pacientes desarrollaron cáncer en un</p>	<p>Las lesiones displásicas de alto grado se asocian a un aumento del riesgo de transformación maligna 2,78 veces en comparación con las de bajo grado.</p> <p>Se necesitan más estudios para conocer el papel</p>	<p>2+ C</p>

PREGUNTA 1. cont.

					significati- vos para la transfor- mación maligna a largo plazo		segundo sitio de displasia. Según el análisis de regresión de Cox, ni el tabaco ni el alcohol, entre otros, tuvieron relación significativamente estadística con el desarrollo de cáncer.	del tabaco y el alcohol en el desarrollo de cáncer en lesiones potencialmente malignas.	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

PREGUNTA 2.- EN EL PERIODO PREOPERATORIO, ¿CUÁNDO ES EL MEJOR MOMENTO PARA REALIZAR EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO?

Autores Revista	Título	País	Tipo de estudio	Población	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen resultados	Problemas específicos del estudio	N E	GR
Strohl MP y cols. J Oral Maxillofac Surg. 2019 Nov;77(11):2215- 2220.	Can Early Dental Extractions Reduce Delays in Postoperative Radia-tion for Patients With Advanced Oral Cavity Carcinoma?	UC SF	Cohorte retrospectivo	-34 pacientes -COCE avanzado -Cirugía + RT	Comparar el efecto de las exodoncias tempranas o tardías sobre la demora en el inicio de la RT	Tiempo transcurrido entre las exodoncias y el inicio de la RT. (Demora: >6 semanas)	Significativamente mayor demora en exodoncias tardías	No recoge variables individuales ni administrativas de cada hospital que pueden influir en la demora	2+	C
Huang YF y cols. Clin Oral Investig. 2020 Jan;24(1):455- 463	The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study.	Medical Hospital. INS Taiwan Cubre al 99% población Taiwan	Cohorte retrospectivo	-7.394 -cáncer oral -RT/QT durante el primer año tras diagnóstico	Analizar asociación entre el momento de realización del tratamiento dental y la aparición de ORN	-Aparición de ORN -Variables: TTO. DENTAL 1. restauración caries 2- Endodoncia 3. Tto periodontal: tartrectomía, R/AR 4. Exodoncia convencional 5. Cirugía oral	ORN: 198 pacientes (2,68%) La cronología del tratamiento odontológico tuvo un impacto significativo en el riesgo de ORN. La prevalencia de ORN fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento dental.	No describe la extensión ni estadio del tumor. No define las dosis de irradiación. No registra el estado periodontal previo. No registra la indicación de cada tratamiento.	2++	B

PREGUNTA 2 cont.

Wang TH y cols. Head Neck. 2017 Jul;39(7):1313-1321	Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study	Taipei Taiwan Hospital G. Veteranos	Cohorte retrospectivo	-23.732 pacientes cáncer cabeza y cuello, la mayoría oral. -1995-2011 -QT, RT, cirugía -Excluyen RT paliativa (<50Gy)	Investigar la incidencia de ORN y su relación con las exodoncias en pacientes irradiados por Cáncer cabeza y cuello	<p>CRONOLOGIA</p> <p>1. Dentro de las 2 semanas preRT</p> <p>2. 2ss -1 mes preRT</p> <p>3. 1-3 meses preRT</p> <p>4. Durante RT</p> <p>5. 1mes postRT</p> <p>6. 1 - 3 meses postRT</p> <p>7. 3 - 6 meses postRT</p> <p>-Aparición de ORN.</p> <p>-Variables:</p> <p>TTO. DENTAL</p> <p>1. exodoncia</p> <p>2. Tratamiento periodontal</p> <p>3. Endodoncia</p> <p>CRONOLOGIA</p> <p>1. 1 año postRT</p> <p>2. 1 a 2 años postRT</p> <p>3. 2 a 3 años postRT</p> <p>4. 3 a 4 años postRT</p> <p>5. 4 a 5 años postRT</p> <p>6. >5 años postRT</p>	ORN 7% en casos de cáncer oral. Las exodoncias postRT aumentan el riesgo de ORN (p<0,05) y este se incrementa con el tiempo, alcanzando el pico a los 4 años postRT.	No elimina factores de confusión (tabaco, alcohol, mascado betel, estadio del tumor). No recoge la dosis de radiación. No aporta datos sobre higiene oral y estado bucal previo a la RT.	2+ +	B
Chang CT y cols. 2017 J Dent Res. 2017 May;96(5):531-538.	Dental Prophylaxis and Osteoradionecrosis: A Population-Based Study	Taiwan Medical Hospital. INS Taiwan Cubre al 99% población Taiwan	Cohorte retrospectivo	18.231pacientes con CCC (oral, nasofaríngeo y otros) diagnosticado entre2000-2005, sometidos a RT durante el primer año postdiagnostico. Seguimiento hasta 2011	Investigar la asociación de diferentes modalidades de profilaxis dental y la ORN. Determinar el riesgo de ORN según la cronología de aplicación del tratamiento	<p>-Incidencia de ORN bajo diferentes modalidades-des de profilaxis preRT, realizadas en diferentes tiempos</p> <p>-Diferentes localizaciones del COCE.</p> <p>TTO. DENTAL</p> <p>1. tartrectomía,</p> <p>2. enjuague CHX</p> <p>3. aplicación de gel de flúor</p> <p>4. cirugía oral mayor</p> <p>5. extracción</p> <p>6. curetaje subgingival</p>	ORN 941 casos (5,1%) Los tratamientos que más se asociaron con la ORN fueron la cirugía, las exodoncias, los enjuagues con CHX y la tartrectomía.	No recoge datos del estado bucal y periodontal antes del inicio del tratamiento.	2+	B

PREGUNTA 2 cont.

Beech y cols. Head Neck. 2017 Jan;39(1):128-132.	Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis	Hoapital terciario Queensland Australia	Observacional retrospectivo	190 pacientes con cáncer oro-faríngeo sometidos a RT entre 2005-2011. Fin seguimiento dic 2014	Examinar el impacto de las exodoncias sobre la aparición de la ORN	-Localización, cronología y número de exodoncias. -Dosis y localizaciones de la RT. -Higiene dental pre y postRT. -ORN.	El riesgo de ORN es mucho mas elevado para los pacientes sometidos a exodoncias independientemente del momento de su realización pre o postRT.	No especifica la indicación ni la cronología de las exodoncias preRT y postRT. No elimina factores de confusión. No hay grupo control sin ORN	3	D
Beech NM y cols. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Dec;122(6):672-679.	Preradiotherapy dental extractions and health-related quality of life	Hoapital terciario Queensland Australia	Observacional retrospectivo	190 pacientes con cáncer oro-faríngeo sometidos a RT entre 2005-2011. Fin seguimiento dic 2014	Analizar el efecto de las exodoncias sobre la calidad de vida de pacientes sometidos a RT por carcinoma oro-faríngeo.	Escalas de valoración de la calidad de vida: 1. Oral Health Impact Profile 14 (OHIP-14) 2. Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck (FACT-H&N)	ORN: 15,3% 75,9% en localizaciones con exodoncias preRT. 13,8% en localizaciones con exodoncias postRT. Realizar >8 exodoncias impacta negativamente en la calidad de vida	No recoge la cronología de las exodoncias preoperativas. No elimina factores de confusión. NO registra la calidad de vida basal. No hay grupo control sin ORN.	3	D
Wanifuchi y cols. Oral Maxillofac Surg. 2016 Dec;20(4):337-342	Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction	Kobe - Japon	Serie de casos	33 pacientes con cáncer de cabeza y cuello y ORN grado 2 (2011-2014)	Revisar retrospectivamente la causa de la ORN, con un enfoque en la relación entre las exodoncias y el desarrollo de ORN	1. Relación entre exodoncias y ORN 2. Intervalo de tiempo entre la RT y la exodoncia	-33% de ORN en exodoncias realizadas preRT, durante la RT y postRT. -21% ORN en la misma localización que la exodoncia. -No influencia del	-Muestra pequeña. -RT convencional, no RTIM. -No incluye comorbilidades.	3	D

Eliyas S y cols. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD008857	Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications	Cochrane	Review	Ensayos clínicos randomizados	Comparar las complicaciones de realizar exodoncias preRT con no realizarlas	Incidencia de ORN y su relación con la exodoncia	No existen estudios de estas características	Los ensayos clínicos aleatorizados no son los diseños más idóneos para analizar complicaciones	1++	-
Batstone MD y cols. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 Jan;41(1):2-4.	Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; 41: 2-4.	Australia	Ensayo clínico randomizado a doble ciego. 5 años de seguimiento	22 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que requieren RT y son sometidos a exodoncia profiláctica de molares mandibulares sanos	Determinar si el PRP podría ayudar a prevenir la ORN	-Aparición de ORN. -Influencia de la aplicación de PRP en el desarrollo de ORN. -Tiempo transcurrido desde la exodoncia hasta el inicio de la RT.	ORN 14% (3pacientes). No diferencias en cuanto a la aplicación o no de PRP. No asociación entre el tiempo transcurrido desde la exodoncia al inicio de la RT y la ORN.	Exodoncia de molares sanos sin patología	1+	B
Studer G y cols. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2011;121(3):216-29.	Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT)	Zurich	Cohorte retrospectiva	304 pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a RTIM separados en 2 grupos: 1. Tratamiento dental convencional (TDC) 2. Tratamiento dental adaptado al riesgo (TDAR)	Valorar la eficacia de la aplicación del TDAR en cuanto a la reducción del riesgo de ORN.	Comparar la incidencia de ORN, el número de exodoncias realizadas y la demora en el inicio de la RTIM en ambos grupos.	ORN 1,6%. Incidencia similar en ambos grupos. Menor número de exodoncias y menor demora en el inicio de la RT en los pacientes a los que se les aplicó el TDAR.	Periodo de seguimiento mas corto en el grupo TDAR.	2++	B

PREGUNTA 3. ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE MUCOSITIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

Autores	Referencia	País	Tipo de estudio	Nº pacientes	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen resultados	Problemas específicos del estudio	Valoración calidad artículo (inter- na)	Valoración global	Grado recomendación
Logan y cols. 2020	Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, Stringer AM, Joy JK, Soga Y, Ranna V, Vaaddi A, Raber-Durlacher JE, Lalla RV, Cheng KKF, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2020; 28: 2485-2489.	Internacional	Revisión sistemática	Se incluyen 15 nuevos estudios, de los que 4 son en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. 3 en pacientes con RT y 1 RT+QT	Actualizar las guías de práctica clínica para el uso de factores de crecimiento y citoquinas para la prevención y/o tratamiento de la mucositis oral	Incidencia de mucositis. Estos resultados dieron lugar a recomendaciones de 3 tipos: Recomendación de uso, sugerencia o evidencia que posibilite su justificación	Palifermina intravenosa: Se incluyen 3 ECA, no posible recomendar su uso. Inyección subcutánea G-CSF: Se incluyen 2 ECA, sin mostrar beneficio. No se justifica su recomendación	Es un trabajo en el que no se centran en cáncer oral. En el grupo de cáncer de cabeza y cuello se incluyen pacientes con cáncer en orofaringe, nasofaringe, etc...	++	1++	A
Ariyawardana y cols, 2019	Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, Tilly V, Al-Azri AR, Galiti D, Chiang K, Vaaddi A, Ranna V, Nicolatou-Galiti O, Lalla RV, Bossi P, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO).	Internacional	Revisión sistemática y guía de práctica clínica	11 ensayos clínicos controlados	Elaborar una guía de práctica clínica sobre el uso de los agentes antiinflamatorios en la prevención y tratamiento de la mucositis oral.	Incidencia y severidad de mucositis oral	Se recomienda el uso de enjuagues de bencidamina en la prevención de mucositis oral en pacientes con CCyC que reciben RT. (nivel evidencia I). Se sugiere el uso de enjuague bucal de bencidamina para la prevención de la mucositis oral en pacientes con	No se indican pacientes con cáncer oral, solo CCyC	++	1++	A

PREGUNTA 3. cont.

Yarom y cols, 2019	Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019; 27: 3985-3995.	Inter-nacional	Revisión sistemática y guía de práctica clínica	29 estudios incluidos	Elaborar una guía de práctica clínica sobre el uso de agentes naturales (vitaminas minerales y suplementos nutricionales) en la prevención y tratamiento de la mucositis oral.	Incidencia y severidad de mucositis	cáncer de cabeza y cuello que reciben RT y QT (nivel de evidencia II)	Es un trabajo en el que no se centran en cáncer oral. En el grupo de cáncer de cabeza y cuello se incluyen pacientes con cáncer en orofaringe, nasofaringe, etc...	++	1++	A
-----------------------	---	----------------	---	-----------------------	--	-------------------------------------	---	--	----	-----	---

PREGUNTA 3. cont.

Yarom y cols, 2020	Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kandwal A, Majorana A, Ottaviani G, Pentenero M, Nasr NM, Rouleau T, Lucas AS, Treister NS, Zur E, Ranna V, Vaddi A, Barasch A, Lalla RV, Cheng KKF, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. Support Care Cancer. 2020; 28: 2457-2472.	Inter-nacional	Revisión sistemática y guía de práctica clínica	49 estudios	Elaborar una guía de práctica clínica sobre el uso de agentes naturales en la prevención y tratamiento de la mucositis oral.	Incidencia y severidad de mucositis	Miel tópica: 4 ECA CCyC RT o RT/QT. 2 trabajos resultados positivos, otros 2 no diferencias (Miel manuka) Tópico/Sistémico: 6 estudios, sugieren su uso, pero no protocolo estandarizado.	Es un trabajo en el que no se centran en cáncer oral. En el grupo de cabeza y cuello se incluyen pacientes con cáncer en orofaringe, nasofaringe, etc...	1	++	A
Zadik y cols, 2019	Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensedoun RJ, Gueiros LA, Majorana A, Nair RG, Ranna V, Tissing WJE, Vaddi A, Lubart R, Migliorati CA, Lalla RV, Cheng KKF, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology	Inter-nacional	Revisión sistemática y guía de práctica clínica	23 estudios	Elaborar una guía de práctica clínica sobre el uso de la biofotomodulación (terapia laser de baja frecuencia) para la prevención y tratamiento de la mucositis oral.	Incidencia y severidad de mucositis oral	CCyC sometidos a RT. Nivel de evidencia I, se recomiendan protocolo preventivo de MO. CCyC sometidos a RT/QT, nivel de evidencia I, se recomiendan 2 protocolos.	En el grupo de CCyC, n todos los pacientes tienen cáncer oral	1	++	1++

PREGUNTA 3. cont.

	(MASC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019; 27: 3969-3983.	Internacional	Revisión sistemática y guía de práctica clínica	17 nuevos trabajos incluidos desde última revisión del grupo de trabajo (McGuire y cols, 2013) 8 ECA, 7 estudios comparativos y 2 estudios no comparativos	Actualizar las guías de práctica clínica para el uso del cuidado bucal básico para la prevención y/o tratamiento de la mucositis oral	Incidencia, severidad dolor asociado a mucositis oral	Cuidados orales profesionales: Aunque no hay evidencia que sustente este tratamiento como preventivo de mucositis oral. Como opinión de expertos, se sugiere que es deseable para reducir el riesgo de infecciones locales y sistémicas de origen odontogénico. Protocolo de cuidados orales (que incluye medidas de higiene, cepillo, seda dental, etc...) : en pacientes con CCyC y RT, se recomienda su implementación para la prevención de mucositis (nivel de evidencia III)	No en todas las intervenciones se separa el CCyC de otros tipos de cáncer	++	1	A
Hong y cols, 2019	Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, Fall-Dickson JM, Johansen J, Ameringer S, Kataoka T, Weikel D, Eilers J, Ramna V, Vaddi A, Lalla RV, Bossi P, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019; 27: 3949-3967.	Internacional	Revisión sistemática y guía de práctica clínica	17 nuevos trabajos incluidos desde última revisión del grupo de trabajo (McGuire y cols, 2013) 8 ECA, 7 estudios comparativos y 2 estudios no comparativos	Actualizar las guías de práctica clínica para el uso del cuidado bucal básico para la prevención y/o tratamiento de la mucositis oral	Incidencia, severidad dolor asociado a mucositis oral	Cuidados orales profesionales: Aunque no hay evidencia que sustente este tratamiento como preventivo de mucositis oral. Como opinión de expertos, se sugiere que es deseable para reducir el riesgo de infecciones locales y sistémicas de origen odontogénico. Protocolo de cuidados orales (que incluye medidas de higiene, cepillo, seda dental, etc...) : en pacientes con CCyC y RT, se recomienda su implementación para la prevención de mucositis (nivel de evidencia III)	No en todas las intervenciones se separa el CCyC de otros tipos de cáncer	++	1	A

PREGUNTA 3. cont.

Machon y cols, 2012	Machon C, Thezenas S, Dupuy AM, Assenat E, Michen F, Mas E, Senesse P, Cristol JP. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients. Support Care Cancer. 2012; 20: 3129-35.	Francia	Estudio prospectivo piloto fase II	46 pacientes con cáncer de cabeza y cuello estadios III y IV. Solo el 10% de los pacientes presentan el tumor en cavidad oral. Incluidos en el estudio final 31.	Valorar la eficacia del suplemento nutricional (Oralimpact) en valores analíticos inflamatorios y en la reducción de toxicidad aguda por QT y RT, medida por escala CTC-NCI.	Niveles serológicos inflamatorios (CRO y IL-6), angiogénicos (VEGF) y pro estrés oxidativo (creatinina), así como incidencia de mucositis	Incidencia de MO en los grupos (gluta-mina vs con-trol), también se evaluó la gravedad, según escala	Incidencia de MO: 5 ECA incluidos (279pacientes), incidencia a 6 semanas. (RR, 0.98;95% CIs 0.94 - 1.02; P = 0.39; I2 = 0%);	En algunos de los estudios incluidos, no se comienza antes del tratamiento oncológico,	++	1++	A	D
Shuai y cols, 2020	Shuai T, Tian X, Xu LL, Chen WQ, Pi YP, Zhang L, Wan QQ, Li XE. Oral Glutamine May Have No Clinical Benefits to Prevent Radiation-Induced Oral Mucositis in Adult Patients With Head and Neck Cancer:	China	Revisión sistémica y meta-análisis	6 ensayos clínicos controlados fueron incluidos. Total 441 pacientes	Investigar si la glutamina oral es eficaz para prevenir y tratar la mucositis oral en pacientes con CCyC que reciben RT o RT_QT	Incidencia de MO en los grupos (gluta-mina vs con-trol), también se evaluó la gravedad, según escala	Incidencia de MO: 5 ECA incluidos (279pacientes), incidencia a 6 semanas. (RR, 0.98;95% CIs 0.94 - 1.02; P = 0.39; I2 = 0%);	En algunos de los estudios incluidos, no se comienza antes del tratamiento oncológico,	++	1++	A	D	

PREGUNTA 3. cont.

Tian y cols, 2020	A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Nutr. 2020; 7: 49.	China, Australia y España	Revisión sistemática y meta-análisis	Ensayos clínicos aleatorizados 7 trabajos. 412 pacientes	Determinar el papel de la miel en la prevención de la mucositis inducida por RT, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello	Incidencia de mucositis y su severidad, pérdida de peso, cese de tratamiento por mucositis y efectos adversos por mucositis	OMS y CTCAE. También momento de aparición de la mucositis, así como necesidad de toma de opioides y dolor asociado. Se valoraron los efectos adversos descritos con el uso de glutamina.	Tampoco es efectivo en la reducción de desarrollo de mucositis moderadas o severas (Moderate-to-severe OM: RR = 0.81, 95% CI = 0.59–1.12; Severe OM: RR = 0.45, 95% CI = 0.13–1.52). Los resultados indican de que se podría reducir el uso de opioides (RR = 0.84, 95% CI = 0.71–0.99). Resultados contradictorios en relación al retraso del inicio de la mucositis.	sino de manera simultánea, estos casos, no responden a nuestra pregunta clínica.	++	1++	A
-------------------	---	---------------------------	--------------------------------------	--	---	---	--	--	--	----	-----	---

PREGUNTA 3. cont.

Aghamohammadi y cols. 2018	Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, Ghasemi A, Azadbakht M, Asgharpour A, Hosseinimehr SJ. The effectiveness of Zataria extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. Clin Oral Invest. 2018; 22: 2263-2272.	Iran	Ensayo clínico aleatorizado	63 pacientes que iban a ser sometidos RT duración 7 semanas. Analizados finalmente 52. 25 grupo tratamiento y 27 grupo control.	Valorar la efectividad de la zataria multiflora en la prevención de la mucositis oral en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT y QT	Incidencia y severidad de MO y dolor	95% CI, 0.02-0.97; p=0.05, I2=0%.	Menor incidencia de MO en grupo Zataria multiflora, en comparación con control significativos en la semana 4 y 6 según OMS	La mayoría de pacientes presentan el tumor en nasofaringe	+	1	A
Onseng y cols. 2017	Onseng K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C, Johns J. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. J Altern Complement Med. 2017; 23: 957-963.	Tailandia	Ensayo clínico prospectivo randomizado, doble ciego	39 pacientes. Grupo intervención melatonina 19 (0,2% melatonina enjuague, antes de RT) + 20 mg noche. Grupo placebo 20	Valorar el efecto de la melatonina en la prevención de la MO	Incidencia de MO y severidad. Duración de MO	No hay diferencias en relación a incidencia de MO (42% vs 55%). Pero si hay reducción de días del cuadro. 34 vs 50 días (p=0.0318). Duración del estudio 7 semanas	-		+	1	A
Carvalho y cols. 2011	Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. Oral Oncol. 2011; 47: 1176-81.	Brasil	Ensayo clínico controlado	70 pacientes con cáncer oral o en orofaringe. Se comparan 2 protocolos de aplicación Grupo 1: 35 pacientes Grupo 2: 35 pacientes Seguimiento diario y semanal (7 semanas). Características grupos: Group 1 (660nm/15mW/3.8J/cm(2)/spot size 4mm) Group 2 (660nm/5mW/1.3J/cm(2)/spot size 4mm(2)	Evaluar la eficacia de la terapia laser de baja frecuencia en la prevención y tratamiento de la mucositis oral radioinducida en pacientes con cáncer oral y de orofaringe	Incidencia de radioterapia y grado (OMS y NCI (diaria y semanal), así como dolor mediante EVA.	Grupo 1 presentó un retraso en la aparición de mucositis grado II (OMS y NCI) con p=0.005. Grupo 1: 13,5 días vs Grupo 2: 9,8 días. Grupo 2, mayor grado de mucositis, en semanas 2 (p=0.019), 3 (p=0.005) y 4 (p=0.003), según OMS y semanas 2	No hay grupo control. Se comparan 2 protocolos. La aplicación se realiza antes de sesión de RT, por lo que la mayor parte del tratamiento,	++	1++	A	

PREGUNTA 3. cont.

Peralta-Mamani y cols, 2019	Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Rubira-Bullen IRF, Honório HM, Rubira CMF, da Silva Santos PS. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 138: 14-23	Brasil	Revisión sistemática y meta-análisis	7 ECA 363 pacientes con CCyC. 170 con cáncer oral	Evaluar los diferentes protocolos de aplicación de las de baja frecuencia en la prevención de la MO inducida por RT en pacientes con CCyC	Los tipos de protocolos utilizados. El grado de MO y el dolor	($p=0.009$) y 4 ($p=0.013$), según NCI.	no es antes del oncológico, durante el tratamiento oncológico	1	++	A
Peng y cols, 2020	Peng J, Shi Y, Wang J, Wang F, Dan H, Xu H, Zeng X. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020; 130: 387-397.	China	Revisión sistemática y meta-análisis	30 estudios incluidos en el metaanálisis Sobre prevención de mucositis 1190 pacientes (593intervención-nesCCyC y hematológicos) y 597 controles	Estudiar la eficacia de la terapia laser de baja frecuencia (LLLT) como prevención y tratamiento de la mucositis, frente a placebo o no tratamiento de la mucositis oral	Resultado primario: Incidencia y severidad de mucositis oral	La LLLT reduce el riesgo de aparición de mucositis oral (relative risk [RR] = 0.40; 95% confidence interval [CI]: 0.280.57; $P<.01$). Además, se reduce la intensidad de la mucositis, cuando aparece ($P<.01$).	No se separan los resultados por tipo de tumor (no se puede diferenciar entre cáncer oral u otros tipos de cáncer de los resultados)	++	1++	A

PREGUNTA 3. cont.

Marín-Conde y cols, 2019	Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radiochemotherapy: prospective randomized controlled trial. Int J	España	Ensayo clínico aleatorizado	26 pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT/QT. 11 grupo laser y 15 grupo control	Evaluar la eficacia de la fotobiomodulación con laser de baja intensidad como procedimiento preventivo y terapéutico para la MO en pacientes con CCyC que van a ser sometidos a RT/QT	Incidencia de MO, grado de intensidad de MO (siguiendo escala RTOG/EORTC) y remisión. Aplicación de analgésicos, complicaciones infecciosas y	Datos de reducción de mucositis para radioterapia: RR = 0.33, 95% CI 0.120.90, P = .03) No encuentra evidencia de que la aplicación extraoral sea efectiva en la prevención de la MO. No se informó de efectos adversos.	Se encontraron diferencias en relación a la aparición e intensidad de la mucositis. Semana 5 Grupo laser 72,7% mucosa normal vs 20% grupo control y 40% mucositis grado 2 ($p<0.01$). Semana 7 y 8 no se	Se adaptó a la totalidad a nuestra pregunta PICO	1	++	A	tal vez son más aprovechables para nuestra pregunta son los correspondientes a mucositis tras RT, ya que estos casos están constituidos por pacientes con cáncer en CYC. Todavía siguen sin existir protocolos de aplicación en relación a parámetros de energía, tiempos, etc.. Ello requiere mayores estudios.
--------------------------	--	--------	-----------------------------	--	---	---	--	--	--	---	----	---	--

PREGUNTA 3. cont.

	Oral Maxillofac Surg. 2019; 48: 917-923.						observó ningún caso de MO grado 3 en grupo laser y 33,3% (semana 7) y 46,2% (semana 8) en el grupo control. No se reconocieron diferencias en aplicación de analgésicos. Se reportó menos complicaciones infecciosas (1/11) vs (11/15) ($p<0.01$)				
Gautam y cols, 2012	Gautam AP, Fernandes DJ, Vidvasagar MS, Maiya GA. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial. Oral Oncol. 2012; 48: 893-7.	India	Ensayo clínico controlado	121 pacientes Grupo tratamiento: 60 Grupo placebo: 61	Valorar el papel del laser de helium neon, en la prevención de la mucositis oral en pacientes en tratamiento de QT-RT por cancer oral	Incidencia y severidad de la mucositis. Dolor asociado, nutrición via parenteral. Consumo de opioides, pérdida de peso, tener que parar tratamiento oncológico.	Incidencia de mucositis severa (29% vs 89% $p<0.001$). Dolor (18% vs 71% $p<0.001$), consumo de opioides (7% vs 21% $p<0.001$) alimentación via parenteral (30vs39% $p=0.039$) Ningún paciente del grupo de estudio tuvo que dejar el tratamiento. El 9% del grupo placebo.	++	1++	A	Es un estudio que se adapta de manera perfecta al objetivo de nuestra pregunta PICO.
de Lima y cols, 2020	de Lima VHS, de Oliveira-Neto OB, da Hora Sales PH, da Silva Torres T, de Lima FJC. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and	Brasil	Revisión sistematizada y meta-análisis	3 ECA (250 tratados/250 placebo)	Valorar la terapia laser de baja frecuencia, en la prevención de la mucositis en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, tratados con Quimio-radioterapia	Incidencia y grado de mucositis en las 6 primeras semanas (resultados por semanas) y a partir de la 7ª semana,	3ª Semana: Prevención de mucositis (grado II-IV) ($p<0.00001$) del 52% (RR= 0.48, CI=0.38-0.60, I ² =0%, $p=0.91$) 4ª Semana: Reducción 29% (<0.00001) RR=	++	1++	A	Estudio aplicable de manera perfecta al objetivo de nuestra pregunta clínica. El efecto se va perdiendo a medida que

PREGUNTA 3. cont.

	neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2020; 102: 104524.			como variable única.	0.71, CI=0.64-0.79, I ² =0%, p=0.64 5ª Semana: reducción 23% (p<0.00001). RR=0.77, CI 0.70-0.85, I ² =0%, p=0.40) 6ª Semana: Reducción 18% (p=0.006) RR=0.82, CI= 0.71-0.94, I ² =68%, p=0.08. Cierta grado de heterogeneidad, pero no significativo A partir de la 7ª Semana: reducción 19% (p=0.0006) RR=0.81, CI 0.71-0.91, I ² =56%, p=0.13.	pasa el tiempo, se sugiere que por dosis acumulativa y efecto tóxico mayor en los tejidos. Hay reducción del uso de opioides (grupo laser 22,4%, grupo placebo 47,2%) Se discute que los resultados no son tan buenos como en otras revisiones, ya que los pacientes, son sometidos a QT-RT de manera simultánea. Existe limitaciones, y que la configuración de los parámetros asociados a la terapia laser son variables. Es necesario establecer protocolos para			
--	--	--	--	----------------------	---	---	--	--	--

PREGUNTA 3. cont.

Wang y cols, 2012	Wang ZH, Zhang SZ, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, Kirwan J, Mendenhall WM. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study. Laryngoscope. 2012; 122: 291-8.	China	Ensayo clínico aleatorizado	48 pacientes totales 24 recibieron radioterapia de intensidad modulada preservando la mucosa oral 24 recibieron radioterapia de intensidad modulada sin preservar la mucosa oral.	Valorar si la preservación de la mucosa oral en el diseño de la RT de intensidad modulada condiciona la incidencia y gravedad de mucositis oral en pacientes con cáncer de lengua	Incidencia de mucositis oral e intensidad (medida con escala NCI CTCAE.v.3). Presencia de dolor (0-10) y dificultad de deglución en leve, moderada y severa.	Se describe una menor intensidad de la mucositis que aparece en pacientes que se les ha protegido la mucosa oral en el diseño de la RT, respecto a los que no. Siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Solo el 25% tuvo mucositis grado 2 vs 54,2% (en grupo control) y ninguno presentó mucositis grado 3 vs 45,8% grupo control. Menor consumo de analgésicos $p=0.043$) Control 30 meses, no diferencias respecto a control oncológico.	-	+	1+	A
Chen y cols, 2020	Chen D, Chen X, Chen X, Jiang N, Jiang L. The efficacy of positioning stents in preventing Oral complications after head and neck radiotherapy: a systematic literature review. Radiat Oncol. 2020; 15: 90.	China	Revisión sistemática	Se incluyen 5 estudios 3 ECA y 2 cohorte retrospectivos. En relación a nuestra variable (prevención mucositis) 57 pacientes/62 controles	Evaluar el efecto del posicionador oral, en la prevención de las complicaciones orales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a RT.	Incidencia y grado de mucositis	Un ECA (19/24controles) no presentó diferencias en 8 semanas en la incidencia de mucositis entre grupos. Otro ECA (24/24controles) Presentó una reducción de la incidencia de	Mucha heterogeneidad en los estudios. Algunos de ellos son excluidos por alto riesgo de sesgos.	++	1++	A

PREGUNTA 3. cont.

De Sanctis y cols 2016	De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, Ripamonti CI, Buglione M, Pergolizzi S, Langendjik JA, Murphy B, Raber-Durlacher J, Russi EG, Lalla RV. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 100: 147-66.	Inter-nacional	Revisión sistemática y documento de consenso por metodología Delphi	3 rondas de preguntas, generando consenso en radioterapeutas, oncólogos, odontólogos, e infectólogos. 40 expertos	Mejorar el factor limitante que general en el manejo clínico de los pacientes con CCyC la mucositis oral.	Factor de riesgo de MO y tratamiento preventivo	mucositis en grupo stend ($p<0.01$) aunque esta "mucositis" estaba limitada al paladar. No hay evidencia clara sobre la prevención de la mucositis mediante stend en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que son sometidos a RT.	Los resultados mostrados son del proceso DElphi, por lo que constituyen nivel de evidencia D, opinión de expertos.	+	4	D
---------------------------	---	----------------	---	---	---	---	--	--	---	---	---

PREGUNTA 3. cont.

Cardona y cols, 2017	Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. J Oral Pathol Med. 2017; 46: 680-688.	Estados Unidos de América	Revisión sistemática y meta-análisis	9 Ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el metaanálisis (Tamaños muestras individuales de 16 a 100 por grupo, dependiendo del estudio)	Evaluar el efecto de la clorhexidina en la prevención y la reducción de la severidad de la mucositis oral en pacientes oncológicos que van a ser sometidos a RT o QT o ambas.	Resultado primario: incidencia de mucositis, valorado como variable categórica. Resultado secundario: Severidad de la mucositis oral, medida en sistema de escala.	No reducción significativa de la incidencia de mucositis comparado con placebo (RR = 0.655; 95% CI = 0.379–1.131; P = 0.129). Severidad de mucositis: no diferencias respecto a placebo; (SDM = 0.358, 95% CI: 0.818 to 0.101; P = 0.127).	Los protocolos de los estudios son diferentes (existe gran heterogeneidad). No todos los pacientes son de cáncer oral, también hay pacientes oncológicos por otras causas (trasplantes de médula, etc...)	++	1++	A
Anderson y cols, 2018	Anderson CM, Sonis ST, Lee CM, Adkins D, Allen BG, Sun W, Agarwala SS, Venigalla ML, Chen Y, Zhen W, Mould DR, Holmlund JT, Brill JM, Buatti JM. Phase 1b/2a Trial of the Superoxide Dismutase Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis	Estados Unidos de América	Ensayo clínico fase 1b/2a.	46 pacientes	Valorar seguridad y resultados respecto a reducción de MO severa	Efectos adversos asociados al fármaco y posible reducción de MO severa	Dosis máxima 112 mg (toxicidad grado 3: gastroenteritis y vómitos con hiponatremia. Menor frecuencia de MO en dosis de 30 y 90 mg	Bajo tamaño muestral. No diseñado para eficacia	2	+	C

PREGUNTA 3. cont.

Anderson y cols. 2019	Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, Curtis A, Dunlap N, Nangia C, Lee AS, Gordon SM, Kovoora P, Arevalo-Araujo R, Bar-Ad V, Peddada A, Colvett K, Miller D, Jain AK, Wheeler J, Blakaj D, Bonomi M, Agarwala SS, Garg M, Worden F, Holmlund J, Brill JM, Downs M, Sonis ST, Katz S, Buatti JM. Phase IIb, Randomized, Double-Blind Trial of GC4419 Versus Placebo to Reduce Severe Oral Mucositis Due to Concurrent Radiotherapy and Cisplatin For Head and Neck Cancer. J Clin Oncol. 2019; 37: 3256-3265.	Estados Unidos de América	Ensayo clínico fase IIb, doble ciego	223 pacientes (44 instituciones) Paciente que van a recibir RT+QT Grupo 30 mg GC4419(73) Grupo 90 mg GC4419(76) Grupo placebo (74)	Valorar seguridad y eficacia de GC4419 en la incidencia, intensidad y duración de MO.	Duración severidad e incidencia de MO	Duración MO severa 90 mg/placebo (1,5 vs 19 días) (0.024) Incidencia 43% vs 65% $p=0.009$ Grado 4 MO 16% vs 30%, $p=0.045$.	No existe replicación del estudio. No está aceptado para su uso FDA.	+	1	A
--------------------------	---	---------------------------	--------------------------------------	--	---	---------------------------------------	--	--	---	---	---

PREGUNTA 4: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PRE-TRATAMIENTO PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE XEROSTOMÍA Y/O CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

Autores	Referencia	País	Tipo de estudio	Nº pacientes	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen resultados	Problemas específicos del estudio	Valoración calidad artículo (interna)	Valoración global	Grado recomendación
Riley y cols, 2017	Riley P, Glenn AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 7: CD012744	Reino Unido	Revisión sistemática	Ensayos clínicos aleatorizados 39 (3520 pacientes Número de variables dependiendo del resultado)	Evaluar los efectos de fármacos en la prevención de la disfunción de las glándulas salivales inducidas por radioterapia	Presencia de xerostomía: Sensación subjetiva de boca seca, medida en escala visual analógica/escala verbal analógica. Rasa de flujo salival (estimulado/-no estimulado) Secundarios: Efectos adversos asociados a la medicación Supervivencia global Otros signos/síntomas: disgeusia, disfonía, etc. Calidad de vida Satisfacción del paciente Datos de coste	Amifostina podría reducir el riesgo de xerostomía severa (grado 2 o mayor sobre escala 0-4) al final de la radioterapia (RR 0.35, 95% CI 0.19-0.67; p=0.001. 119 pacientes) Evidencia de calidad baja 3 meses tras RT (RR 0.66, 95% CI 0.48-0.92; p=0.001. 687 pacientes) No hay evidencia de 12 meses tras RT (0.70, 95% CI 0.40-1.23; p=0.21. 682 pacientes) Muy baja evidencia de que amifostina aumenta la saliva no estimulada a 12 meses postRT, en término de mg / 5 min (Diferencia media 0.32, 05% 0.09-0.55; p=0.006. 27 pacientes), incidencia mayor a 0.1 g/5 min (RR1.45, 95% 1.13-1.86; p=0.004. 175 pacientes) Pilocarpina: no suficiente evidencia de mejora Pallifermina: No evidencia betanecol, saliva artificial,etc....	Mucha heterogeneidad en los estudios. No se evalúa si el tratamiento se realiza antes o durante el tratamiento de RT, lo que dificulta su inclusión en nuestra pregunta clínica.	++	1++	A

PREGUNTA 4. cont.

Jensen y cols, 2010	Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Eiting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. Support Care Cancer. 2010; 18: 1061-79.	Revisión sistemática	Incluye ECA, Cohortes y estudios caso control	Valorar las estrategias de manejo y el impacto económico que presentan en el manejo de la hipofunción glandular salival y xerostomía, asociada a tratamiento oncológico y dar recomendaciones basadas en evidencias de calidad.	Incidencia de xerostomía y evaluación salival (estimulada/no estimulada/prueba de imagen scintigrafía)	IMRT: 49 estudios (ECA 2, cohorte 41, Caso-control 2, transversal 4) Todos ellos señalan disminución de prevalencia y de severidad de xerostomía. Efectos más pronunciados tras 6 meses de RT, se mantienen hasta 2 años. Dosis medias de 26-30Gy menos de 38Gy y menos de 40 Gy (para parótida) y menos de 39 Gy para submaxilar/sublingual, para la recuperación potencial total de la función salival. Amifostina: 16 estudios (9 ECA, 2 cohortes -2 retrospectivos y un transversal)	Aunque la gran mayoría de estudios son de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, algunos son de tiroides, ...	++	1++	A
Buglione y cols, 2016	Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, Salgarello S, Orlandi E, Bossi P, Majorana A, Gastaldi G, Berruti A, Trippa F, Nicolai P, Barasch A, Russi EG, Raber-Durlacher J, Murphy B, Magrini SM. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated	Revisión sistemática y Generación de documento de consenso de expertos (método Delphi)	Estudios observacionales prospectivos, ECS, estudios no controlados descriptivos, revisiones sistemáticas y meta-análisis y documentos de consenso.	Valorar la toxicidad de la radioterapia sobre la cavidad oral	Reducción de xerostomía	Medidas pre-tratamiento: Se recomienda la utilización de radioterapia de intensidad modulada, para evitar la exposición de las glándulas salivales. No se recomienda la utilización de amifostina, dado el elevado coste y los efectos adversos que produce.	-	+	+	A

PREGUNTA 4. cont.

Braga y cols, 2011	with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 102: 47-54.	Brasil	ECA	24 pacientes, 12 grupo acupuntura; 12 control	Evaluar la eficacia de la acupuntura en la gravedad de la xerostomía inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello	Valoración de saliva (estimulada y no estimulada) y valoración subjetiva de síntomas (xerostomía)	Mayor cantidad de saliva estimulada y no estimulada, así como puntuación de xerostomía (VASO-100), siendo diferencias estadísticamente significativas	Bajo tamaño muestra, no todos los pacientes presentan cáncer en orofaringe. Escaso seguimiento, solo hasta terminar la RT.	+	1+	A
Gupta y cols, 2014	Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and metaanalysis based on randomized controlled trials. Plos One 2014; 9: e95968	China	Revisión sistemática y meta-análisis de ECA	1167 pacientes (604 con amifostina y 563 controles)	Valorar la eficacia de la amifostina en el manejo de pacientes con cáncer de CC y tratamiento radioterápico	Incidencia de xerostomía aguda y crónica	Grado 2-4 de xerostomía aguda RR 0.35; 95%CI, 0.02-5.44; p=0.45) Xerostomía late (RR 0.40; 95%CI, 0.13-1.24; p=0.11)	Existe heterogeneidad entre los estudios incluidos	+	1+	A
Gupta y cols, 2018	Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and metaanalyses of intensity modulated radiation therapy versus conventional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative intent management of head and neck squamous cell carcinoma. PloS One. 2018; 13: e0200137.	India	Revisión sistemática y Meta-análisis	7 ECA prospectivos con 1155 pacientes	Comparar la IMRT con 2D y/o 3D RT	Incidencia de xerostomía, calidad de vida, compromiso locoregional y supervivencia.	36% reducción grado 2 de xerostomía aguda (RR=0.64, 95% CI 0.49-0.84; p=0.001) Reducción xerostomía tardía (RR= 0.44, 95% CI 0.34-0.57; p=0-0.00001)	No todos los estudios incluyen solo pacientes con cáncer oral u orofaringe, también hay estudios con nasofaringe e hipofaringe.	++	1++	A

PREGUNTA 4. cont.

Marta y cols, 2014	Brasil	Revisión sistemática y meta-análisis	5 Ensayos clínicos aleatorizados Fase III. 871 pacientes. 2D/3D RT 437 IMRT (434)	Evaluar si la IMRT puede mejorar parámetros clínicos sobre la RT 2D o 3DRT, en pacientes con cáncer de CC	Incidencia de xerostomía, control loco-regional y supervivencia global.	HR= 0.76; 95% CI 0.66-0.87; p<0.0001 para xerostomía grado 2-4.	Muchos pacientes corresponden a nasofaringe, no cavidad oral.	++	1++	A
Zhang y cols, 2012	China	Ensayo clínico	38 pacientes. 24 grupo transferencia glándula submaxilar 14 grupo control	Evaluar la eficacia de la técnica de transferencia de la glándula submaxilar en la prevención de la xerostomía inducida por RT.	Se evaluó la saliva estimulada y en reposo, así como el grado de xerostomía que presentaban los pacientes. Antes de la cirugía, después, al mes, 3, 6, 12 y 24 meses.	Saliva no estimulada: No se observó una diferencia en el grupo transfiriendo una reducción en el control, diferencias estadísticamente significativas. 1 mes (p=0.002), 3 meses (p=0.006), 12 meses (p=0.001) Saliva estimulada: Datos similares. 1 mes (p=0.002), 6 m (p<0.001) 12 m (p<0.001). Xerostomía: Grupo transfiriendo 12 meses 21%, grupo control 100 (p=0.037), 24 meses 7.7% vs 100 (p=0.01)	No describe de manera pormenorizada secuencia de aleatorización, si bien es cierto que no hay diferencias entre los grupos.	+	1+	A
Jha y cols, 2012	Canadá y EUA	Ensayo clínico fase II	44 pacientes, tumores 63.6% en orofaringe.	Evaluar la reproductibilidad de la técnica de transferencia de la glándula submaxilar en la prevención de la xerostomía post RT, así como su efectividad en la misma	Realización de cirugía según "protocolo" y prevalencia de xerostomía aguda en grado 2 o mayor.	Reproductible la cirugía como se indicó en el protocolo en el 77.3%, según los autores aceptable. Xerostomía grado 2 aguda, 20.9%	No existe grupo control			

PREGUNTA 5: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE CARIES O ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

TABLAS RESUMEN PREGUNTA PICO 5									
Año de publicación	Autores, Revista y título	Tipo de estudio	Objetivo	Tamaño muestral	Grupos de estudio Tto. experimental	Período analizado	Tipo de tto. oncológico	Conclusiones	N. E.
2009	Aguilar GP y cols. J Contemp Dent Pract. A Review of the Biological and Clinical Aspects of Radiation Caries.	Revisión bibliográfica	Revisar las características clínicas y biológicas que condicionan el desarrollo y la progresión de la caries por radiación.	-	Pilocarpina (sialogogo) y otros sustitutos salivales para disminuir la hiposalivación. Aplicación de NaF en distintas concentraciones. Uso de preparaciones de CD-CP CLH.	-	Rt	La principal causa de la caries por radiación es la hiposalivación, por tanto la mejor prevención es evitar radiar las glándulas salivales. En los casos en que no pueda evitarse se recomienda además, tratamiento dental antes, durante y después de la RT, motivando a los pacientes al control de placa y uso de estimulantes salivales y flúor. También son importantes las orientaciones en la dieta.	4 D

PREGUNTA 5. cont.

2017	Gomes-Silva W y cols. Caries Res. Prostradiation Matrix Metalloproteínase-20 Expression and Its Impact on Dental Micromorphology and Radiation-Related Caries.	Estudio cohorte	Comprobar hipótesis de que MMP-20 se expresa más en la unión amelodentinaria, el complejo pulpodentinario y en la dentina cariada de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tras su tto. con RT. Esto generaría cambios en morfología a nivel de la dentina y el esmalte.	n = 36 Siendo todos ellos dientes exodonciados por motivo de caries o EP.	Dientes desmineralizados con solución de Ana Morse extraídos en pacientes con HNC durante tto. con RT (n = 8). Dientes no desmineralizados extraídos en pacientes con HNC durante tto. con RT (n = 11). Dientes desmineralizados con solución de Ana Morse extraídos en pacientes con HNC previo al tto. con RT (n = 8). Dientes no desmineralizados extraídos en pacientes con HNC previo al tto. con RT (n = 9).	NR	Rt	Los efectos de la radiación no parecen causar cambios morfológicos en los tejidos dentales ni generar destrucción radiogénica de sus componentes. Tampoco se demostró una mayor expresión de la MMP-20 a nivel de la unión amelodentinaria ni en las zonas demineralizadas de los casos irradiados.	2+	D
------	--	-----------------	--	--	---	----	----	--	----	---

PREGUNTA 5. cont.

	<p>Frydrych AM y cols. Aust Dent J. Compliance of post-radiation therapy head and neck cancer patients with caries preventive protocols</p>	<p>Estudio retrospectivo observacional.</p>	<p>Examinar el cumplimiento de protocolos anticaries de los pacientes diagnosticados de HNC.</p>	<p>n = 116</p>	<p>Pacientes diagnosticados con HNC: revisión odontológica inicial (limpieza, tto. restaurador o quirúrgico necesario previo al inicio de Rt). Se estableció protocolo de prevención de caries para todo el seguimiento: Revisiones dentales periódicas. Dieta no cariogénica. EHO. Aplicación flúor tópico 5000 ppm al día.</p>	<p>De enero 2005 a diciembre 2011 (seguimiento de 12 meses a 9 años).</p>	<p>Rt solo (n= 5) Cía + Rt (n = 49) Q-Rt (n = 46) Cía + Q-Rt (n = 13) Desconocido (n = 3)</p>	<p>Se encontró relación entre la aparición de caries post radiación y un poco compromiso de los pacientes con el protocolo de prevención (mala higiene oral y falta a las citas de revisión). Se relacionó el riesgo de ORN con la poca adherencia al uso de flúor tópico y la falta de seguimiento de las medidas de higiene oral. Sin embargo, no se vio asociada la aparición de ORN con la aparición de caries. La presencia de caries en la cita inicial (antes de comenzar con el tto. oncológico) se relacionó con un menor cumplimiento del protocolo.</p>	<p>2++</p>	<p>C</p>
<p>2017</p>										

PREGUNTA 5. cont.

2019	Sim CP y cols. Aust Dent J. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy	Estudio doble ciego placebo-control aleatorizado.	Comparar el efecto de un biomimético salival (crema de 10% de CPP- ACP) con SnF ₂ (gel)/NaF (dentífrico) comparado con el SnF ₂ (gel al 0,4%) /NaF (dentífrico al 0,32%) en la progresión de caries coronales de pacientes con HNC en tto. con Rt.	n=24	Grupo placebo: gel de SnF ₂ al 0,4% + dentífrico de NaF al 0,32% (n = 12). Grupo control: el de SnF ₂ al 0,4% + dentífrico de NaF al 0,32% + crema CPP-ACP al 10% (n = 12). En ambos grupos se hicieron revisión y ftos res-tauradores y limpieza previos.	Punto de partida: después de la limpieza. PreRT1: antes de aplicar la crema. PreRT2: al empezar RT y una semana después de empezar a usar crema, dentífrico y gel. MidRT: a las 4 semanas de empezar RT. PostRT1: a las 2 semanas postRT. PostRT2: a las 12 semanas postRT.	Rt	El flujo salival se vio disminuido post RT. La progresión de caries coronales en los pacientes del grupo experimental con respecto al control al finalizar RT fue inferior.		
2015	Gupta N y cols. Maxillofac Surg. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review.	Revisión sistemática.	Revisar los mecanismos que se incluyen en el desarrollo de la caries por radiación, así como su prevención y manejo clínico.	57 artículos.	Aplicación de distintas concentraciones de fluoruro de sodio. Preparaciones de CD-CP en pacientes con xerostomía.	Artículos de 1965 a 2015.	Rt	La RT induce cambios en la saliva, la dentición y la microflora de los pacientes de NHC. La caries por radiación se produce fundamentalmente por hiposalivación, la cual se puede prevenir al no radiar la zona de las glándulas salivales. Para	1-	No recomendado

PREGUNTA 5. cont.

2015	Sim CP y cols. Clin Oral Investig. Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients.	Estudio doble ciego aleatori- zado.	Determinar el efecto del CPP-ACP en la progresión de la caries en pacientes irradiados con carcino- ma nasofa- ríngeo.	n=24	Grupo placebo: crema sin CPP-ACP. Grupo de estudio: crema con 10% de CPP-ACP.	Punto de partida profilaxis Rt: 7 semanas. PostRT1: 2 semanas post RT. PostRT2: 3 meses post RT.	Rt solo (n=7) Rt+Qt (n=17)	reducir la inci- dencia de caries y mejorar la calidad de vida son esen- ciales las revisio- nes dentales antes, durante y después de la RT, además de la motivación de los pacientes, un buen control de placa, usar estimu- ladores de flujo salival y la apli- cación de flúor.	No se obtienen resultados estadísticamente significativos en la aplicación de crema de CPP- APC para disminuir la progresión de caries	2+	C
2018	Sohn HO y cols. Indian J Dent Res. Effects of professional oral hygiene care in patients with head-and-neck cancer during radiotherapy: A randomized clinical trial.	Estudio clínico aleatorizado	Evaluar el efecto de la higiene oral profesional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello durante el tto con RT.	n = 40 13 pacientes dejaron el estudio por traslado a otro hospital.	Grupo control: sesión de tartrectomía + EHO antes de iniciar RT + barniz de flúor semanal du- rante 8 sema- nas. Grupo experimental: además de eso, visitas semanales (reiterando)	8 semanas	RT	Las revisiones periódicas y la higiene oral profesional en pacientes trata- dos con RT dieron como resultado una mejor salud oral en estos pacientes.	Las revisiones periódicas y la higiene oral profesional en pacientes trata- dos con RT dieron como resultado una mejor salud oral en estos pacientes.	2+	D

PREGUNTA 5. cont.

2015	Deng J y cols. Oral Oncol. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer.	Revisión narrativa.	Se centra en los factores críticos en relación a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello con caries.	n = 96 artículos incluidos	EHO) y aplicación de barniz de flúor. Revisan en la literatura distintos campos que están relacionados con los pacientes de 'cancer de cabeza y cuello y caries. Establecen también medidas de prevención incluidas en los artículos.	Artículos de 1985-2014.	Rt	Se necesitan estudios aleatorizados bien diseñados para determinar el mejor manejo y prevención de la caries en estos pacientes.	4	D
------	--	---------------------	--	----------------------------	--	-------------------------	----	--	---	---

PREGUNTA 6: EXISTE ALGÚN ESTÁNDAR DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? ¿CÓMO SE RELACIONA CON LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS? Tabla 6.1

Referencia	Tipo de estudio	Muestra / Instrumento / Variables	Resultados	NE	GR
Silveira MH, Dedivitis RA, Queija DS, Nascimento PC. Quality of life in swallowing disorders after nonsurgical treatment for head and neck cancer. IntArch Otorhinolaryngol. 2015 Jan;19(1):46-54.	Descriptivo analítico	110 pacientes (85 hombres y 25 mujeres) Se realizó la medida de calidad de vida con el instrumento Quality of Life in Swallowing Disorders (SWAL-QOL) y se compararon los datos por sexo, edad, localización del tumor, T, N, modalidad de tratamiento, inserción de tubo nasogástrico, traqueotomía, tabaquismo o consumo de alcohol	La calidad de vida se redujo en todos los dominios para todos los pacientes. Las puntuaciones fueron peores entre los hombres. Hubo una relación entre la cavidad oral como el sitio primario del cáncer y el dominio fatiga y también entre el estadio avanzado del cáncer y el impacto de los dominios alimentación, comunicación y función social. La asociación de quimiorradioterapia, presencia de sonda nasogástrica y traqueotomía, así como la persistencia del alcoholismo y el tabaquismo también tuvieron un efecto negativo en la calidad de vida.	2-	D
Bilal S, Doss JG, Cella D, Rogers SN. Quality of life associated factors in head and neck cancer patients in a developing country using the FACT-H&N. JCraniomaxillofac Surg. 2015 Mar;43(2):274-80.	Descriptivo analítico	361 pacientes Se utilizó el Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck (FACT-H&N)-V4 Se valoró el momento en que se encontraba el tratamiento, el estadio del tumor y el sitio del tumor, el tipo de tratamiento, estado civil, estado laboral, edad, tamaño y tipo de tumor, sexo, nivel educativo y origen étnico.	El estado del tratamiento, el estadio del tumor y el sitio del tumor tuvieron el mayor impacto negativo en los pacientes CVRS (calidad de vida relacionada con la salud), con una disminución estadísticamente significativa en las escalas globales de FACT (tamaño del efecto > 0.15). Los factores asociados moderados de la CVRS incluyeron el tipo de tratamiento, el estado civil, el estado laboral y la edad (rango de tamaño del efecto 0.06 - 0.15). Los factores asociados débiles de la CVRS con un tamaño de efecto pequeño (<0.06) incluyeron tamaño y tipo de tumor, sexo, nivel educativo y etnia.	2+	C
Maciejewski O, Smeets R, Gerhards F, Kolk A, Kloss F, Stein JM, Kasaj A, Koch F, Grosjean M, Riediger D, Yekta SS. Gender specific quality of life in patients with oral squamous cell carcinomas. Head Face Med. 2010 Aug 20;6:21.	Descriptivo analítico	54 pacientes, encuestados después de la resección quirúrgica de carcinomas orales de células escamosas (OSCC). Los criterios de inclusión para el estudio fueron: edad de al menos 18 años, sin indicación o tratamiento de tumores sincrónicos y metacrónicos. Se utilizaron como instrumentos de medición traducciones al alemán de los cuestionarios EORTC H & N-35 y EORTC QLQ-C-30, así como un historial socioeconómico general del paciente. Se hicieron cruces de datos a partir de la edad, el sexo, el nivel de educación, T, el consumo de alcohol y nicotina.	Los tamaños de tumor mayores mostraron una función corporal significativamente menor (p = 0.018), mientras que un tamaño tumoral más pequeño se asoció significativamente con un funcionamiento cognitivo más bajo (p = 0.031). Otros cofactores como la edad, el consumo de nicotina y el estadio tumoral solo mostraron una tendencia a influir en la calidad del sueño y la vida diaria.	2+	C
Breeze J, Rennie A, Dawson D, Tipper J, Rehman KU, Grew N, Pigadas N. Patient-reported quality of life outcomes following treatment	Descriptivo analítico	168 pacientes consecutivos. Tratados por cáncer oral entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014 utilizando el Cuestionario de calidad de vida de la Universidad de Washington. Los pacientes fueron seguidos durante	La mayor reducción estadísticamente significativa en la calidad de vida de entre todas las localizaciones de la cavidad oral se encontró en tratamiento de los tumores del suelo de la boca (-18.9%, P = 0.018). La escisión con láser se asoció con una mejor calidad de vida en comparación con otras técnicas de escisión (P = 0.0002). No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida en relación al uso del colgajo antebrazo radial, colgajos anterolaterales del muslo, cuando se	2+	C

PREGUNTA 6. cont. Tabla 6.1

For oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2018 Mar;47(3):296-301.		18 meses después del tratamiento. Se midieron los efectos de la quimiorradioterapia complementaria, el tipo de resección ósea y los métodos de reconstrucción del colgajo de tejidos blandos y duros en la calidad de vida.	combinaron los colgajos de peroné y escápula.		
de Mielo NB, Bernardino IM, de Mielo DP, Gomes DQC, Bento PM. Head and neck cancer, quality of life, and determinant factors: a novel approach using decision tree analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018 Dec;126(6):486-493.	Descriptivo analítico	Estudio transversal 102 pacientes en tratamiento por cáncer de cabeza y cuello en dos centros médicos. Los participantes respondieron un cuestionario sociodemográfico y la versión brasileña del Medical Outcomes Study 36 (SF-36) y el Oral Health Impact Profile (OHIP-14) para evaluar HRQoL y OHRQoL, respectivamente. También se investigaron aspectos clínicos, estadificación del cáncer y enfoque de tratamiento.	La calidad de vida reducida se asoció con la estadificación clínica avanzada (valor p ajustado = 0.035), el sexo del paciente (mujer) (valor p ajustado = 0.028) y el enfoque de tratamiento (quimiorradioterapia) (valor p ajustado = 0.032). Mujeres diagnosticadas con cáncer avanzado de cabeza y cuello que se sometieron a radioterapia o quimioterapia tuvieron más probabilidades de presentar valores más bajos de calidad de vida.	2+	C

PREGUNTA 6. cont. Tabla 6.2

Referencia	Tipo de estudio	Tipo de instrumento	Muestra	Grupos de comparación	Resultados	NE	GR
Curran D, Giralt J, Harari PM, Ang KK, Cohen RB, Kies MS, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. J Clin Oncol 2007;25:2191-7.	Estudio de fase III radioterapia versus radioterapia más cetuximab	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-H&N35	N = 424 SCCHN (Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello) no metastásico en estadio III o IV (oro faringe, hipofaringe o laringe)	Radioterapia sola (n = 213) Radioterapia más cetuximab (dosis inicial 400 mg / m ² , luego semanalmente 250 mg / m ²) (n = 211)	La calidad de vida empeoró con el tratamiento (no hubo diferencias en los puntajes de calidad de vida entre los brazos de tratamiento) Función social, alimentación social y contacto social particularmente afectados. El pobre estado de calidad de vida previó al tratamiento fue predictivo de una disminución de la duración de la supervivencia en comparación con pacientes con puntajes iniciales más altos	2+	C
Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous	Ensayo de fase III gefitinib versus metotrexato	FHNSI FACT-H&N	N = 292 (evaluado para QoL) SCCHN recurrente y/o metastásico después de la radioterapia radical	Tratamiento: gefitinib (250 o 500 mg o metotrexato)	QoL (FACT - H & N) y mejora de los síntomas (FHNSI-10) con puntuación mejoradas desde el inicio con el tratamiento. No hay diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones de FACT - H & N entre brazos de tratamiento	2+	C

PREGUNTA 6. cont. Tabla 6.2

methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2009;27:1864-71.	Mesia R, Rivera F, Kaweckí A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2010;21:1967-73.	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-H&N35	N = 442 SCCHN recurrente y/o metastásico	Quimioterapia basada en platino sola (n = 220) Quimioterapia basada en platino más cetuximab (dosis inicial 400 mg / m2, luego semanalmente 250 mg / m2) (n = 222)	Mejora significativa en la puntuación global de salud / calidad de vida con cetuximab, pero no hay diferencia en la función social entre tratamientos No hay diferencia en la puntuación QLQ-H&N 35 entre los brazos de tratamiento Las mediciones en el ciclo 3 favorecieron significativamente a cetuximab para puntuaciones relacionadas con dolor, deglución, problemas del habla y alimentación social	2+	C
Urba S, Gatz J, Shen W, Hossain A, Winfree K, Koustenis A, et al. Quality of life scores as prognostic factors of overall survival in advanced head and neck cancer: analysis of a phase III randomized trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin monotherapy. Oral Oncol 2012;48:723-9.	Factores pronósticos asociados con la supervivencia general (SG) en un estudio de Fase III (SPINNAKER)	FACT-H&N	N = 704 Pacientes con cáncer recurrente / metastásico de cabeza y cuello	Pemetrexed (500 mg / m2) más cisplatino (75 mg / m2) Placebo más cisplatino (75 mg / m2), el día 1 y cada 21 días a partir de entonces, durante 6 ciclos	Puntajes básicos de bienestar (físico, emocional, social / familiar y funcional), y sobre la cabeza y cuello de las subescalas FACT-H & N se relacionaron con el pronóstico de supervivencia general	2+	C
Bottomley A, Tridello G, Coens C, Rolland F, Tesselar ME, Leemans CR, et al. An international phase 3 trial in head and neck cancer:	Fase III, ensayo prospectivo de quimioterapia secuencial y radioterapia versus quimiorradioterapia	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-H&N35	N = 450 SCCHN no tratable, resecable, avanzado, no metastásico (laringe o hipofaringe)	Quimioterapia secuencial y radioterapia Quimiorradioterapia	No hay diferencia en la fatiga entre los brazos de tratamiento. Todas las escalas de calidad de vida secundarias medidas (deglución, respiración y problemas del habla) demostraron una tendencia a favor del tratamiento secuencial	2+	C

PREGUNTA 6. cont. Tabla 6.2

quality of life and symptom results: EORTC 24954 on behalf of the EORTC Head and Neck and the EORTC Radiation Oncology Group. Cancer 2014;120:390-8.	Phase III, randomised trial of afatinib versus methotrexate (LUX-head and neck 1 study)	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-H&N35	N = 483 Recurrent or metastatic head and neck small cell cancer after progression on/after platinum-based therapy	40 mg/day oral afatinib (n = 322) 40 mg/m ² /week IV methotrexate (n = 161)	Afatinib retrasó significativamente el deterioro del estado de salud global, el dolor y la deglución versus metotrexato (p = 0.03) El tratamiento con afatinib demostró una mejoría en la puntuación de dolor para los pacientes (p = 0.03)	2+	C
Bjoridal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients.	Estudio de validación clínica en 12 países.	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-H&N35	N = 622 SCC (Carcinoma de células escamosas) de la laringe, cavidad oral, oro, nasos o hipofaringe	Grupo 1: SCCHN diagnosticado de novo o recurrente en tratamiento activo (radioterapia, cirugía o quimioterapia) Grupo 2: Pacientes libre de enfermedad 1-3 años después del tratamiento	Los pacientes diagnosticados de novo tuvieron las puntuaciones más altas de QoL en comparación con los pacientes con enfermedad recurrente (QLQ-C30) En particular, la calidad de vida general, la función emocional y social, el dolor por fatiga y la pérdida de apetito fueron significativamente mayores (p <0.001) Todos los ítems (excepto los dientes y la tos) tuvieron puntuaciones significativamente peores para los	2+	C

PREGUNTA 6. cont. Tabla 6.2

<p>EORTC quality of life group. Eur J Cancer 2000;36:1796-807.</p> <p>Chen AM, Vazquez E, Michaud AL, Farwell DG, Purdy JA. Functional and quality-of-life outcomes after reirradiation for head and neck cancer. Laryngoscope 2014;124:1807-12</p>	<p>Revisión retrospectiva de pacientes después de la reirradiación</p>	<p>UW-QOL</p>	<p>N = 17 SCCHN nuevo o recurrente (biopsia probada) previamente tratado con reirradiación, sin evidencia de enfermedad clínica después de un seguimiento de 1 año</p>	<p>N/A</p>	<p>pacientes con enfermedad recurrente (QLQ-H&N 35)</p>	<p>Puntuación global de calidad de vida: - Antes de la irradiación, la puntuación global de QoL se informó como "Muy bueno" o "Sobresaliente" en el 18% de los pacientes (76% informó "bueno"; 6% informó "pobre") - Después de la irradiación, el 35% de los pacientes informaron "Muy bueno" o "Sobresaliente" (59% informaron "bueno / regular"; 6% informaron "pobre / muy pobre") No hubo diferencia entre los dominios funcionales antes y después de la reirradiación, con masticar y probar el dominio de menor puntuación.</p>	<p>2+</p>	<p>C</p>
---	--	---------------	--	------------	---	---	-----------	----------

PREGUNTA 6. cont. Tabla 6.3

Estudio	Instrumento para la medición de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud		Dominio del instrumento para la medición de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud								NE	GR			
	Generic QoL	Cancer specific QoL	HNC-specific QoL	Síntomas físicos	Función física	Dolor	Fatiga	Xerostomia	Disfagia	Emocional / Salud mental			Función social	Apariencia	
<p>Brown JS, Rogers SN, Lowe D. A comparison of tongue and soft palate squamous cell carcinoma treated by primary surgery in terms of survival and quality of life outcomes. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006;35(3):208-14.</p> <p>Duffy S, Terrell J, Light E, et al. Abstract No. S235: Predictors of pain among head and neck cancer patients. 8th International</p>		Supervivencia global											2++	B	
				Supervivencia global	Supervivencia global									2++	B

PREGUNTA 7: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDE MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES? Tabla 7.1

AUTOR Y AÑO REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	MEDIDAS/TTOS ODONTOLÓGICOS PREVIOS	ELEMENTOS PARA VALORAR LA CALIDAD DE VIDA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Núñez-Aguliar J, Oliveros-Lopez LG, Fernandez-Olavarría A, Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA, Gutierrez-Corrales A, Gutierrez-Perrez JL. Influence of dental treatment in place on quality of life in oral cancer patients undergoing chemora-diotherapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018 Jul 1;23(4):e498-e505. doi: 10.4317/medoral.22353. PubMed PMID: 29924760; PubMed Central PMCID: PMC6051690.	Diseño cuasiexperimental	<p>Evaluar la influencia en la calidad de vida de dos protocolos de tratamiento dental:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento hospitalario no reglamentado - Tratamiento hospitalario reglamentado 	<ul style="list-style-type: none"> - 41 pacientes grupo control (tratamiento no reglamentado) - 40 pacientes en grupo experimental (tratamiento hospitalario reglamentado) 	<p>Grupo experimental:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flúor y CHX - Raspado y alisado radicular - Tallado selectivo - Revisión de prótesis - Extracciones dentales - Tratamiento de candidiasis <p>Grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enseñanza de higiene oral, CHX y flúor 	<p>Preguntas utilizadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Te sientes alegre? 2. ¿Quieres salir de casa y relacionarte? 3. ¿Quieres salir y prepararte para un evento? 4. ¿Ha tenido dolor de muelas durante este período? 5. ¿Ha tenido dolor en las encías durante este período? 6. ¿Le han extraído dientes durante este período? 7. ¿Te has roto un diente durante este período? 8. ¿Ha tenido sangrado de encías durante este período? 9. ¿Has masticado bien durante este período? 10. ¿Has tenido mal gusto durante este período? 11. ¿Has tenido llagas en la boca? 12. ¿Has tenido alguna infección en la boca? 13. ¿Puedes comer normalmente? 14. ¿Crees que cuidar tu boca ha sido útil? 	<p>Se identificaron 9 preguntas en las cuales las respuestas de los pacientes del grupo experimental fueron más positivas que las respuestas arrojadas por los pacientes del grupo control de forma significativa (cuestiones número 2 a 5, 8 a 10, 13 y 14).</p>	<p>El tratamiento dental planificado realizado durante el tratamiento del cáncer oral produce una mejora en la calidad de vida en los pacientes con cáncer oral.</p>
Clough S, Burke M, Daly B, Scambler S. The impact of pre-radiotherapy dental extractions on head and neck cancer patients: a qualitative study. Br Dent J. 2018 Jul 13;225(1):28-32. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.442. Epub 2018 Jun 22. PubMed PMID: 29930400.	Estudio cualitativo	<p>Valorar el enfoque de extracción o no extracción de dientes sanos o enfermos antes de la radioterapia para reducir el riesgo de complicaciones desde el punto del paciente así como su impacto directo en experiencia y calidad de vida.</p>	<p>18 participantes.</p> <p>Los posibles participantes fueron identificados por el equipo dental de las listas de pacientes que se habían sometido a extracciones previas a la RT.</p>	<p>Se realizó la extracción dental en las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pronóstico dental desfavorable - Dientes no funcionales - Diente que interfiere con el sitio quirúrgico - Riesgo de trismo post-RT 	<p>La duración de la entrevista fue determinada por el nivel de participación del participante, con la oportunidad de retirarse en cualquier momento.</p> <p>Se analizaron los siguientes temas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos demográficos (Edad, Género, Estado laboral) - Impacto del diagnóstico de 	<p>Las extracciones pre-RT resultaron tener un impacto significativamente negativo (devastador) para la mayoría de los participantes del estudio en la calidad de vida.</p>	<p>Los pacientes entrevistados encontraron el tratamiento dental como un punto estresante en su tratamiento oncológico. Las extracciones tuvieron un profundo impacto negativo.</p>

PREGUNTA 7 cont. Tabla 7.1

Beech N, Porceddu S, Batstone MD. Preradiotherapy dental extractions and health-related quality of life. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Dec;122(6):672-679. doi: 10.1016/j.oooo.2016.07.020. Epub 2016 Aug 6. PubMed	Estudio retrospectivo	Investigar el efecto que las extracciones dentales previas a la RT tuvieron sobre la calidad de vida de los pacientes.	Para ser admitidos, los participantes debían: - Ser mayores de 18 años - Tener capacidad de dar su consentimiento - Hablar inglés con un nivel suficiente para participar en la entrevista - Haber recibido extracciones previas a la RT.	Extracciones dentales pre-RT: - Cuatro participantes desdentados antes del tratamiento - 129 (67.9%) de los 190 participantes se	Se utilizaron dos cuestionarios: - Cuestionario OHIP-14: Consta de una serie de 14 preguntas numeradas, donde el paciente señala entre valores de 0 y 4; siendo 0 "si es estable" y 4 "casi siempre", respondiendo así a preguntas que	cáncer (Reacción, A-frontamiento, Percepciones de la asistencia sanitaria oral, Ambiente de atención, Equipo dental, Organización, Recursos, Integración de la atención dental en la atención del cáncer, información, Cuidado de urgencias) - Toma de decisiones (Impacto de las recomendaciones clínicas, Provisión y comprensión de la información, influencia de la relación dentista-paciente, Impacto del tiempo clínico, Respeto a la elección del paciente - Resultado de las extracciones (Pérdida de dientes, Estética, Comer, Hablar, Adaptación, Ansiedad, Deterioro físico, Arrepentimiento) - Continuidad de la atención (Manejo de complicaciones, Apoyo, Reemplazo de dientes perdidos) - Estado de salud bucal (Percepción pre-diagnóstico, Percepción post-tratamiento)	Las variables: más de 8 extracciones dentales pre-RT, estado negativo de p16, sexo femenino y hábito tabáquico se asociaron con una reducción significativa de la calidad de vida en OHIP-14, pero no en el resto de los índices.	Se deben considerar enfoques menos radicales para la planificación del tratamiento dental pre-RT, compatible con la minimización de las complicaciones.
				Las extracciones dentales previas a la radioterapia no resultan en una mejor calidad de vida, y, de hecho, pueden empeorarla, aunque hay otros factores más estables y detectados por todos los índices.				

PREGUNTA 7 cont. Tabla 7.1

<p>PMID: 27727106</p>		<p>intención definitiva y o postoperatoria - Entre 2005 y 2011 - Todos recibieron evaluación dental, tratamiento dental-primario e instrucción de higiene oral antes de ser dados de alta a las clínicas dentales comunitarias. - Tiempo mínimo desde el fin del tratamiento oncológico de 3 años.</p>	<p>sometieron a extracciones dentales como parte de su tratamiento previo a la RT. - 13 de los 190 participantes se sometieron a la extracción de todos sus dientes. - De los 129 pacientes que tuvieron extracciones pre-RT, 20 (15.5%) tuvieron extracciones post-RT - 109 sólo tuvieron extracciones pre-RT. - El número medio de dientes extraídos para todos los casos fue de 5,1 (rango 0-24; DE 5,4). - El número medio de dientes extraídos después de la RT para todos los casos fue de 0,85 (rango 0-20; SD 3.0).</p>	<p>engloban temas referidos a problemas funcionales, emocionales y sociales. - Evaluación funcional de la Terapia del Cáncer de Cabeza y Cuello (FACT-H & N): Los puntajes de los subgrupos se registraron de acuerdo con las pautas de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas (FACT) y se registraron como Bienestar Físico, Bienestar Social, Bienestar Emocional y Bienestar funcional y Bienestar Específico de Cabeza y Cuello.</p>		
-----------------------	--	---	--	---	--	--

PREGUNTA 7 cont. Tabla 7.1

<p>Funk CS, Warmling CM, Baldisserotto J. A randomized clinical trial to evaluate the impact of a dental care program in the quality of life of head and neck cancer patients. Clin Oral Investig. 2014 May;18(4):1213-1219. doi: 10.1007/s00784-013-10682. Epub 2013 Aug 30. PubMed PMID: 23989505</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p>	<p>Evaluar la influencia de aplicar tratamiento dental básico (Grupo Control) vs Tratamiento Dental complementario (Grupo Experimental en términos de calidad de vida (QOL)</p>	<p>40 pacientes: - 20 pacientes en el Grupo Control - 20 pacientes en el Grupo Experimental</p>	<p>Tratamientos efectuados en cada grupo: Grupo control: Antes del comienzo de la terapia oncológica, atención dental que consiste en un examen dental, tratamiento de necesidades urgentes, medidas preventivas y orientación seguida de derivación, cuando sea necesario, a unidades de referencia de atención primaria de salud. Grupo Experimental Tratamiento preoncológico: Examen dental y anamnesis. Higiene bucal de dientes, encías y prótesis. Educación sobre salud oral sobre dieta baja en azúcar para pacientes y cuidadores. Uso de pasta dental con fluoruro y enjuague bucal. Procedimientos quirúrgicos (mínimo 15 días antes del tratamiento oncológico) Tratamiento perioral y fluoruro tópico. Tratamiento restaurador. Tratamiento postoncológico: Examen dental y anamnesis. Higiene oral de los dientes,</p>	<p>Se utilizaron los siguientes cuestionarios: - EORTC QLQ-H&N 35: El sistema de medida de la calidad de vida con EORTC es un sistema modular formado por un cuestionario general, el cual recoge las áreas comunes del cáncer y sus tratamientos, que se complementa con módulos de contenido más específico. Este sistema permite comparar los resultados de diferentes trabajos y a la vez dar una respuesta a las preguntas concretas que puede plantear cada estudio. El cuestionario general de la EORTC QLQ-C30, en su versión tercera (EORTC QLQ-C30 versión 3.0). El módulo EORTC QLQ-H&N35 es el específico de tumores de cabeza y cuello. - WHOQOL – BREF: Este cuestionario se compone de una sección de datos sociosanitario y de un total de 15 preguntas con respuestas de 1 (Nada) a 5 (Totalmente) sobre calidad de vida. - Índice CAO. - También se monitorizó la aparición de las siguientes condiciones: mucositis, candidiasis, xerostomía, alteración del gusto, disfagia, trismo, osteorradio-</p>	<p>Los grupos presentaron similares características de edad, sexo, tabaquismo, alcohol, estado y valores iniciales de calidad de vida. Tras la experimentación, los resultados de índice CAO, EORTC y WHOQOL-BRE fueron similares (Control vs Experimental, 23.6 ± 9.2 vs 25.1 ± 7.4; 30.5 ± 11.2 vs 25.5 ± 16.7; 61.5 ± 13.5 vs 66.3 ± 10.9, respectivamente) Respecto a las condiciones monitorizadas, sólo se encontró mejoras relacionadas con la candidiasis y la mucositis (Control vs Experimental, 55% vs 15%; 20% vs 10%, respectivamente)</p>	<p>A la luz de los resultados encontrados en este trabajo, es posible concluir que, en un corto período de seguimiento, el cuidado dental pudo reducir el daño de la terapia oncológica especialmente relacionada con la mucositis y la candidiasis, aunque la calidad de vida no mejoró significativamente. Sin embargo, es necesario un seguimiento más prolongado para medir los efectos secundarios tardíos sobre la calidad de vida de estos pacientes.</p>
---	------------------------------------	---	---	---	---	---	---

PREGUNTA 7 cont. Tabla 7.1

				<p>encias y prótesis. Educación sobre salud oral sobre dieta baja en azúcar para pacientes y cuidadores. Uso de pasta dental con fluoruro y enjuague bucal. Uso de saliva artificial cuando sea necesario. Tratamiento quirúrgico y res-taurador complementario cuando sea necesario.</p>	necrosis.		
--	--	--	--	---	-----------	--	--

PREGUNTA 7 cont. Tabla 7.2

Sociedad	Publicación	Normas oncológicas que se indican	NE / GR
<p>Universidad de Pensilvania, Nueva York- Presbiterian Hospital Centro Médico de la Universidad de Columbia Centro Médico de la Administración de Veteranos de Filadelfia</p>	<p>Kufta K, Forman M, Swisher-McClure S, Sollecito TP, Panchal N. PreRadiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. Oral Oncol. 2018 Jan;76:42-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.11.023. Epub 2017 Dec 6. Review. PubMed PMID: 29290285.</p>	<p>El nivel de motivación para obtener cuidado bucal en esta población de pacientes debería tener un impacto significativo en la planificación del tratamiento dental. Dada las bajas tasas de cumplimiento, la supervisión dental amplia y persistente es primordial para reducir los efectos secundarios orales y las medidas de baja calidad de vida resultantes del tratamiento oncológico. Los pacientes que no sigan las indicaciones de tratamiento y cuidado oral pueden requerir un plan de tratamiento dental previo a la radiación basado en la extracción de dientes con mal pronóstico, así como no recuperables (<30% de soporte periodontal, pérdida de la estructura coronal profundamente en la dentina y canales de la raíz, fracturas verticales de la raíz, mal posición severa dentro del plano oclusal y dientes refractarios a múltiples tratamientos endodónticos, raíces expuestas, dientes móviles sintomáticos con afectación de la furca, dientes sintomáticos impactados o parcialmente erupcionados. El los pacientesno cumplidores se debe ser más severo en el juicio que los cumplidores, en relación al tratamiento individualizado de los dientes con pronóstico cuestionables y comprometidos (<50% de soporte periodontal restante, <50% de la estructura coronal restante que compromete futuras restauraciones, relaciones corona / raíz, problemas de endodancia activa: afectación o infección pulpar activa, desafíos de alineación dental para el paciente.</p>	IV / D
		<p>En el plan de tratamiento dental se debe tener en cuenta, además, otros factores individuales del paciente y de la enfermedad: fluor, boca seca, manejo de dentaduras, mucositis oral.</p>	

PREGUNTA 7 cont. Tabla 7.2

<p>Universidad de Pensilvania, Nueva York-Presbyterian Hospital Centro Médico de la Universidad de Columbia Centro Médico de la Administración de Veteranos de Filadelfia</p>	<p>Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancerpatient. <i>Oral Oncol.</i> 2010 Jun;46(6):475-9. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.010. Epub 2010 Apr 18. Review. PubMed PMID:20400359.</p>	<p>Las acciones que se deben seguir y que estarían relacionadas con una mejor calidad de vida (aunque no se apoyan en ningún dato experimental) serían las siguientes: 1) Evitar el tabaco y el alcohol; 2) Cepillar los dientes suavemente después de cada comida. Usar un cepillo ultra suave y de cerdas uniformes y una pasta de dientes blanda que contenga preferiblemente fluoruro. También es útil cepillarse con una pasta de bicarbonato de sodio y agua. Si un cepillo de dientes es demasiado irritante, puede emplearse los bastoncillos de algodón o los bastones de espuma, proporcionando una limpieza mecánica. 3) Los enjuagues de clorhexidina sin alcohol tienen una acción antiplaca y enjuagarse la boca 2-3 veces al día es útil cuando no puede seguir otros procedimientos de higiene oral. Alternativamente, enjuague con una solución tibia y diluida de bicarbonato de sodio (bicarbonato de sodio) o sal y bicarbonato (agua tibia con 1/2 cucharadita de sal y bicarbonato de sodio) cada dos horas humedecer los tejidos orales? y controlar la acidez oral. 4) También puede limpiar la boca con un dispositivo de agua pulsante; un irrigador, para eliminar los desechos sueltos. El uso de agua a baja presión ayuda a prevenir el daño al tejido. 5) Aplique gel de fluoruro a sus dientes usando <u>bandejas de aplicador personalizadas</u> o cepillando el gel de fluoruro durante 5 minutos, después del cepillado habitual. Se les pide a los pacientes que muestran signos de descalcificación que también apliquen en sus dientes después de esto (algún producto que ayude a la remineralización de sus dientes). Para asegurarse de que los dientes estén bien cubiertos con fluoruro, el exceso de gel / pasta de dientes se escupió y la boca no se enjuagó. 6) Use un enjuague bucal que forme una barrera para reducir el malestar causado por las úlceras. (que contenga medicamentos no esteroideos con propiedades anestésicas, antiinflamatorias y antimicrobianas, como por ejemplo el clorhidrato de bencidamina que reduce la incomodidad de la mucositis. 7) Alimentos blandos y no irritantes. Una dieta blanda y líquida que evite el alcohol, la cafeína o cualquier otro irritante como los productos de tabaco. Ingerir comida con una temperatura tibia. 8) Mantenga la hidratación usando un humidificador o vaporizador en el área de dormir; Aliviará o reducirá la sequedad oral nocturna de la boca y la garganta.</p>	IV / D
<p>Instituto de Odontología, Universidad de Helsinki, Hospital Central Universitario de Helsinki, Finlandia</p>	<p>Meurman JH, Grönroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. <i>Oral Oncol.</i> 2010 Jun;46(6):464-7. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.02.025. Epub 2010 Mar 21. Review. PubMed PMID: 20308007.</p>	<p>La buena atención de la salud bucal también se vincula directamente con la calidad de vida de los pacientes (pero sin datos experimentales).</p>	IV / D
<p>Consultor en Odontología Restaurativa, Fundación de Hospitales Guy's y St Thomas 'Hospitals</p>	<p>Moore S, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of the general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. <i>Dent Update.</i> 2012 Dec;39(10):694-6, 698-700, 702. Review. PubMed PMID: 23367634.</p>	<p>Identifica la pérdida o distorsión/ alteración del gusto como uno de los aspectos que más afectan a la calidad de vida de los pacientes. Dicha alteración comienza durante las primeras dos semanas de radioterapia, una vez que se alcanza una dosis umbral de 20 Gy, y alcanza su peor punto en la tercera o cuarta semana. Se produce una mejora de la situación pasado seis meses o más, pero puede ser persistente y nunca recuperarse por completo. En general, los pacientes informan que los sabores amargos y salados se pierden primero, el sabor dulce se reduce menos y la pérdida de umami (que reconoce los aminoácidos y da placer a los alimentos) tiene el mayor efecto en la calidad de vida. No hace referencia a la calidad de vida.</p>	IV / D
<p>Odontología Restaurativa, St George's Hospital, Londres</p>	<p>Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. <i>Br Dent J.</i> 2013</p>		IV / D

PREGUNTA 7 cont. Tabla 7.2

	Apr;214(8):387-93. doi: 10.1038/sj.bdj.2013.380. PubMed PMID: 23619856.		
Escuela de Medicina en Mount Sinai, Nueva York, NY Departamento de Medicina Oral, UConn Health, 263 Farming-ton Avenue, Farming-ton, CT, EE. UU.	Levi LE, Lalla RV. Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. Dent Clin North Am. 2018 Jan;62(1):121-130. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.009. Epub 2017 Oct 7. Review. PubMed PMID: 29126489.	No hace referencia a la calidad de vida.	IV / D
Universidad de Glasgow	Beacher NG, Sweeney MP. The dental management of a mouth cancer patient. BrDent J. 2018 Nov 9;225(9):855-864. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.932. PubMed PMID:30412520. 4.	A pesar del considerable progreso realizado en el tratamiento del cáncer de la cavidad oral, incluida la reconstrucción de los dientes que lo necesiten y rehabilitación de la cavidad oral, el deterioro y la discapacidad continúan prevaleciendo, ya que los efectos secundarios de las intervenciones de tratamiento impactan significativamente en la calidad de vida. Los autores indican que los miembros del equipo dental pueden afectar positivamente la calidad de vida.	IV / D
Sistema de Salud Cedars-Sinai, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute, Los Angeles, California, EE. UU. Ciudad de la Esperanza, Duarte, CA, EE. UU.	Epstein, J. B., Barasch, A (2018). Multidisciplinary care of the head and neck cancer patient. Spinger international publishing AG, part of Springer Nature 2018 E. Maghami and A. S. Ho (Eds.). Pages. 197 - 206. Cancer Treatment and Research.	El equipo de oncología integrado puede contribuir a la prevención, detección y tratamiento de complicaciones orales, y a mejorar considerablemente la calidad de vida. La sensibilidad dentaria/dentinaria puede abordarse mediante el manejo de los mecanismos neuropáticos cuando los síntomas afectan la calidad de vida. Hasta el 75% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen disgeusia o ageusia, lo que afecta directamente nutrición y calidad de vida.	IV / D

PREGUNTA 8: QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE LA OSTEONECROSIS POR MEDICAMENTOS O QUIMIONECROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

AUTOR Y AÑO	REVISTA	TIPO ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADOS	MEDIDAS PREVENTIVAS ODONTOLÓGICAS	CONCLUSIONES	NE	GR
Karna y cols. 2018	Oral Oncology	Revisión sistemática con metaanálisis.	1.- Evaluar la efectividad de las medidas preventivas para reducir la incidencia de MRONJ en pacientes con cáncer que reciben terapia de BP IV.	6 artículos incluyendo estudios de casos y controles, cohortes y ECA. Grupo de estudio: medidas preventivas antes del inicio de la terapia. Grupo control: sin medidas preventivas.	Las medidas preventivas dentales disminuyeron la incidencia de MRONJ en un 77.3% en seis estudios con 2332 pacientes con cáncer (IC 95% = 47.4-90.2%; $p = .001$) en comparación con los grupos de control.	Evaluación dental clínica y radiológica con limpieza y RAR en los casos que fuera necesario. En caso de exodoncias, esperar de 4-8 semanas para la cicatrización, además de proporcionar ATB y un cierre hermético de los tejidos. En un estudio habla de poner PRGF en el alveolo post-extracción para mejorar la cicatrización de la misma.	Aunque todos los estudios mostraron una reducción en la incidencia de MRONJ, solo hubo seis estudios incluidos en esta revisión, con un riesgo de sesgo alto a incierto, e intervenciones heterogéneas.	2 +	B
Ruggiero y cols. 2014	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	Revisión narrativa (<i>Position Paper</i>).	1.- Entre los objetivos destaca analizar las medidas de prevención de MRONJ en pacientes que van a tomar BP (oral o IV).	NR	El objetivo es minimizar el riesgo de desarrollar MRONJ evitando tratamientos que provoquen lesiones óseas directas, como exodoncias o implantes.	La evaluación dental, radiográfica y limpieza de la cavidad oral son fundamentales. Esto incluye EHO, motivación del paciente, enjuagues con clorhexidina, tratamientos conservadores, quirúrgicos y protésicos (las prótesis deben estar bien ajustadas). Revisiones y chequeos periódicos.	Es necesario desarrollar estrategias mejoradas para la prevención, la reducción de riesgos y el tratamiento de MRONJ para establecer protocolos más precisos	3	D
Nicolatou -Galitis y cols. 2019	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology	Revisión narrativa	1.- Poner en contexto el riesgo de MRONJ. 2.- Presentar el rol del dentista para optimizar la prevención, tratamiento temprano y manejo de la osteonecrosis.	Pacientes con cáncer oral sometidos a tratamiento dental profiláctico previo al tratamiento con BP IV.	El riesgo de desarrollar osteonecrosis puede ser reducida si los pacientes son sometidos a medidas preventivas dentales.	EHO, tartrectomía y pulido, tratamiento de conductos, restauradores, ortodóncicos, protodóncicos, RAR de dientes con movilidad grado 1 y 2. Extracción de dientes semierupcionados y con pronóstico desfavorable. Debe haber un periodo mínimo de un mes entre la cirugía y el inicio de la terapia para la correcta cicatrización de TB.	Los dentistas tienen un papel fundamental en la prevención de MRONJ; A través de una evaluación exhaustiva, tratamiento dental profiláctico y equipo multidisciplinario, se puede reducir la incidencia de MRONJ.	3	D
Otto y cols. 2018	Cancer Treatment Reviews	Revisión narrativa	1.- Describir las medidas preventivas con los pacientes e implementarlas, tanto antes como durante el tratamiento con BP o denosumab.	NR	Las medidas preventivas son efectivas y deben discutirse entre el equipo multidisciplinario antes y durante el tratamiento con denosumab o BP.	Evaluación dental clínica y radiológica; si hay dientes no restaurables deben ser extraídos y si los hay restaurables deben ser tratados; las infecciones deben ser tratadas adecuadamente; las prótesis deben estar ajustadas y no ocasionar traumas y los procedimientos quirúrgicos deben ser realizados previamente al inicio de la terapia.	El balance general beneficio-riesgo para denosumab y BP es positivo; por lo tanto, la prevención y el tratamiento antes y durante es crucial para evitar el desarrollo de MRONJ.	3	D

PREGUNTA 8. cont.

AUTOR Y AÑO	REVISTA	TIPO ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADOS	MEDIDAS PREVENTIVAS ODONTOLÓGICAS	CONCLUSIONES	NE	GR
Francesca de Iulius y cols. 2014	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology	Estudio de series de casos	1.- Conocer si las medidas profilácticas y preventivas dentales reducen la probabilidad de incidencia de osteonecrosis asociada a BP.	200 pacientes sometidos a terapia IV con ácido zoledrónico (ZA). Dosis de 4 mg cada 28 días + Calcio + vitamina D.	Ninguno de los 200 pacientes tratados con ZA desarrolló ONJ. Esto sugiere que la realización del examen dental y la aplicación de medidas preventivas conducen a una reducción de la ONM.	EHO, exploración clínica y radiológica, limpieza y RAR, realizar todos los tratamientos conservadores y quirúrgicos y esperar hasta la cicatrización total de la encía (3 – 4 semanas).	La clave en la gestión de la ONJ es su prevención. La ONM es una condición manejable y puede reducirse mediante la implementación de medidas preventivas odontológicas.	3	D
Bramati y cols. 2014	J Bone Miner Metab	Estudio de cohortes prospectivo	1.- Investigar la aparición de ONM tras la implementación de medidas preventivas dentales previo a la toma de BP y durante el tratamiento.	212 pacientes (2007 - 2012) sometidos a medidas preventivas dentales antes de comenzar la terapia con BP IV. Comparados con 186 P (2003 – 2007) que no habían recibido medidas preventivas dentales.	En los pacientes que habían recibido medidas dentales preventivas no hubo casos de ONM. En los pacientes que no las habían recibido, 16 P (8.6%) presentaron ONM. Desarrollamos un estricto programa que puede disminuir la incidencia de ONM.	Paso 1: Revisión y EHO. Los pacientes sanos y con buena higiene: cita cada 6 meses. Los pacientes con patología o mala higiene iban al paso 2. Paso 2: Tratamiento periodontal (RAR) y realización de todos los tratamientos para disminuir los riesgos durante la terapia. Los procedimientos quirúrgicos se realizarán cuanto antes para la correcta cicatrización. Paso 3: Mantenimiento cada 3 meses	La aparición de ONM relacionada con BP se puede prevenir cuando los pacientes se someten a un programa preventivo estricto antes de la terapia antirresortiva. Este tipo de programa preventivo debería ser obligatorio.	2 +	C
Fedele y cols. 2009	Oral Diseases	Revisión narrativa	1.- Revisar las recomendaciones críticamente disponibles con respecto al tratamiento dental de los pacientes que reciben o están recibiendo BP.	NR	La recomendación de proporcionar tratamiento dental reparador, preventivo, quirúrgico antes del comienzo de la terapia oral o IV de BP, además de un mantenimiento oral, es clínicamente sensato y no dañino para los pacientes.	Los tratamientos restauradores, endodónticos, prostodónticos y ortodónticos han demostrado ser totalmente seguros. Respecto a los quirúrgicos y periodontales (cirugía periapical e implantes), deberían realizarse al menos 4-8 semanas antes del inicio de la terapia con BP para la correcta cicatrización de los TB.	Solo se pueden recomendar precauciones prácticas y sensatas para reducir el trauma óseo y minimizar el riesgo de infección, manteniendo una correcta higiene y cavidad oral sana previo al inicio de la terapia.	3	D
Owosho y cols. 2015	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathol Oral Radiology	Estudio de cohortes retrospectivo	1.- Investigar la relación entre el tipo de medicación antirresortiva y la aparición (MRONJ) 2.- El papel de la evaluación dental.	2216 P (10 años). Grupo 1: (872 P) medidas preventivas antes del inicio de la terapia. Grupo 2: (1344 P) medidas preventivas después.	Los pacientes tratados con denosumab desarrollaron MRONJ antes en comparación BP. El grupo I: incidencia de MRONJ (0.9% - 8 P)) VS el grupo II (10.5% - 141 P).	El tratamiento periodontal y restaurador se realiza de forma rutinaria. Las exodoncias se deben realizar de 14/21 días antes de la toma de medicamentos. Seguimiento de los pacientes cada 3 meses.	El papel de las medidas preventivas odontológicas puede ser una estrategia preventiva efectiva para reducir la incidencia de MRONJ.	2 -	C
Bonacina y cols. 2011	J Can Dent Assoc	Estudio de cohortes prospectivo	1.- Evaluar la efectividad de la prevención oral y dental para pacientes a punto de	282 pacientes antes de BP IV. Grupo A: 217 P con prevención oral.	Grupo A nadie desarrolló BRONJ y en el grupo B a los 18 meses el 10,8 % de los pacientes no habían desarrollado.	Evaluación dental y radiografía panorámica. A los pacientes que les hizo falta tratamiento, bien extracciones, tratamientos res-	Es necesario un enfoque multidisciplinario para prevenir y controlar esta	2 -	C

PREGUNTA 8. cont.

Goodyay y cols. 2015	Oral Maxillofac Surg Clin North Am	Revisión narrativa	comenzar la terapia de BP IV.	Grupo B: 65 P sin prevención oral.	NR	NR	tauradores o prostodóncicos se les realizó previo a la toma de BP.	afección. Además del mantenimiento de una correcta higiene bucal.	4	D
Sciannameo y cols. 2013	European Journal of Inflammation	Estudio de casos y controles	1.- Conocer el porcentaje de desarrollo de ONR asociada a BP en distintos pacientes en función del momento de las medidas y cuidados dentales preventivos.	281 pacientes Grupo A: 131 P con medidas preventivas antes del inicio de la terapia BP. Grupo B: 85 P con medidas preventivas durante la terapia. Grupo C: 65 P sin medidas preventivas.	En el grupo A tubo un índice de complicaciones del 1.5%, en el grupo B de un 5.8% y en el grupo C de un 30.7 %. En cuanto a complicaciones se refiere a BRONJ.	Realización de tratamientos de higiene dental con tratamientos periodontales, además de conservadores, endodónticos y prostodóncicos. Los implantes estaban contraindicados y las extracciones eran realizadas esperando unas 8-10 semanas para la correcta cicatrización. Utilización de antibioterapia y clohexidina 0.12 % durante dos semanas a posteriori.	Examen oral clínico + radiológico, higienización y educación; aplicaciones de flúor; profilaxis ATB en tratamiento quirúrgicos y periodontales, los cuales deben ser realizados previo a la terapia. Eliminación de prótesis mal ajustadas y uso de tratamientos coadyuvantes como concentrados plaquetarios.	Existencia de una variabilidad significativa en los tres grupos estudiados, con evidencia de que la profilaxis dental puede ayudar a reducir la tasa de ONJ en pacientes que son sometidos a terapia con BP IV.	2 +	B
Marx y cols. 2005	J Oral Maxillofac Surg	Estudio de series de casos	1.- Analizar los factores de riesgo, diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis del maxilar asociada a medicamentos.	NR	La comunicación estrecha y continua entre el equipo es crucial, y el comienzo de la terapia con BP debe posponerse hasta que se hayan completado los tratamientos quirúrgicos dentales y orales. Es recomendable utilizar profilaxis ATB ante todos los procedimientos dentales invasivos.	El tratamiento dental tiene como objetivo eliminar las infecciones y prevenir la necesidad de procedimientos dentales invasivos en el futuro. Esto incluye las exodoncias, cirugía periodontal, tratamiento de conductos radiculares, control de caries, restauraciones y prótesis. El periodo de cicatrización debe ser mínimo de un mes tras la exodoncia. Los torus mandibulares linguales pequeños no deben extirparse, pero los multiglobulados en paladar sí.	La prevención absoluta de esta complicación no es posible actualmente. Sin embargo, el cuidado dental previo a la terapia reduce esta incidencia, y los procedimientos dentales no quirúrgicos pueden prevenir nuevos casos.	3	D	
Infante-Cossio y cols. 2018	Oral Dis	Estudio de cohortes prospectivo	1.- Evaluar el efecto del tratamiento dental preventivo para reducir la incidencia de BRONJ en pacientes	255 pacientes durante 6 años. Grupo A: medidas preventivas dentales previo al inicio de ZA	37 pacientes (14.5%) sufrieron BRONJ. Grupo A: 7.3% Grupo B: 36.5%. La supervivencia de BRONJ a los 3 años	Se recomienda un examen de la cavidad oral antes del inicio de la terapia y chequeos periódicos. Evitar la cirugía dental siempre que sea posible. El alto porcentaje de	El tratamiento dental preventivo antes del inicio de la terapia con ZA reduce el riesgo de BRONJ y la	2 +	C	

PREGUNTA 8. cont.

Soutome y cols. 2018 ¹	Plos One	Revisión narrativa	1.- Investigar los factores relacionados con el desarrollo de MRONJ, con miras a la profilaxis apropiada para esta enfermedad.	Grupo B: ausencia de medidas preventivas previo al inicio de ZA 135 pacientes que recibieron dosis de BP y denosumab IV (2010-2017). Grupo A: medidas preventivas antes del inicio del tratamiento. Grupo B: después del inicio del tratamiento.	fue del 97% en el grupo A y del 66% en el grupo B.	Este fue desarrollado en 18 de 135 pacientes. (13.3%). Los pacientes que habían sido tratados después de los 180 días del inicio del tratamiento refirieron mayor porcentaje de BRONJ que los que fueron tratados antes del tratamiento.	extracciones dentales preventivas en el grupo A favoreció una reducción significativa de las extracciones dentales en el grupo B. El examen dental temprano y la atención preventiva efectiva para evitar la infección / inflamación son importantes para prevenir MRONJ. Tan solo realiza extracciones en dientes que han fracasado por motivo conservador, endodóntico o por presentar infecciones. No específica qué tipo de trata-miento conservador utiliza.	necesidad de procedimientos dentales una vez que la terapia ha comenzado. Es la infección subyacente y no la extracción lo que pone a un paciente en mayor riesgo de MRONJ, y un examen dental temprano y atención preventiva efectiva es importante.	4	D
Moizade y cols. 2018	International Endodontic Journal	Revisión narrativa	1.- Describir las implicaciones clínicas endodónticas para pacientes medicados con BP IV.	NR	La baja incidencia de BRONJ dificulta la realización de ensayos clínicos con un alto nivel de evidencia para permitir el tratamiento endodóntico no quirúrgico en pacientes tratados con BP.	En casos de pulpas necróticas (infectadas) en pacientes tratados con BP IV o medicado con BP oral durante más de 3 años con factores de riesgo concomitantes, se puede recomendar una profilaxis antibiótica de dosis única. Es mejor realizar una endodoncia que una extracción ya que sabemos que es un gran factor de riesgo para el BRONJ.	El tratamiento de conductos es una alternativa segura a la extracción dental, la cual es el principal desencadenante de BRONJ.	4	D	

PREGUNTA 9: ¿QUÉ ACTUACIONES EN EL PERIODO PREOPERATORIO PUEDEN DISMINUIR LA INCIDENCIA DE RADIOOSTEONECROSIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

AUTOR Y AÑO	REVISTA	TIPO ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADOS	MEDIDAS PREVENTIVAS ODONTOLÓGICAS	CONCLUSIONES	NE	GR
Wanifuchi y cols. 2016	Oral Maxillofac Surg	Estudio de series de casos	1.- Analizar la relación entre la extracción dental y la aparición de (ORN). 2.- Discutir las pautas apropiadas para la extracción profiláctica de dientes.	33 P entre los años 2002 y 2014 tratados de cáncer oral en Japón.	La aparición de ORN por extracción dental fue del 2.1%. El momento de ocurrencia de ORN no dependió del intervalo de tiempo entre la extracción del diente y el final de la RT	Las exodoncias profilácticas deben realizarse cuando la radiación es >50 Gy. En P con una radiación < 50 Gy o cuando la localización del cáncer sea de bajo riesgo (cáncer de laringe, glándula tiroidea o radiación en el cuello no se realizará exodoncia profiláctica, tan solo cuidado dental estricto y tratamientos conservadores previo a RT.	El campo de irradiación está ciertamente relacionado con el sitio de ORN; por lo tanto, la extracción profiláctica del diente debe realizarse considerando el campo de radiación y la dosis propuestos.	3	D
De Felice y cols. 2016	Oral and Maxillofacial Surgery	Estudio de series de casos	1.- Analizar las características clínicas, los parámetros dosimétricos y los resultados de la (ORN). 2.- Analizar los posibles factores de riesgo relacionados con la persistencia de ORN.	653 pacientes con cáncer fueron retrospectivamente estudiados entre los años 2009 y 2014 en Reino Unido.	66 pacientes desarrollaron tras la RT ORN. El 61% fueron localizados en la mandíbula y el 70% fueron provocadas por exodoncia tanto previa como posterior a la RT.	La evaluación dental es hoy en día un factor en la prevención de ORN y se ha convertido en una integral parte de la evaluación inicial del paciente. Antes de comenzar la RT, todos los pacientes con HNC se someten a una evaluación oral completa y cuidadosa, y para ayudar a minimizar las complicaciones inducidas por la RT, los dientes en malas condiciones se extraen. Ya sea o no pre-RT la extracción reduce el riesgo de ORN.	Se deben priorizar las estrategias de prevención para el desarrollo de ORN. Los parámetros de volumen de dosis podrían tener un papel en la prevención de ORN.	3	D
Frederik y cols. 2019	J Natl Cancer Inst Monogr	Revisión bibliográfica	1.- Analizar el estado actual de la ciencia con respecto a la patobiología, el impacto clínico y el manejo de ORN	NR	El factor de riesgo es la dosis de radiación total administrada en cualquier superficie clínicamente significativa del maxilar.	Generalmente se acepta que todos los dientes con un pronóstico cuestionable deben extraerse antes de la radioterapia. RT >40Gy: extracción pre-RT ante caries profundas, patología periapical y periodontal, fracturas quistes... RT <40Gy: es posible realizar los tratamientos conservadores restauradores, periodontales y quirúrgicos.	Con respecto a la prevención de ORN, una evaluación dental exhaustiva y temprana previa a la irradiación todavía se consideraba el primer paso para reducir el riesgo de desarrollar ORN después de la radioterapia.	3	D
Moon y cols. 2017	Oral Oncology	Estudio de series de casos	1.- Evaluar la incidencia y factores de riesgo asociados con la (MORN) post-RT.	252 P tratados con RT entre 2009 y 2015.	En 14 P (5.5%) durante un seguimiento de 8 meses desarrollaron MORN. Los pacientes que recibieron extracciones antes de la RT (11%) y los que no (2.4%).	Las exodoncias deben ser realizadas en un sitio distinto al de la irradiación, y evitarlas intentado realizar otro tratamiento. Si están indicadas, realizarla lo antes posible para dejar unas semanas de espacio con la RT.	Las extracciones dentales pre- RT, tabaquismo y la técnica de RT están asociados con MORN, y el riesgo debe minimizarse con tratamientos dentales	3	D

PREGUNTA 9. cont.

Yumiko y cols. 2020 (5)	Japanese Dental Science Review	Revisión bibliográfica	1.- Discutir las estrategias de manejo oral que se usan para el cáncer oral, ambos antes del inicio de la radioterapia y después del tratamiento.	NR	La motivación oral para reducir la placa bacteriana, dieta para limitar los alimentos cariogénicos y medicamentos para estimular la saliva son fundamentales.	Las extracciones deben realizarse al menos 2 semanas antes del inicio de la RT. Los molares mandibulares con foco periapical deben ser extraídos ya que es la localización más frecuente de ORNJ. Los dientes con patología periodontal deben ser extraídos también (sondaje > 5mm, afectación de furca). Por último, cuando la RT > 50Gy.	La estrategia de manejo oral incluye la extracción de dientes infectados pre-RT para prevenir la ORNJ, además del cuidado de la higiene oral. No existe un protocolo definitivo.	3	D
Morten Schioldt y cols. 2002 (6)	Support Care Cancer	Revisión bibliográfica	1.- Revisar el examen y tratamiento oral previos a la radiación y el manejo del paciente con respecto a la enfermedad oral.	NR	Los P que van a ser sometidos a una radiación > 50Gy, el diente está cerca del tumor o si quedan 14 pre-RT poseen un mayor % de ORNJ.	Los pacientes que tienen una mala higiene oral deben ser informados de la importancia de mantener la higiene oral y realizarse los tratamientos con tiempo suficiente para que la cicatrización ósea y de tejidos blandos sea la correcta.	El desafío consiste en: (1) informar al paciente, (2) coordinación entre todos los trabajadores, (3) establecer un tratamiento y seguimiento dental, y (4) asegurar el cumplimiento del paciente.	4	D
Sathasivam y cols. 2017 (7)	Head & Neck	Estudio de series de casos	1.- Identificar y evaluar los factores que predisponen al desarrollo de ORNJ y ver la efectividad de las medidas preventivas.	325 P con cáncer entre el año 1999 y 2008 en Australia. Se estudian varias variables.	54 pacientes desarrollan ORNJ. La razón por la cual la cirugía bucal tras la radioterapia está asociada con un riesgo mayor de desarrollar ORNJ es posible porque la radioterapia ya ha alterado significativamente las estructuras de soporte subyacentes de los dientes.	Se recomienda firmemente dejar de fumar; la evaluación dental previa a la radioterapia se debe realizar al menos 1 mes antes de la radioterapia para que tejidos blandos tras la cirugía hayan cicatrizado correctamente; los pacientes que fueron sometidos a extracciones deben ser evaluados 2 semanas después para asegurarse de que el sitio quirúrgico está cicatrizando.	La aparición de ORNJ es multifactorial, y entre las varias medidas a tomar para reducir su incidencia destaca la evaluación y tratamiento dental previo a la radioterapia con unas semanas de antelación.	3	D
Kojima y cols. 2017 (8)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	Estudio de series de casos	1.- Investigar la relación entre el estado dental y el desarrollo de osteoradionecrosis.	Fueron incluidos en el estudio 392 pacientes con cáncer de cabeza y cuello.	30 pacientes desarrollaron ORNJ y en 23 fue en la región molar mandibular. Entre los factores relacionados fueron: cáncer orofaríngeo, dosis > 50Gy, y la exodoncia posterior a RT.	Los focos periapicales deben ser detectados y eliminados pre-RT, ya que son un factor de riesgo elevado. Según el foco, se realizará una exodoncia del diente o tratamiento de conductos del mismo. Se deben evitar las exodoncias post-RT, por lo que los dientes con pronóstico cuestionable deben extraerse. El control periodontal y conservarse.	La extracción de molares mandibulares con periodontitis periapical antes de la radioterapia y el tratamiento dental estricto después de la radioterapia pueden reducir el riesgo de ORNJ. Se requieren estudios prospectivos a	3	D

PREGUNTA 9. cont.

Merav y cols. 2007 (9)	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys	Estudio de series de casos	1.- Evaluar la prevalencia y los predictores dosis-métricos y clínicos de la ORNJ mandibular.	Un total de 176 pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses entre el año 1996 y 2005.	No se observaron casos de ORN en esta serie. Los factores potenciales que contribuyeron fueron tasas de flujo salival mejoradas y una mejor salud bucal asociada, y atención dental profiláctica uniforme.	<p>El odontólogo debe realizarse previo y posterior a la RT, además de la aplicación de flúor tópico.</p> <p>Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio clínico y radiológico de exploración. Las decisiones sobre exodoncias regida en función de la higiene del paciente y de su historial clínico. Los dientes con pronóstico favorable se conservaron, y los que tenían pronóstico cuestionable fueron extraídos con 14 días como mínimo del inicio de la RT. También hubo un ajuste protésico para minimizar al máximo el trauma protésico.</p>	3	D	<p>gran escala en el futuro.</p> <p>Sospechamos que la atención profiláctica dental, como se detalla en nuestro informe, fue un factor importante en la reducción del riesgo de ORN. Las políticas meticulosas de atención dental deben ser una parte integral del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.</p>
Beech y cols. 2014 (10)	Australian Dental Journal	Revisión bibliográfica	1.- Resaltar la comprensión actual y el manejo de las necesidades dentales para los pacientes que se someten o recibirán radioterapia.	NR	<p>Todos los pacientes deben ser evaluados odontológicamente y conocer que tipo de radiación van a obtener en la RT. RT > 60Gy va a tener más riesgo de desarrollar ORNJ.</p>	<p>- Restauraciones: la amalgama de plata debe evitarse por su reacción con la mucosa. Si hay poco tiempo para realizar la restauración, colocar ionómero de vidrio en lugar de composite. Evitar cúspides y restauraciones afiladas.</p> <p>- Extracciones: Los dientes con pronóstico desfavorable en P con poca higiene deberán ser extraídos desde 10 días a 3 semanas antes de RT.</p>	3	D	<p>El manejo del paciente irradiado por cáncer de cabeza y cuello es una excelente oportunidad para la atención preventiva. Hay una serie de terapias complementarias propuestas para la prevención, pocas con evidencia sólida.</p>
Wang y cols. 2017 (11)	Head and Neck	Estudio de series de casos	1.- Investigar los factores de riesgo, en especial el uso de medicamentos y los procedimientos dentales para la ORNJ en P con cáncer sometidos a RT.	El estudio está compuesto por 23,527 pacientes con cáncer de cabeza y cuello.	<p>La incidencia general de ORNJ es del 3,93%/año. La extracción pre-RT no presentaba un riesgo excesivo, mientras que la extracción post-RT se asoció con un aumento del riesgo de ORNJ con el que alcanzó un máximo de 5 años.</p>	<p>El uso de esteroides reduce el riesgo de ORNJ. La extracción posterior al tratamiento, pero no la extracción previa al tratamiento, se asocia con ORNJ, y el riesgo aumenta a medida que pasa el tiempo.</p>	3	D	<p>Teniendo en cuenta que los P que tuvieron extracciones pre-RT tuvieron menos necesidad de extracciones post-RT y que las extracciones post-RT son más riesgosas, apoyamos la práctica de las extracciones pre-RT.</p>
Chang y cols. 2007 (12)	Head and Neck	Estudio de series de casos	1.- Determinar si las extracciones dentales previas a la ra-	413 P con cáncer entre 1987-2004 en Florida. Los P fue-	<p>Las tasas de ORN con extracciones pre-RT (15%) y en P sin extracciones pre-RT (9%). Los</p>	<p>Los dientes que posee un pronóstico favorable, según lo determine un dentista calificado, no necesitan ser</p>	3	D	<p>El uso de extracciones pre-RT no parece reducir el riesgo de ORN de la man-</p>

PREGUNTA 9. cont.

Beech y cols. 2017 (13)	Head and Neck	Estudio de series de casos	1.- Examinar el impacto de extracciones dentales en el desarrollo de ORN.	190 P fueron incluidos en el estudio, provenían de dos hospitales de Australia entre los años 2005 y 2011.	Las extracciones dentales pre-RT aumentaron las probabilidades de desarrollar ORN.	pacientes con extracciones pre-RT tuvieron una mayor incidencia de ORN a los 5 años.	Las extracciones dentales pre-RT se asociaron con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de desarrollar ORN. Por lo tanto, deben realizarse las exodoncias con un intervalo de tiempo muy anterior a la RT (no específica) o en cambio realizar tratamiento conservador o tratamiento farmacológico si el paciente refiere dolor/infección.	extraídos profilácticamente antes de la RT con el único propósito de prevenir futuros ORN, incluso si están ubicados en un área propuesta de alta dosis.	díbulas post-RT. Nuestra recomendación sigue siendo realizarlas profilácticamente.	3	D
Huang y cols. 2019 (14)	Clinical Oral Investigations	Estudio de series de casos	1.- Investigar la asociación de la línea de tiempo con la terapia dental específica y la (ORN) en pacientes con cáncer oral.	7394 P con cáncer oral de una base de datos de Taiwán.	La prevalencia de ORN fue mayor en P con tratamiento dental en comparación con pacientes sin tratamiento dental, independientemente de la restauración de caries, tratamiento endodóntico, tratamiento periodontal, extracción dental y cirugía oral.	La prevalencia de ORN fue mayor en P con tratamiento dental en comparación con pacientes sin tratamiento dental, independientemente de la restauración de caries, tratamiento endodóntico, tratamiento periodontal, extracción dental y cirugía oral.	El tratamiento endodóntico pre-RT y el RAR post-RT pueden aumentar significativamente el riesgo de ORN. Dentro de las 2 semanas antes de la RT y de 1 a 3 meses después de la RT se debe evitar iniciar la exodoncia para reducir la aparición de ORN. Es mejor evitar la cirugía oral para reducir el riesgo de ORN desde 3 meses antes de la radioterapia hasta 6 meses después del final de la radioterapia.	El tratamiento endodóntico pre-RT y el RAR post-RT pueden aumentar significativamente el riesgo de ORN. Dentro de las 2 semanas antes de la RT y de 1 a 3 meses después de la RT se debe evitar iniciar la exodoncia para reducir la aparición de ORN. Es mejor evitar la cirugía oral para reducir el riesgo de ORN desde 3 meses antes de la radioterapia hasta 6 meses después del final de la radioterapia.	Existe una estrecha asociación entre el tiempo de tratamiento dental inicial y el riesgo de aparición de ORN en pacientes con cáncer oral. Elegir el momento adecuado para comenzar el tratamiento dental apropiado podría reducir efectivamente la infección oral y la ORN.	3	D
Batstone y cols. 2012 (15)	Int J Oral Maxillofac Surg	ECA doble ciego	1.- Analizar la efectividad del PRP junto a extracciones previas a pacientes con cáncer que recibieron RT para la prevención de ORN.	22 P durante 5 años de seguimiento. Grupo control no PRP y Grupo de estudio recibió PRP.	Tres desarrollaron osteodionecrosis (14%) combinando pacientes del grupo de control y de estudio. No hubo diferencia estadísticamente significativa.	El plasma rico en plaquetas no mostró ningún beneficio en la prevención de la osteoradionecrosis. Tampoco hubo ningún beneficio en otras variables como en las puntuaciones de dolor o la cicatrización de la mucosa en los lados que fueron tratados con plasma rico en plaquetas.	El plasma rico en plaquetas no mostró ningún beneficio en la prevención de la osteoradionecrosis. Tampoco hubo ningún beneficio en otras variables como en las puntuaciones de dolor o la cicatrización de la mucosa en los lados que fueron tratados con plasma rico en plaquetas.	El plasma rico en plaquetas colocado en el alveolo postextracción no muestra beneficio en la prevención de la osteoradionecrosis. La tasa de ORN es alta en comparación con otras series publicadas.	El plasma rico en plaquetas colocado en el alveolo postextracción no muestra beneficio en la prevención de la osteoradionecrosis. La tasa de ORN es alta en comparación con otras series publicadas.	1-	B

PREGUNTA 10: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDE DISMINUIR LAS ALTERACIONES DEL GUSTO EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

AUTORESAÑO	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	INTERVENCIÓN INVESTIGADA	MÉTODO MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN	NE	GR
Khan y cols. (2019)	Pakistan Journal of Medical Sciences	Ensayo clínico aleatorizado	70	* Pacientes con cáncer de CyC que van a comenzar radioterapia y quimioterapia concurrente (CCRT) * 20- 60 años * Administración de Cisplatin como agente quimioterapéutico	Sulfato de zinc 50mg 3veces/día Durante RT y un mes después	Umbral de percepción y umbral de reconocimiento (método de sorber y escupir)	* Para el umbral de percepción, al comparar los grupos respecto a los cuatro sabores, no se obtuvieron diferencias significativas entre placebo y grupo experimental en ningún momento (pre-CCRT, fin-CCRT, 3meses pos-CCRT). * Para umbral de reconocimiento entre el sulfato de zinc y el placebo, no se observaron diferencias significativas para el sabor salado y el sabor amargo. Sin embargo, el sabor dulce (valor <i>p</i> inicial 0.245, valor final <i>p</i> 0.010, valor <i>p</i> de seguimiento 0.038) fue estadísticamente significativo al final del CCRT y la etapa de seguimiento y el sabor agrio (valor <i>p</i> inicial 0.24, final <i>p</i> -valor 0.006, valor <i>p</i> de seguimiento 0.898) al final de CCRT solamente	No se encontró que el sulfato de zinc fuera beneficioso para prevenir las alteraciones del gusto inducidas por quimiorradiación.	1 +	B
Najafzade y cols. (2013)	Journal of Research in Medical Sciences	Ensayo clínico aleatorizado	30	* Pacientes con cáncer de CyC que van a ser sometidos a radioterapia (RT) con/sin quimioterapia (QT)	Sulfato de zinc 50mg 3veces/día Durante RT y un mes después	Umbral de percepción y umbral de reconocimiento (método de 3 gotas)	* Después de la radioterapia, y un mes después, hubo un aumento significativo en el umbral de percepción del gusto para sabores amargos, salados, dulces y agrios en el grupo de placebo (<i>P</i> = 0.001). * En aquellos que recibieron zinc, solo hubo un ligero aumento en el umbral para la percepción del sabor salado (<i>P</i> = 0.046). No se informaron efectos secundarios relevantes debido al sulfato de zinc.	Se obtuvo que el sulfato de zinc puede prevenir las alteraciones del gusto inducidas por la radiación	1+	B
Halyard y cols. (2007)	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	Ensayo clínico aleatorizado	169	* Pacientes con cáncer de CyC que van a ser sometidos a radioterapia (RT) * ≥ 18 años * Pacientes que toman amifostina y/o reciben quimioterapia concurrente	Sulfato de zinc 45mg 3 veces/día Durante RT y un mes después	Cuestionario sobre alteración del gusto de Wickham	* 61 pacientes tratados con zinc (73%) y 71 alteraciones del gusto (<i>P</i> =0.16) * El intervalo medio hasta desarrollar alteraciones del gusto fue de 2,3 frente a 1,6 semanas en los pacientes tratados con zinc y en el grupo control, respectivamente (<i>p</i> =0,09). * El sulfato de zinc tampoco afectó favorablemente el intervalo para recuperar el sabor.	El sulfato de zinc no previno las alteraciones del gusto en pacientes con cáncer que se sometieron a RT	1+ +	A

PREGUNTA 10. cont.

Jham y cols. (2009)	Journal of oral science	Ensayo clínico aleatorizado	36	* Pacientes con cáncer de Cx que van a ser sometidos a radioterapia (RT), min 45 Gy	Betaneol 25mg 3veces/día Durante RT	Pérdida del gusto reportada por el paciente	* La pérdida del gusto estuvo cerca de ser menor significativamente en el grupo experimental (65%) frente al grupo control (95%) (p= .07). * La sesión media para el desarrollo de la pérdida del gusto en el grupo experimental no fue significativamente tardía que en el grupo control (sesión 23ª frente a 19ª respectivamente) (p=0.13)	El betaneol no es capaz de prevenir la pérdida del gusto cuando se administra durante la RT.	1 -	D
Büntzel y cols. (2002)	Seminars in Radiation Oncology	Estudio cuasi-experimental	531	* Pacientes con carcinoma de células escamosas de la región Cx * Tratamiento multimodal del cáncer	Amifostina	Escala RTOG (Radiation therapy Oncology Group)	* Los pacientes tratados con amifostina experimentaron una disminución en el grado de pérdida del gusto frente al grupo control. * La amifostina tuvo una influencia significativa en la alteración del gusto durante los primeros 12 meses de seguimiento.	Los pacientes tratados con amifostina tuvieron una menor tasa de pérdida del gusto	1 -	D
Büntzel y cols. (1998)	Supportive Care in Cancer	Ensayo clínico aleatorizado (Fase II)	38	* Pacientes con cáncer en estadio III o IV * 16-80 años * No contraindicación de quimiorradioterapia QRT	Amifostina 500 mg 20 min antes de QT con carboplatin	Escala RTOG (Radiation therapy Oncology Group)	* El tratamiento con amifostina produjo una reducción significativa pero no llamativa en la gravedad de nivel de pérdida del gusto (P=.001)	El uso de amifostina reduce la incidencia y la gravedad de las toxicidades agudas y tardías asociadas a la QRT (menos para AG)	1 -	D
Sayed y cols. (2019)	Medical Oncology	Ensayo clínico aleatorizado	60	* Pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas de Cx elegibles para tratamiento con RT	Pentoxifilina 400mg/2/día y Vitamina E 1000mg/1/día (v.o.) durante RT	Alteración del gusto reportada por el paciente	* Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos: investigados en la incidencia de disgeusia (3.3% en el grupo de intervención vs. 26.7% en el grupo control), valor p = 0.026)	La pentoxifilina y la vitamina E, disminuyeron la aparición de disgeusia.	1 -	D
Ravasco y cols. (2005)	Head and Neck	Ensayo clínico aleatorizado	75	* Pacientes con cáncer de Cx que van a ser sometidos a radioterapia (RT) ya sea adyuvante a cirugía o combinada con QT	Asesoramiento dietético	Escala RTOG (Radiation therapy Oncology Group)	* El asesoramiento dietético tiene un menor impacto en la disgeusia de inicio temprano (30% frente al 40%) pero un efecto más significativo en la disgeusia a largo plazo (5% frente al 25%)	Durante la RT, el asesoramiento como las intervenciones nutricionales tienen un efecto positivo sobre los resultados, sin embargo, a medio plazo, solo el asesoramiento ejerció un impacto significativo en los resultados.	1 -	D

PREGUNTA 11: ¿QUÉ ACTUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO PUEDEN DISMINUIR LA XEROSTOMÍA Y CANDIDIASIS EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS ORALES?

<u>AUTORES, AÑO</u>	<u>REVISTA</u>	<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	<u>FECHA DE REALIZACIÓN</u>	<u>TAMAÑO MUESTRAL</u>	<u>INTERVENCIÓN INVESTIGADA</u>	<u>TIPO</u>	<u>MÉTODO MEDICIÓN</u>	<u>EFICACIA</u>	<u>RESULTADOS SEGURIDAD</u>	<u>NE</u>	<u>GR</u>
Riley y cols. 2017	Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Sep 2016	520 (39 estudios)	Pilocarpina, amifostina, palifermina	Preventiva	VAS y Likert scale (pilocarpina) Escala RTOG (amifostina y palifermina)	Pilocarpina (12 estudios): No hay evidencia de una diferencia en xerostomía entre los grupos al final de la RT, 3 y 6 meses. Amifostina (11 estudios): Evidencia (baja calidad) de que amifostina reduce xerostomía grado ≥ 2 al final y hasta un mes post RT. No evidencia sobre diferencia a los 12 meses. Palifermina (3 estudios): Insuficiente evidencia (baja calidad) de que palifermina reduce incidencia xerostomía grado ≥ 2 hasta 3 meses post-RT	No diferencias significativas respecto efectos adversos para pilocarpina, salvo sudoración. Poca evidencia sobre efectos adversos con el uso de amifostina (posibles: vómitos, náuseas, hipotensión). Ninguna evidencia disponible respecto palifermina.	1 +	B
Mercadante y cols. 2017	Oral Oncology	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Jul 2016	1732 (20 estudios)	Pilocarpina sist/top, cevimelina sist, sustituto saliva	Terapéutica	VAS (visual analogue scale)	Pilocarpina Sist. (2 estudios): reducción xerostomía a los 12 meses (bajo riesgo de sesgo). Magnitud mejoría no clara. Cevimelina Sist. (2 estudios): reducción en grupo test solo en un estudio, en el otro no diferencias significativas entre los grupos. Pilocarpina Sist./Top. (1 estudio): tópica (5mg) mejor que la de 3mg o la sistémica de 5mg, así como mejor que placebo. Sustitutos salivales (3 estudios): no diferencia significativa frente a placebo.	Los efectos adversos más frecuentes para la pilocarpina fueron sudoración, náuseas y micción frecuente; y para la cevimelina, sudoración y dispepsia.	1 +	B
Davies y cols. 2015	Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	Jul 2015	298 (3 estudios)	Pilocarpina sist.	Terapéutica	VAS	Los datos sugieren que la pilocarpina es efectiva en el manejo de la xerostomía inducida por RT. Sin embargo, un número elevado de pacientes no responden a la misma (entre 49% y 52%)	Efectos adversos pilocarpina relacionados con estimulación parasimpática: sudoración, dolor de cabeza, micción frecuente, vasodilatación. 6% al 15% tienen que dejar de tomarla por los EA. Además, dosis dependientes.	1 +	B
Cheng y cols. 2015	Journal of the American Dental Association	Revisión sistemática y metaanálisis de	Jul 2014	752 (6 estudios)	Pilocarpina sist.	Terapéutica	VAS	5 de los estudios incluidos reportaron una diferencia significativa a favor de	El metaanálisis de 3 estudios demostró más efectos adversos con pilocarpina que	1 +	B

PREGUNTA 11. cont.

Yang y cols. 2015	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	ensayos clínicos aleatorizados	Sep. 2014	736 (8 estudios)	Pilocarpina	Preventiva	-VAS y Likert scale (subjetiva pac) -LENT SOMA, RTOG (subjetiva clínico) -flujo salival (objetiva)	pilocarpina y solo 1 no encontró diferencias significativas. El metaanálisis de 3 de ellos (baja riesgo de sesgo) reveló que el efecto de la pilocarpina es estadísticamente superior al placebo (P= .02)	el placebo. Sudoración (P < .00001), rinitis (P= .52) y náusea (P=.19)	1 -	D
Gu y cols. 2014	PLOS ONE	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Enero 2012	1167 (17 estudios)	Amifostina (iv y sc)	Preventiva	Escala RTOG (Radiation therapy Oncology Group)	Pilocarpina no reduce significativamente la xerostomía reportada por el paciente en los 3 primeros meses, pero si fue superior a los 6 meses. Igualmente redujo el grado de xerostomía valorado por el clínico (a los 6m) y el flujo salival no estimulado entre 3 y 6 meses post- RT.	Los efectos adversos observados con el uso de pilocarpina fueron náusea, lacrimación, sudoración, rinitis, dolor de cabeza leve, micción frecuente.	1 +	B
Lee y cols. 2019	Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology	Ensayo clínico aleatorizado	Sep 2001- nov 2004	44	Amifostina (iv)	Preventiva	Incidencia xerostomía aguda / tardía (escala RTOG)	Amifostina reduce significativamente xerostomía grado ≥ 2 aguda (P=0.02) y tardía (P=0.00001). Esto no es así en los casos de RT + QT (P= 0.45 y P= 0.11, resp.)	Los efectos secundarios más frecuentes con uso de amifostina fueron: náuseas, vómitos, hipotensión, alergia. (7 frente a 1 estudio usaron la vía intravenosa frente a la subcutánea.)	1 -	D
Pateron y cols. 2019	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Ensayo clínico aleatorizado	Mar 2016- Dic 2016	43	Viscoease™ oral (spray)	Preventiva	Cuestionario GRX (xerostomía inducida por RT Groningen)	No se encontraron diferencias significativas con el placebo en la incidencia xerostomía aguda (P=1,00) o tardía (P=1,00) grado ≥ 2	Fatiga, vómitos e hipocalcemia fueron estadísticamente mayores en grupo test	1 -	D
Chung y cols. 2016	Otolaryngology-Head and Neck Surgery	Ensayo clínico aleatorizado	Jul 2008 – May 2010	52	Complejo vitamínico C/E (vo)	Preventiva	Cuestionario para paciente (XS) y para clínico (XQ) Gammagrafía salival	Mejoría en XS y XQ entre mes 6 y 1 post-RT en grupo test (P=.007 y P=.008) en comparación con placebo (P=0.06 y P=.47)	No diferencias significativas entre los grupos respecto a efectos adversos	1 +	B
Zhang y cols. 2016	Oral Diseases	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Jul 2015	1918 (candidiasis por RT/QT solo 1 estudio de 306 pacientes)	Miconazol tópico (1estudio)	Terapéutica	Murray Scoring Scale Examinaciones micológicas	1 estudio: La eficacia del tratamiento con miconazol en tabletas no es inferior a la del miconazol en gel: 56% vs 49%, resp. Resultado global: Miconazol efectivo en el tto. candidiasis oral	Náuseas y vómitos, se asociaron más con la forma en tabletas. En general, seguro.	1 +	B

PREGUNTA 11. cont.

Worthington y cols. 2010	Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Jun 2010	940 (10 estudios)	Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, clotrimazol, nistatina y anfotericina B	Terapéutica	Evaluación clínica (erradicada o no) y micológica	Los fármacos absorbidos en el tracto gastrointestinal (GI) fueron más beneficiosos en comparación con los fármacos no absorbidos (RR = 1.29; CI 1.09-1.52) en el metaanálisis. Ketoconazol mejor que placebo (1 estudio; RR=3.61; CI 1.47-8.88) y clotrimazol 50 mg mejor que de 10 mg (1 estudio; RR= 2; CI 1.11-3.60)	NR	1 +	B
Clarkson y cols. 2007	Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Ago 2009	4226 (28 estudios)	Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, clotrimazol, nistatina, anfotericina B, clorhexidina, entre otros	Preventiva	Evaluación clínica (erradicada o no) y micológica	Evidencia sólida de que fármacos absorbidos completa o parcialmente en el tracto gastrointestinal evitan la candidiasis, además de ser beneficiosos en comparación con los fármacos no absorbidos en el GI. NNT: 9 pacientes necesitan ser tratados para evitar un caso de candidiasis (en población de 20% de incidencia candidiasis oral)	Efectos adversos evaluados en 28 estudios, variando de 0 al 18%.	1 + +	A
Jham y cols. 2009	Journal of oral science	Ensayo clínico aleatorizado	NR	36	Betanecol (v.o)	Preventiva	Presencia/ausencia	El betanecol no es mejor al placebo en la prevención de la candidiasis durante la RT (P=0.31).	NR	1 -	D
Corvò y cols. 2008	European Journal of Cancer Care	Ensayo clínico aleatorizado	NR	272	Fluconazole sistémico	Preventiva	RTOG acute toxicity score y Examinaciones micológicas	La profilaxis con fluconazol reduce significativamente la incidencia de candidiasis oral (P=.0012) y aumenta el tiempo para desarrollarla (P=0.027)	Efectos adversos 70.3% (test) vs 67.4% (control). Diferencias significativas en náuseas y eritema	1 + +	A

PREGUNTA 12: ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la mucositis en pacientes oncológicos orales?

Autor y Año	Referencia	Tipo de Estudio	Situación del paciente	Tratamiento Oncológico recibido	Opción de Tratamiento (grupo)	Tratamiento	Conclusión	Grado de Recomendación y Nivel de Evidencia
Delavarian Z, 2019	Delavari Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari MR, HomaeiShandiz F, Dalirsani Z, Mohammadour AH, Rahimi HR. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. Spec Care Dentist. 2019 Mar; 39(2):166-172.	Casos y control	Pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello, en edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia a dosis mínima de 50 Gy.	Radioterapia	Fármacos que disminuyen la toxicidad de las mucosas provocadas por la radioterapia. Fármacos naturales Enjuagues de acción mixta	Curcumina (en forma de nanomicelle). 80 mg/día Nanocurcumina (Sinacurcumim), también posible viaenjuague al 0,4%.	La Curcumina nanamicelle parece ser un agente eficaz en la prevención de la mucositis oral (MO) o en la reducción de su gravedad durante la radioterapia.	B, 2+
Peralta-Mamani M, 2019	Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Rubira-Bullen IRF, Honório HM, Rubira CMF, da Silva Santos PS. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic	Revisión sistemática. Metaanálisis	Pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello, en edad promedio de 60 años, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia.	Radioterapia	Estimulantes de las células de las mucosas (láser de baja frecuencia)	Láser a baja frecuencia	Los resultados fueron satisfactorios, disminuyendo la mucositis y mejorando la calidad de vida del paciente independientemente de los parámetros utilizados.	A, 1-

PREGUNTA 12. cont.

Marín-Conde F, 2019	reviewand metaanalysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jun; 138:14-23.	Marín-Conde F, Castellanos- Cosano L, Pachón- Ibañez J, Serrera- Figallo MA, Gutiérrez- Pérez JL, Torres- Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radiotherapy: prospective randomized trial. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019 Jul;48(7):917-923.	Estudio aleatorizado y controlado (ECA)	Pacientes afectados de carcinoma oral de células escamosas, entre 18 y 65 años, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.	Radioterapia y/o Quimioterapia	Estimulantes de las células de las mucosas (láser de baja frecuencia)	Láser a baja frecuencia	A,1+
								La fotobiomodulación con láser a baja frecuencia reduce tanto la severidad como la incidencia de la mucositis en pacientes oncológicos sometidos a quimio y radioterapia. Esta favorece una adecuada cicatrización, reduciendo el dolor y mejorando por subsiguiente la calidad de vida de los pacientes.

PREGUNTA 12. cont.

Hussain y cols., 2019	Ameen H Mohammed, Khadja Muhamed Ahmed Rebaz Hama-Gareb Ali, Kamal Ahmed Saeed, Saad Abdulrahman Hussain. Antiinflammatory. Effect of Nigella Oil in Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients with head and Neck Cancers. Int J. Curr. Res, Dec 2019, Voll 11, Issue 5, 58-64	Estudio de cohortes prospectivo	Pacientes afectados de carcinoma oral de células escamosas, edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.	Radioterapia y/o Quimioterapia	2 OPCIONES: 1. Enjuagues bucales mucosos y agentes protectores. 2. Barreras de las mucosas y agentes protectores.	Aceite Nigella Sativa	El aceite de Nigella Sativa en enjuague tiene una potente acción antiinflamatoria la cual consigue minimizar y prevenirla mucositis oral en pacientes oncológicos.	C, 2-
Sio TT, 2019	Sio TT, Blanchard MJ, Novotny PJ, Patel SH, Rwigyema JM, Pederson LD, McGee LA, Gamez ME, Seeger GR, Martenson JA, Grover Y, Neben Wittich MA, Garces YI, Foote RL, Miller RC, Halyard MY. N-Acetylcysteine	Estudio clínico aleatorizado, (ECA) Fase 2	Pacientes afectados de carcinoma oral de cabeza y cuello, edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia (> 60Gy)	Radioterapia y/o Quimioterapia	2 OPCIONES: 1. Enjuagues bucales mucosos y agentes protectores. 2. Barreras de las mucosas y agentes protectores.	10% N-Acetilcisteina (2500mg/día)	La disminución del espesor de la saliva y de la xerostomía mejoran la incidencia de la mucositis oral.	B, 1-

PREGUNTA 12. cont.

	<p>Rinse for Thick Secretion and Mucositis of Head and Neck</p> <p>Chemoradiotherapy (Alliance MC13C2): A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Mayo Clin Proc. 2019 Sep; 94(9):1814-1824.</p>	<p>Kawashita Y, 2018</p>	<p>Ensayo clínico prospectivo (ECA) Fase 2</p>	<p>Pacientes afectados de carcinoma oral de cabeza y cuello, edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.</p>	<p>Radioterapia y/o Quimioterapia</p>	<p>1, Protocolo de cuidado oral. 2. Enjuagues/agentes tópicos bucales de acción mixta</p>	<p>Cuidado oral (limpieza y tartrectomía), espaciadores, Clorhidrato de Pilocarpina, ungüento tópico de Dexametasona.</p>	<p>Disminución de la incidencia en MO en pacientes tratados únicamente con radioterapia, no quimioradioterapia En pacientes con quimioterapia el tratamiento con esteroides y control nutricional parece prevenir la MO.</p>	<p>B,1-</p>
--	--	--------------------------	--	---	---------------------------------------	---	---	--	-------------

PREGUNTA 12. cont.

Harada K, 2019	Harada K, Minami H, Ferdous T, Kato Y, Umeda H, Horinaga D, Uchida K, Park SC, Hanazawa H, Takahashi S, Ohota M, Matsumoto H, Maruta J, Kakutani H, Aritomi S, Shibuya K, Mishima K. The Elental® ele mental diet for che moradiotherapy- induced oral mucositis: A prospective study in patients with ora l squamous cell car cinoma. Mol Clin Oncol. 2019 Jan;10(1):159-167.	Ensayo clínico prospectivo (ECA)	Pacientes afectados de carcinoma oral de células escamosas, edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia (60- 70Gy) y/o quimioterapia.	Radioterapia y/o Quimiotera pia	Fármacos naturales	The Elental®, dieta elemental (dieta rica en aminoácidos)	La mayoría de los pacientes que recibieron Elental sufrieron menor grado de MO.	B, 1-
-------------------	--	--	--	---------------------------------------	-----------------------	--	--	-------

PREGUNTA 12. cont.

Chattopadhyay S, 2014	Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. South Asian J Cancer. 2014 Jan;3(1):8-12.	Ensayo clínico prospectivo (ECA)	Pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello, edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia.	Radioterapia	Estimulantes de las células de las mucosas (Glutamina)	Glutamina	La glutamina reduce la incidencia, frecuencia y duración de MO en pacientes con neoplasia maligna en cabeza y cuello tratados con radioterapia.	B, 1-
Rastogi M, 2017	Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaia HS, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P, Chufal KS, Bhatt ML. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. Support Care Cancer. 2017 May;25(5):1439-1443.	Ensayo clínico prospectivo (ECA)	Pacientes afectos de carcinoma oral de células escamosas, edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia (>60 Gy) con o sin quimioterapia.	Radioterapia con/sin Quimioterapia	Enjuagues/agentes tópicos bucales de acción mixta	Bencidamina Hidrocloruro en forma de enjuague	Bencidamina Hidrocloruro junto con enjuagues salinos reducen de forma significativa la tasa de mucositis oral en pacientes sometidos a una dosis de radioterapia de 50-70 Gy. La efectividad de este tratamiento en pacientes tratados con quimioterapia debe seguir siendo investigada.	B, 1-

PREGUNTA 12. cont.

Nallan CSK Chaitanya 2018	Nallan CSK Chaitanya, Ar- vind Muthukrishnan, Kovur Purusho- tham Rao, Danam Reshma Priyanka, Polepeddi Ujwa- la, Hari Abhi- jeeth, Ajaykartik Kovur, Athmak- oor Nikhil Kumar. Oral Mucositis Severity Assess- ment by Supple- mentation of High Dose Ascot- bic Acid During Chemo and/or Radiotherapy of Oro-Pharyngeal Cancers – A Pilot Project. INDIAN J PHARM EDUC. 2018 vol: 52 (3) pp: 532- 539	Ensayo clínico piloto prospectivo(ECA)	Pacientes afectosde carcinoma orofaríngeo, edadadulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.	Radioterapia con/sin quimioterapia	Citoprotectores	Altas Dosis de ácido ascórbico (Vitamina C), Suplemento de 2 gVit C/día.	El suplemento de ácido ascórbico vía oral durante la radioterapia o quimiorradioterapia PUEDE aliviar la severidad de la MOen pacientes con cáncer.	B, 1-
------------------------------------	--	--	--	--	-----------------	---	---	-------

PREGUNTA 12. cont.

Watanabe T, 2010	Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y.Polaprezinc prevents oral Mucositis associated with radiochemot herapy in patients with head and neckcancer. Int J Cancer. 2010 Oct 15;127(8):1984- 90.	Ensayo clínico prospectivo (ECA)	Pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello, en edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia.	Radioterapia con/sin quimioterapia	Barreras de las mucosas y agentes protectores	Polaprezinc (Zinc L- Carnosina)	La tasa de incidencia de MO, dolor, xerostomía y alteraciones del gusto fueron notablemente más bajas en el grupo de Polaprezinc que en el grupo control, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.	B, 1-
Baharvand M, 2015	BaharvandM, Hamian M, MoosavizadehMA, Mortazavi A, Ameri A.Phenytoin mouth wash to treat cancer therapy induced oral mucositis: A pilot study Primary neuroen- doctrine carcinoma of breast: A rare tumor. Indian J Cancer. 2015 Jan-Mar;52(1):81- 5.	Estudio prospectivo	Pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello, en edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia y quimioterapia.	Radioterapia con/sin quimioterapia	Enjuagues bucales	Enjuague bucal con fenitoína 1%	El enjuague bucal con fenitoína al 1%causó alivio del dolor y mejoría significativa de la calidad de vida en pacientes con MO, pero NO redujo la gravedad de esta en una escala estadísticamente significativa.	B, 1-

PREGUNTA 12. cont.

Henke M 2011	Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzweimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, Berger D. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients un- dergoing postoperative radiochemother- apy for head and neck cancer: a randomized, placebo- controlled trial. J Clin Oncol. 2011 Jul 10;29(20): 2815-20.	Ensayo clínico prospecti- vo (ECA)	Pacientes afectos de carcinoma oral, orofaríngeo, hipofaríngeo o laríngeo en edad adulto, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia (dosis 60-66 Gy) tras cirugía ablativa y quimioterapia (cisplatino).	Radioterapia y quimioterapia	Citoprotectores	Palifermina	La palifermina redujo la aparición de MO grave en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a quimiorradioterapia postoperatoria.	A, I+
-----------------	---	---	---	------------------------------------	-----------------	-------------	---	-------

PREGUNTA 12. cont.

Khanal B, 2010	Khanal B, BaligaM, Uppal N.Effect of topical honey on limitation of radiationinduced oral mucositis: an intervention study. Int J Oral MaxillofacSurg. 2010 Dec; 39(12):1181-5.	Ensayo clínico prospec- tivo (ECA)	Pacientes afectos de carcinoma oral, edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de radioterapia.	Radioterapia	Barreras de las mucosas y agentes protectores. Fármacos naturales	Miel	La miel aplicada topicamente sobre la mucosa oral en pacientes sometidos a radioterapia actúa de manera eficaz a modo protector, limitando así la gravedad e incidencia de la MO.	B, 1-
Chitapanarux 2018	Chitapanarux Tungkasamit, Petsuksiri J, KannarunimitD, Katanyoo K, Chakkabat C, SetakornmukulJ, Wongsrita S, Jirawatwarakul N, Lertbusayanukul C, SripanP. Traisathit P. Randomized con- trol trial of benz ydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation- induced oral muco-s itis.Support Care Cancer. 2018 Mar; 26(3):879-886.	Ensayo clínico prospec- tivo (ECA)	Pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello, en edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de quimioradiote- rapia.	Radioterapia y quimioterapia.	Enjuagues/agentes tópicos bucales de acción mixta	Enjuague bucal Bencidamina HCl	Tanto la gravedad como la incidencia de la MO en los pacientes tratados con Bencidamina HCl fue menor en comparación al grupo con Bicarbonato sódico.	B, 1-

PREGUNTA 12. cont.

Cho HK, 2015	Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of hone y on oral mucositis in patient s with head and neck cancer:A meta-analysis. Laryngoscope. 201 5 Sep;125(9):2085- 92.	Metaanálisis	Pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello, en edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de quimioradiote- rapia.	Radioterapia y quimioterapia.	Barreras de las mucosas y agentes protectores. Fármacos naturales	Miel	La incidencia de la MO moderada a grave es menor en pacientes tratados con miel, en comparación con el grupo control. Además el inicio de la MO fue posterior.	B, 1-
Allison RR, 2014	Allison RR, Ambrad AA, Arshoun Y, Carmel RJ, CiubaDF, Feldman E, Finkel- stein SE, Gandhava- di R, Heron DE, Lane SC, Longo JM, Meakin C, Papado- poulos D, Pruitt DE, SteinbrennerLM, Taylor MA, WisbeckWM, Yuh GE, Nowotnik DP, Sonis ST. Multi- institutional, randomized, double- blind, placebo- controlled	Ensayo clínico prospec- tivo (ECA)	Pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello, en edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de quimioradiote- rapia.	Radioterapia y quimioterapia.	Barreras de las mucosas y agentes protectores.	MuGard	MuGard demostró una mitigación de los síntomas así como retraso en la progresión de la MO.	B, 1-

PREGUNTA 12. cont.

Onseng K, 2017	trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (MuGuard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck. Cancer. 2014 May 1;120(9):1433-40.	Ensayo clínico prospectivo (ECA)	Pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello, en edad adulta, hombre o mujer, durante el tratamiento de quimioradioterapia.	Radioterapia y quimioterapia.	Enjuagues/agentes tópicos bucales de acción mixta	20mg Melatonina	La melatonina adyuvante retrasó la aparición de MO, reduciendo así su incidencia.	B, 1-
----------------	--	----------------------------------	---	-------------------------------	---	-----------------	---	-------

PREGUNTA 13: ¿En qué situaciones está justificado hacer tratamientos odontológicos cruentos durante el periodo de tratamiento oncológico?

Autor y Año	Referencia	Tipo de Estudio	Situación del Tratamiento	Justificación	Resultados	Grado de Nivel de Evidencia
Korfage A, 2010	Korfage A, Schoen PJ, Raghoobar GM, Roodenburg JL, Vissink A, Reintsema H. Benefits of dental implants installed during ablative tumour surgery in oral cancer patients: a prospective 5-year clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2010 Sep; 21(9):971-9.	Estudio clínico Cohortes Prospectivo	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con cáncer oral, edéntulos. Los implantes fueron colocados durante la cirugía tumoral ablativa, además dos tercios de los pacientes recibieron radioterapia después de la cirugía.	Implantes dentales	SI Resultados evaluados a los cinco años de seguimiento. Los pacientes con cáncer oral pueden beneficiarse de los implantes dentales, con una alta tasa de supervivencia, alto porcentaje de pacientes rehabilitados y una alta satisfacción debido a la rehabilitación con sobredentadura tras cinco años de seguimiento.	B 1-
Kojima Y, 2017	Kojima Y, Yamamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Komori T, Ueda N, Kirita T, Yamada SI, Kurita H, Senga Y, Shibuya Y, Iwai H. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017 Aug; 124(2):139-145.	Estudio clínico Cohortes Retrospectivo	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia mayor a 50 Gy. Seguimiento mínimo de un año.	Exodoncia molares con periodontitis apical previa (tras radiación).	NO Existe una correlación entre la exodoncia de molares con periodontitis apical previa y osteoradionecrosis en pacientes sometidos a radioterapia excediendo los 50 Gy. Se aconseja realizar las exodoncias antes del tratamiento oncológico de manera preventiva.	C 2-

PREGUNTA 13. cont.

	a multicenter retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017 Aug; 124(2):139-145.							
Nabil, 2010	Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011 Mar; 40(3):229-43.	Revisión sistemática	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia mayor a 60 Gy.	Exodoncia (tras radiación)	SI/NO	La incidencia de ORN tras una extracción dental posterior a la radioterapia es generalmente baja. En el maxilar inferior en cambio aumenta el riesgo de desarrollar ORN postradiación, si el campo irradiado coincide con la localización del diente extraído.	B 2++	
Wanifuchi S, 2016	Wanifuchi S, Akashi M, Ejima Y, Shinomiya H, Minamikawa T, Furudoi S, Otsuki N, Sasaki R, Nibu KI4, Komori T. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. Oral Maxillofac Surg. 2016 Dec; 20(4):337-342. Epub 2016 Jul 11	Serie de casos Retrospectivo	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con osteoradionecrosis, grado clínico mayor o igual a 2.	Exodoncia (tras radiación)	NO	La aparición de osteoradionecrosis tras la exodoncia dental fue del 21%. Sin depender del intervalo de tiempo entre la radiación final y la extracción, pero estando relacionado con el campo irradiado.	D3	

PREGUNTA 13. cont.

Bueno AC, 2012	Bueno AC, Ferreira RC, Barbosa FI, Jham BC, Magalhães CS, Moreira AN. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. Support Care Cancer. 2013 Apr;21(4): 969-75.	Estudio de Cohortes Prospectivo	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia (50- 72 Gy) con o sin quimioterapia. Seguimiento de 5 a 7 semanas.	Tratamiento Periodontal (pre radiote- rapia y pos- terior mante- nimiento periodontal)	SI	La prevalencia de Enfermedad Periodontal disminuyó. Hubo una reducción significativa de profundidad de sondaje, índice de placa y sangrado al sondaje	B	2-
Huang YF, 2019	Huang YF,, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Chang CT. The association betwe en dental therapy tim elines and osteoradion ecrosis: a nationwide population-based cohort study. Clin Oral Investig. 2020 Jan; 24(1):455-463.	Estudio de Cohortes Retrospec- tivo	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con cáncer oral sometidos a radioterapia.	Endodoncia, raspado y alisado radicular, cirugía oral y exodoncia.	NO	La endodoncia, raspado y alisado radicular, cirugía oral o exodoncias previas y duran- te tratamientos de radioterapia podrían relacio- narse con un mayor riesgo de desarrollo de osterorradiatione- crosis en pacientes con cáncer oral.	B	2-

PREGUNTA 13. cont.

Sandoval ML, 2019	Sandoval ML, Rosen EB, Robert AJ, Nelson JA, Matros E, Gelblum DY ⁴ . Immediate dental implants in fibula free flaps to reconstruct the mandible: A pilot study of the short term effects on radiot herapy for patients with head and neck cancer. Clin Implant Dent Relat Res. 2020 Feb; 22(1):91-95.	Estudio de cohortes Retrospectivo	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta (50-70 años), con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a cirugía ablativa de parte de la mandíbula y radioterapia. Se dividen en dos grupos de cohortes; uno con implantes inmediatos y otro sin.	Implantes inmediatos	SI Ambos grupos tuvieron complicaciones postoperatorias similares, como por ejemplo infección. El grupo donde se colocaron implantes inmediatos presentó menor grado de trismo. De ésta manera el tratamiento de implantes inmediatos no parece estar contraindicado, suponiendo una mejora en la calidad de vida de los pacientes.	B 2-
Sammartino G, 2011	Sammartino G, Marenzi G, Cioffi I, Teté S, Mortellaro C. Implant therapy in irradiated patients. J Craniofac Surg. 2011 Mar; 22(2):443-5.	Estudio cohortes prospectivo	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia mayor o menos a 50 Gy. 36 meses dw seguimiento.	Implantes dentales	SI Se establece una mayor tasa de éxito implantológico en maxilar inferior sometido a radiación entre 40 y 50 Gy. En el presente estudio, un menor tiempo de radiación no asegura un aumento en la vascularización y en consecuencia tampoco una mejor osteointegración.	B 2+

PREGUNTA 13. cont.

Morita H, 2017	Morita H, Imai Y, Yoneda M, Hirofuji T. Applying orthodontic tooth extrusion in a patient treated with bisphosphonate and irradiation: a case report. Spec Care Den tist. 2017 Jan;37(1): 43- 46.	Caso clínico	Mujer de 55 años con linfoma nasal tipo IVB (células extranodulares NK/T), tratada con radiación a dosis 2 Gy. Además de medicación con bisfosfonatos (alendronato) y altas dosis de quimioterapia (dexametasona, etopósido, ifosfamida, carboplatino)	Extrusión y gingivectomia con láser CO ₂ con posterior restauración del diente residual para evitar la extracción del mismo. (segundo premolar izquierdo)	SI La medicación con bisfosfonatos pue- de afectar a los mo- vimientos ortodón- cicos, afectando a la actividad osteo- blástica y sobre todo osteoclásticas. Aun y así, una extrusión en un paciente irradiado y medicado con bisfosfonatos es posible, evitando una extracción y un mayor riesgo de osteoradionecrosis.	D 3
Epstein JB, 1994	Epstein JB, Corbett T, Galler C, Stevenson- Moore P. Surgical periodontal treatment in the radiothera- py treated head and neck can- cer patient. Spec Care Dentist. 1994 Sep Oct;14(5):182- 7.	Serie de casos	Pacientes (Hombres y mujeres), de edad adulta, con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia. 38 meses de seguimiento.	Tratamiento periodontal quirúrgico (levantamiento SI de colgajo y curetaje abierto)	SI No se describen complicaciones atribuibles a la cirugía periodontal, la cual se realizó de manera muy cuidadosa. La cicatrización fue exitosa, ya que se evaluó rigurosamente los campos irradiados y la dosis.	D 3

PREGUNTA 14 ¿Qué actuaciones durante el tratamiento oncológico pueden disminuir la aparición de caries y de lesiones periodontales en pacientes adultos oncológicos orales?

Año de publicación	Autores, Revista y Título	Tipo de estudio	Objetivo	Tamaño muestral	Grupos de estudio Tto. Experimental	Período analizado	Tipo de tto. oncológico	Conclusiones	N. E.	G. R.
2015	Sim CP y cols. Clin Oral Investig. Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients.	Estudio doble ciego aleatorizado.	Determinar el efecto del CPP-ACP en la progresión de la caries en pacientes irradiados con carcinoma nasofaríngeo.	n = 24 (12 casos y 12 controles)	Grupo placebo: crema sin CPP-ACP. Grupo de estudio: crema con 10% de CPP-ACP.	Punto de partida: profilaxis. Rt: 7 semanas. PostRT1: 2 semanas post RT. PostRT2: 3 meses post RT.	Rt solo (n = 7) Rt + Qt (n = 17)	No se obtienen resultados estadísticamente significativos en la aplicación de crema de CPP-ACP para disminuir la progresión de caries	2+	C
2015	Gupta N y cols. Maxillofac Surg. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review.	Revisión sistemática.	Revisar los mecanismos que se incluyen en el desarrollo de la caries por radiación, así como su prevención y manejo clínico.	57 artículos.	Aplicación de distintas concentraciones de fluoruro de sodio. Preparaciones de CD-CP en pacientes con xerostomía.	Artículos de 1965 a 2015.	Rt	La RT induce cambios en la saliva, la dentición y la microflora de los pacientes de NHC. La caries por radiación se produce fundamentalmente por hiposalivación, la cual se puede prevenir al no radiar la zona de las glándulas salivales. Para reducir la incidencia de caries y mejorar la calidad de vida son esenciales las revisiones dentales antes, durante y después de la RT, además de la motivación de los pacientes, un buen control de placa, usar estimuladores de flujo salival y la aplicación de flúor.	1-	No recomendado
2008	Sennhenn-Kirchner S y		Evaluar los cambios del	n = 37 (1993) y n =	Grupo examinado	De 1984 a 1993 y de	RT	Se demuestra la importancia	2+	D

PREGUNTA 14. cont.

	<i>cols.</i> Clin Oral Investig. Dental Therapy Before and After Radiotherapy- An Evaluation on Patients With Head and Neck Malignancies.		cuidado dental en el Dpto. de ORL después de RT de cabeza y cuello, comparando para ello revisiones documentadas en 1993 y 2005.	36 (2005)	en 1993: pacientes que recibieron RT de 1984 a 1993 y se analizó su situación oral antes, durante y después del tto. Grupo examinado en 2005: pacientes que recibieron RT de 1998 a 2005 y se analizó su situación oral antes, durante y después del tto.	1998 a 2005.		no sólo de acudir al odontólogo antes de comenzar el tto. RT, sino durante y después (mucho menos frecuente en la mayoría de los pacientes). Es esencial una cooperación entre profesionales para conocer el estado del paciente.		
2019	Sim CP y <i>cols.</i> Aust Dent J. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy	Estudio doble ciego placebo-control aleatorizado.	Comparar el efecto de un biomimético salival (crema de 10% de CPP-ACP) con SnF2 (gel)/NaF (dentífrico) comparado con el SnF2 (gel al 0,4%) /NaF (dentífrico al 0,32%) en la progresión de caries coronales de pacientes con HNC en tto. con Rt.	n = 24 (12 casos y 12 controles)	Grupo placebo: gel de SnF2 al 0,4% + dentífrico de NaF al 0,32% (n = 12). Grupo control: el de SnF2 al 0,4% + dentífrico de NaF al 0,32% + crema CPP-ACP al 10% (n = 12). En ambos grupos se hicieron revisión y ttos restauradores y limpieza previos.	Punto de partida: después de la limpieza. PreRT1: antes de aplicar la crema. PreRT2: al empezar RT y una semana después de empezar a usar crema, dentífrico y gel. MidRT: a las 4 semanas de empezar RT. PostRT1: a las 2 semanas postRT. PostRT2: a las 12 semanas postRT.	Rt	El flujo salival se vio disminuidos postRT. La progresión de caries coronales en los pacientes del grupo experimental con respecto al control al finalizar RT fue inferior.	2++	C
2009	Meca LB y <i>cols.</i> J Appl Oral Sci.	ECA	Evaluar la influencia del	n = 60 (45 casos y 15	Antes de comenzar la Rt se	Se recolectaron muestras de	Rt	La CLH resultó ser el colutorio que más	2+	D

PREGUNTA 14. cont.

	Influence of preventive dental treatment on <i>mutans streptococci</i> counts in patients undergoing head and neck radiotherapy		gluconato de clorhexidina, el fluoruro de sodio y el yoduro de sodio en la concentración de <i>s. mutans</i> hallada en la saliva de pacientes irradiados.	controles).	separaron los pacientes en grupos: 15 usando CLH 0,12 %, 15 usando NaF 0,5 % y 15 usando NaI 2 %. Se realizó tto. dental general y EHO en cada visita (hasta 6 meses post Rt).	saliva de cada paciente antes del tto. dental, inmediatamente después, pre-RT, inmediatamente y post Rt (a los 30, 60, 90 días y 6 meses).		disminuyó la concentración de en los pacientes, incluso llegando a eliminar la candidiasis y disminuir la mucositis en el grupo control. Los resultados obtenidos evidencian la importancia del control odontológico desde antes de comenzar con la RT.		
2017	Frydrych AM y cols. Aust Dent J. Compliance of post-radiation therapy head and neck cancer patients with caries preventive protocols	Estudio retrospectivo observacional.	Examinar el cumplimiento de protocolos anticaries de los pacientes diagnosticados de HNC.	n = 116	Pacientes diagnosticados con HNC: revisión odontológica inicial (limpieza, tto. restaurador o quirúrgico necesario previo al inicio de Rt). Se estableció protocolo de prevención de caries para todo el seguimiento: - Revisiones dentales periódicas. Dieta no cariogénica. EHO. Aplicación flúor tópico 5000 ppm al día.	De enero 2005 a diciembre 2011 (seguimiento de 12 meses a 9 años).	Rt solo (n = 5) Cía + Rt (n = 49) Q-Rt (n = 46) Cía + Q-Rt (n = 13) Desconocido (n = 3)	Se encontró relación entre la aparición de caries post radiación y un poco compromiso de los pacientes con el protocolo de prevención (mala higiene oral y falta a las citas de revisión). Se relacionó el riesgo de ORN con la poca adherencia al uso de flúor tópico y la falta de seguimiento de las medidas de higiene oral. Sin embargo, no se vio asociada la aparición de ORN con la aparición de caries. La presencia de caries en la cita inicial (antes de comenzar con el tto. oncológico) se relacionó con un menor cumplimiento	2++	C

PREGUNTA 14. cont.

								del protocolo.		
2013	Bueno AC y cols. Support Care Cancer. Periodontal Care in Patients Undergoing Radiotherapy for Head and Neck Cancer	Casos y controles	Evaluar los cambios periodontales después del tto. periodontal y su control en pacientes con tumores malignos localizados en el tracto aerodigestivo superior sometidos a Rt con/sin Qt coadyuvante	n = 28	Grupo de pacientes periodontalmente sanos o con enfermedad periodontal al inicio del estudio.	La Rt recibida duró entre 5 y 7 semanas. Examen periodontal completo antes de comenzar el tto. oncológico, acompañado de las exodoncias necesarias e indicaciones del mantenimiento. A los 10 y 180 días se volvieron a evaluar los pacientes.	Rt con/sin Qt coadyuvante	El tto. periodontal fue eficaz reduciendo el índice de placa y mejorando el estado periodontal (reduciendo profundidad de sondaje y manteniendo el nivel de adhesión).	2+	D
2013	Dholam KP y cols. Int J Dent. Effectiveness of Fluoride Varnish Application as Cariostatic and Desensitizing Agent in Irradiated Head and Neck Cancer Patients.	ECA	Evaluar la efectividad de aplicar barniz de flúor durante 3 meses en pacientes radiados con caries y sensibilidad dental, además de evaluar el cumplimiento de su aplicación.	n = 190	Se les realizó una profilaxis previa a todos los pacientes del estudio antes de comenzar la RT, junto con revisiones cada 3 meses.	15 meses de seguimiento.	Rt	Un buen cumplimiento de la aplicación de barniz de flúor durante 3 meses en estos pacientes aporta una disminución de las caries por radiación y la sensibilidad dental.	2+	D
2018	Gaetti-Jardim E y cols. Arch Oral Biol. Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment.	Casos y controles	Evaluar el efecto de la RT en la prevalencia de microorganismos orales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que no recibieron cuidados dentales preventivos.	n = 28 controles y 28 casos	Grupo control y grupo irradiado.	Evaluación antes de comenzar el tto. y EHO. Se les aplicó un protocolo que debían seguir (2 veces/día dentífrico con F y aplicación de colutorio de 0,05% NaF).	R combinada con: Qt, cía + Qt y cía.	La Rt puede inducir cambios a nivel microbiológico en la flora oral, viéndose afectada principalmente la flora supragingival. Se comprobó que microorganismos del género Candida y de la familia Enterobacteriaceae se vieron aumentados	2++	C

PREGUNTA 14. cont.

								en casos de higiene oral pobre, consumo de tabaco y mucositis severa. Fueron más comunes en aquellos pacientes sometidos a RT sin protocolo previo.		
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

PREGUNTA 15.- ¿QUÉ DATOS SON NECESARIOS EN UN INFORME DE ALTA ONCOLÓGICO PARA ASEGURAR UN BUEN TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DENTAL?

AUTOR Y AÑO	TÍTULO	REVISTA	TIPO ESTUDIO	OBJETIVOS	MUESTRA	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NE	GR
H. Abed, M. Burke, M. Fenlon y cols. 2020	Use of dentures, receipt of information, quality of life, and oral function following radiotherapy for head and neck cancer	Special Care in Dentistry	Estudio transversal sobre cuestionarios estructurados	<p>1- Evaluar el uso, la satisfacción y el impacto del uso de dentaduras postizas después de la radioterapia para la HNC</p> <p>2- Determinar la satisfacción de los pacientes con la información sobre el reemplazo de los dientes perdidos después de la radioterapia</p> <p>3- Evaluar el interés en reemplazar los dientes faltantes para aquellos que no lo habían hecho.</p>	<p>80 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que habían recibido radioterapia en Guy's & St Thomas' Foundation Trust y habían sido vistos en el Departamento de Sedación y Odontología de Cuidados Especiales (SSCD) pre y post radioterapia para una evaluación oral y dental entre 2014 y 2019. A todos los pacientes al menos les faltaba una pieza dental.</p>	<p>El 94% de los pacientes eran parcialmente edéntulos.</p> <p>El 14% de los pacientes habían desarrollado ORN.</p> <p>60 pacientes no habían reemplazado sus ausencias. De los 20 que sí, 17 portaban dentadura postiza pero solo 6 estaban satisfechos con ellas.</p> <p>36-41% de los pacientes estaban insatisfechos con la información que recibieron en cuanto a reemplazo de piezas ausentes.</p> <p>No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a calidad de vida, funcionamiento corporal y estadística de la salud comparando pacientes con dentaduras postizas de los que no.</p>	<p>El equipo dental debe ofrecer a los pacientes más apoyo antes y después de la provisión de dentaduras postizas y más información acerca de cómo pueden reemplazar sus ausencias.</p>		

PREGUNTA 15. cont.

P. Graff, P. Blanchard, J. Thariat y cols. 2019	Post-treatment follow-up of head and neck cancer patients	Cancer/Radiotherapie	Revisión de la literatura	Dar a conocer la importancia del seguimiento de pacientes tratados con cáncer de cabeza y cuello por un equipo multidisciplinar.	Revisión de 44 artículos en el que se incluyen guías de pautas de cuidados de pacientes con cáncer.	La vigilancia después del tratamiento activo del cáncer debe ampliar el alcance y las investigaciones mucho más allá de la detección de tumores como manejar el dolor, optimizar la recuperación, monitorear la atención dental...	El control dental debe continuar de por vida a un ritmo al menos una vez al año y debe ir acompañado de la educación del paciente sobre una buena higiene dental, el uso de profilaxis diaria con fluoruro y la necesidad de prevención, el riesgo de osteonecrosis si es necesario realizar extracciones dentales en el futuro.	2++	C
S. Halminton, O. Arshad, J. Kwok y cols. 2019	Documentation and incidence of late effects and screening recommendations for adolescent and young adult head and neck cancer survivors treated with radiotherapy	Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer	Estudio de cohorte retrospectivo	Determinar la incidencia de toxicidades tardías, efectos secundarios y recomendaciones proporcionadas en el momento de la transferencia de la atención a los proveedores de atención primaria.	162 sobrevivientes de cáncer de cabeza y cuello de entre 15 y 35 años (62% entre 30-35 años), tratados entre 1960 y 2010. El 90% de los casos fueron diagnosticados entre 1990 y 2010. Todos los participantes recibieron radioterapia y el 59% se sometieron también a tratamiento quirúrgico y el 10% a quimioterapia.	El 78% de las historias contenían una o más toxicidad tardía documentada. Respecto a la radioterapia el 44% de los pacientes con xerostomía, 28% con cambios cutáneos crónicos, 22% con fibrosis de cuello, 9% con una segunda malignidad. Respecto a la quimioterapia,	El grupo de Oncología Infantil y la Red Nacional del Cáncer recomiendan a los pacientes tratados con radioterapia un examen y una limpieza dental cada 6 meses. Extracciones dentales junto con cirujanos orales debido al riesgo elevado de osteoradionecrosis.	2++	C

PREGUNTA 15. cont.

ver A, Mayer DK, Hahn EE.	outcomes that are relevant to stakeholders?			existentes con los resultados que las partes interesadas esperan de los planes de atención de supervivencia.	resultados de 8 ensayos controlados aleatorizados (ECA). Entrevistas a 5 supervivientes, 2 cuidadores, 3 proveedores de atención primaria, 3 coordinadores de supervivencia, 6 oncólogos, 2 enfermeras de oncología practicante, 3 enfermeras de oncología y 7 administradores (algunos de los entrevistados desempeñan dos funciones). Total 27 participantes.	resultados del proveedor de atención primaria y ninguno evaluaron a los del cuidador. Ninguno de los ECA evaluó el hecho de mitigar la ansiedad del proveedor ni satisfacer las necesidades educativas ni de información. Sobre los pacientes, si se evaluaron en ECA mitigar el miedo y la ansiedad, cubrir las necesidades educativas y de información y mejorar la capacidad de autocuidado, sin embargo, no se abordaron todas las situaciones posibles como el temor de los pacientes al abandono por parte de su proveedor. Ningún ECA evaluó el control de los supervivientes y cuidadores.	coordinación entre los servicios y los pacientes. Los ECA futuros deben evaluar el servicio y los planes de supervivencia desde todas las perspectivas de los interesados (pacientes y profesional de la salud). Solo con el desarrollo de medidas válidas y confiables de todas las partes interesadas se puede lograr una mayor efectividad de los planes de supervivencia.	
------------------------------	---	--	--	---	--	--	---	--

PREGUNTA 15. cont.

<p>Berkowitz CM, Allen DH, Tenhover J, Zullig LL, Fischer JE, Pollak KI, Hicks MR, Hillson JV, Koontz BF. 2018</p>	<p>Head and Neck Cancer Survivors: Specific Needs and Their Implications for Survivorship Care Planning.</p>	<p>Clinical journal of oncology nursing</p>	<p>Evaluación de encuesta trasversal anónima</p>	<p>Comprender las lagunas de conocimiento de los pacientes sobre la supervivencia y las necesidades de atención de apoyo.</p>	<p>Encuesta de 48 ítems sobre aspectos multidimensionales del período de supervivencia, incluido el conocimiento del cáncer y los efectos secundarios del tratamiento, el uso y conocimiento del alcohol y el tabaco, las preferencias de aprendizaje, los proveedores de atención médica y la coordinación de la atención, y el apoyo de los cuidadores en una muestra de 41 pacientes adultos a tres meses de completar su tratamiento frente al cáncer de cabeza y cuello.</p>	<p>Entre otras preguntas acerca de los efectos secundarios de tratamiento, conocimiento y uso de tabaco y alcohol; preferencias de aprendizaje, apoyo al cuidador y proveedores de atención médica y coordinación de la atención, solo 23 pacientes visitaban a su dentista con regularidad.</p>	<p>Los resultados muestran que la mayoría de los pacientes con HNC tienen interés en obtener más información y voluntad de aprender del equipo de atención médica, así como interés en la información escrita o electrónica para reforzar el conocimiento.</p>	
<p>Berkowitz CM, Allen DH, Tenhover J, Zullig LL, Fischer JE, Pollak KI, Hicks MR, Hillson JV, Koontz BF. 2018</p>	<p>A survey of information needs and preferences of patients with head and neck cancer</p>	<p>Oncology Nursing Forum</p>	<p>Encuestas basadas en el cuestionario de Necesidades de Información de Cabeza y Cuello (HaNiO), dos secciones sobre modos de entrega de información, cuatro preguntas</p>	<p>Determinar las necesidades y preferencias de información de los pacientes que tenían cancer de cabeza y cuello</p>	<p>205 encuestas a pacientes de entre 18 y 65 años con tratamiento completado en el último mes a cinco años (2009-2014)</p>	<p>La información considerada más importante era la referente a los elementos de supervivencia, perfil de la enfermedad, tratamiento y efectos secundarios.</p>	<p>La necesidad de información detallada sobre signos y síntomas de recurrencia y cura, rehabilitación después del tratamiento, plazos de tratamiento y recuperación y asistencia financiera, fueron muy importantes para los participantes.</p>	

PREGUNTA 15: cont.

					abiertas y cuatro elementos demográficos. HaNIO tiene buena consistencia interna y confiabilidad.				asociado al VPH en la fase de recuperación posterior al tratamiento.	de carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y orofaringe por VPH.	Internet fue la fuente elegida como preferente para obtener información útil en un futuro.	Del mismo modo, se destaca la importancia y la utilidad de internet para obtener este tipo de información.		
L. Nekhyudov, C. Lacchetti, N. Davis y cols. 2017	Head and neck cancer survivorship care guideline: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the American cancer society cancer society guideline	Journal of Clinical Oncology	Guía Clínica	Proporcionar recomendaciones sobre el manejo de pacientes adultos después del tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.	349 artículos resultantes de la búsqueda y 184 artículos como base de pruebas, después de una revisión a texto completo (desde 2004 hasta abril de 2015). <2% de los artículos fueron calificados como NE I, <4% NE IA, <1% NE IC y <3% NE IIA. La mayoría se calificó como NE III (28%) y 0 (64%).				Recomendaciones claras, completas y basadas en la evidencia científica más relevante a pesar de que muchas declaraciones sobre la detección y el manejo de efectos tardíos y a largo plazo se basan en evidencia limitada.	Los dentistas forman parte del equipo de atención de supervivencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Todo el equipo de atención debe comunicarse con regularidad y compartir información acerca del tratamiento recibido, riesgo de recurrencia, signos y síntomas de recurrencia, efectos tardíos y a largo plazo.	1- B			
Sterba KR, Zapka J, LaPelle N, Garris TK, Buchanan A, Scallion M, Day T. 2017	Development of a survivorship needs assessment planning tool for head and neck cancer survivors and their caregivers: a preliminary study	Journal of cancer survivorship: research and practice	Evaluación de encuestas	Conocer los principales desafíos del final del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello para desarrollar una herramienta de planificación de evaluación de necesidades de supervivencia y evaluar su aceptabilidad y viabilidad.	31 entrevistas a sobrevivientes y cuidadores. 14 entrevistas con parejas de sobrevivientes y cuidadores, de los cuales el 71% eran parejas y 3 entrevistas individuales a sobrevivientes.				La herramienta de planificación de evaluación de necesidades de supervivencia tiene como objetivo ayudar a facilitar la transición al periodo posterior de tratamiento.	Este tipo de herramientas puede aportar además de la información clínica del paciente, mensajes, remisiones y recursos educativos; consejos prácticos y apoyo. Así como, evaluaciones sobre				

PREGUNTA 15: cont.

<p>F. Samin, J. Epstein, Z. Zumsteg y cols. 2016</p>	<p>Oral and dental health in head and neck cancer survivors.</p>	<p>Cancers of the Head & Neck</p>	<p>Revisión de la literatura.</p>	<p>Conocer el papel de los proveedores de atención de la salud dental y proporcionar protocolos de atención bucodental en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.</p>	<p>Los sobrevivientes habían completado su tratamiento en los últimos dos años.</p>	<p>Fue considerada favorable por supervivientes, cuidadores y proveedores de atención médica.</p>	<p>el manejo de los síntomas, preocupaciones emocionales, etc.</p>	<p>2++</p>	<p>C</p>	
<p>Pace-Balzan A, Butterworth C, Lowe D, Rogers SN. 2014</p>	<p>Do head and neck cancer survivors attend a high street dentist on a regular basis?</p>	<p>The European journal of prosthodontics and restorative dentistry</p>	<p>Evaluación de encuestas y revisión de la literatura.</p>	<p>1- Determinar la proporción de pacientes que han asistido a un dentista de forma regular 2- Investigar si la edad, sexo,</p>	<p>672 pacientes supervivientes de carcinoma de células escamosas encuestados entre 2009 y 2010</p>	<p>2009-2010: El 66% de los pacientes encuestados decían tener dentista regular.</p>	<p>A pesar de que la mayoría de los pacientes afirmaron que acudían regularmente a su dentista, aún hay un gran porcentaje de pacientes que no asisten al</p>	<p>Dado que los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello han aumentado requieren un cuidado bucal especializado por parte de personal capacitado. Los oncólogos y los dentistas deben colaborar para optimizar esta atención y aumentar el conocimiento de medidas preventivas y terapéuticas.</p>	<p>2++</p>	<p>C</p>

PREGUNTA 15: cont.

	<p>estado dental, estadio, sitio del tumor, radioterapia y tiempo transcurrido se asocian con la asistencia dental regular.</p> <p>Comparar los datos obtenidos con los disponibles en la literatura</p>	<p>511 pacientes de la cohorte de 2007-2009 (442 con tratamiento curativo y 69 con cuidados paliativos).</p>	<p>Las únicas variaciones observables fueron una respuesta menor en pacientes de 75 a 84 años, así como en pacientes que abandonaron la educación formal antes de los 16 y pacientes con estadio T3 y T4.</p> <p>El 69% de los pacientes que respondieron tener dentista acudían regularmente (cada 6 meses o 1 vez al año). De los cuales, el 28% no presentaban piezas naturales frente al 84% que si tenían dientes naturales.</p> <p>No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los tratados con radioterapia.</p> <p>2007-2009:</p> <p>282 pacientes disponían de datos de OPG. A esta cohorte no se le realizó en este periodo de</p>	<p>seguimiento y tratamiento dental de rutina después del tratamiento de un cáncer de cabeza y cuello.</p> <p>Una evaluación dental antes y después del tratamiento es un factor clave para la calidad del servicio.</p>
--	--	--	---	--

PREGUNTA 15: cont.

<p>J. Epstein, J. Thariat, R. Bensadoun et al. 2012</p>	<p>Oral complications of cancer and cancer therapy</p>	<p>CA: A Cancer Journal for Clinicians</p>	<p>Guía Clínica</p>	<p>1- Describir las complicaciones orales del cáncer de cabeza y cuello y de su terapia. 2- Conocer las intervenciones para la prevención y tratamiento de las complicaciones más frecuentes.</p>	<p>Guía clínica basada en la revisión de 246 artículos.</p>	<p>Los avances en el tratamiento del cáncer han dado lugar a cambios en la incidencia, naturaleza y gravedad de las complicaciones orales. Se reconoce que se necesita un manejo agresivo de las toxicidades orales para garantizar una salud bucal y un bienestar general óptimos a largo plazo.</p>	<p>Aunque algunas de las toxicidades orales de las terapias de cáncer de cabeza y cuello pueden reducirse, siguen siendo inevitables. Es muy importante que todo el personal involucrado en el tratamiento del cáncer y el seguimiento de los sobrevivientes conozcan las complicaciones y sepan actuar conforme a la prevención e intervención adecuada.</p>	<p>1-</p>	<p>B</p>
					<p>tiempo la pregunta de las visitas regulares al dentista. El 20% de los pacientes eran edéntulos totales y solo el 17% tenían su dentadura completa. De los 282 pacientes, 230 fueron encuestados en 2009-2010. El 60% tenían dentista regular, de los cuales, el 64% acudían regularmente.</p>				

PREGUNTA 16.- ¿QUÉ PLAZOS POSTRATAMIENTO ONCOLÓGICOS SON LOS ADECUADOS PARA REALIZAR DISTINTAS ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS?

Autor	Tipo estudio	Intervención	Resultados	Grado evidencia
Wanifuchi y cols., (2016)	Cohorte retrospectiva 33 pacientes con ORN No tratamiento con antirresortivos 15% DM 73% enf. Periodontal Sin traumatismos protésicos 76% quimioterapia simultánea (60% cisplatino)	-Relación entre extracción dental y ORN -Intervalo de tiempo entre extracción e inicio o final de la RT	Solo el 21% de las ORN fueron debidas a extracción dental (2 grado 2 CTCAE) como resultado de extracción dental, 7 de los 33 pacientes con ORN. 82 % localizada en región molar mandibular. Existe una relación entre el campo irradiado y la localización de la ORN. 100 % de los pacientes (4) que recibieron RT después de la extracción desarrollaron ORN independientemente del tiempo transcurrido entre la extracción y el inicio de la RT (37.5 m; rango 27-120 m). 49 % del total de los pacientes en los 2 años post RT. 50 % de los pacientes con extracciones antes de RT desarrollaron ORN. 3 de 5 casos bilaterales de ORN sin causa obvia, incluida exodoncia. Deben realizarse extracciones profilácticas según el campo a irradiar y la dosis de irradiación.	2+
Chang y cols. (2007)	Cohorte retrospectiva Seguimiento medio 3,8 años (413 pacientes) Grupo 1: RT pre-exodoncia Grupo 2: RT post-exodoncia (16% quimioterapia previa o concurrente)	Proporción de ORN en edéntulos, exodonciados pre-RT en relación con el estado dental	19% de los pacientes requirieron extracciones post-RT 1% de los pacientes edéntulos 15% de los que se practicaron exodoncias pre-RT 9% de los que no se practicaron exodoncias pre-RT 16% ORN en los pacientes con dientes con pobre pronóstico en el campo de irradiación y exodoncias pre-irradiación 6% ORN en los pacientes con dientes con pobre pronóstico en el campo de irradiación y exodoncias pre-irradiación 15% ORN en los pacientes con dientes con buen pronóstico en el campo de irradiación y exodoncias pre-irradiación (vs 6% en pacientes que no se practicaron exodoncias) En el análisis univariante, las exodoncias pre, clasificación T, braquiterapia, Dosis de irradiación ≥ 70 Gy fueron significativas, mientras que en el multivariante, solo la dosis de irradiación ≥ 70 Gy fue significativamente asociado a ORN Concluyen que no es recomendable exodonciar dientes en buen estado de forma profiláctica para disminuir el posible riesgo de ORN	2+
Beech y cols. (2016)	Transversal (190 pacientes) 87,9% quimioterapia concurrente Grupo 1: 109 solo exodoncias pre RT Grupo 2: 30 solo exodoncias post RT Grupo 3: exodoncias en ambos tiempos		15,3% ORN (29 casos) ORN 26 mandibulares, 3 maxilares 86.2% (25 casos) en pacientes con exodoncias pre-RT 75.9% localizados en el lugar de la exodoncia pre-RT. 2 casos en edéntulos totales. 2 pacientes desarrollaron ORN sin ninguna exodoncia pre o post RT Ningún edéntulo antes del tratamiento desarrolló ORN Dependiendo del número de extracciones aumenta el Odds en casos post RT Hay asociación al consumo de tabaco y ORN Los pacientes que necesitan extracciones pre y post RT tienen una Odds de 7,50, $p=0,023$ Las exodoncias previas no protegen de la aparición de ORN	

PREGUNTA 16. cont.

Nabil y cols. 2011	Rev Sistemática	Factores de riesgo de aparición de ORN post extracción dental en pacientes irradiados. Evalúan 2 grupos: 1/ exodoncias practicadas el 1er año post RT, 2/ exodoncias practicadas más de 2 años después de RT	Incidencia total ORN 7% Incidencia con terapia O2 hiperbárico 4% Incidencia con administración de ATB 6% Grupo 1: 8% ORN Grupo 2: 16% ORN (mayor incidencia entre 2-5 años) El mayor riesgo lo presentan los pacientes con extracciones mandibulares en el campo de irradiación y dosis > 60Gy	1 -
Kuo y cols. (2016)	Cohortes retrospectiva 1759 pacientes Seleccionadas aleatoriamente 2 grupos 522 con extracciones post RT resto no (2000-2013)	Factores de riesgo ORN comparan: Grupo 1: pacientes irradiados con exodoncias post RT (522) Grupo 2: pacientes irradiados sin extracción post RT (1237). Seguimiento 3.02 años (rango 0.62-8.89, ±2.07) Excluyen pacientes que recibieron < 50 Gy	Incidencia total de ORN en 1759 pacientes tratados con RT 2,22% en una media de seguimiento de 3,25 años (0,6-8,89 [2,07] diagnosticada entre 0.24–7.93 años, ±1.97. La prevalencia de ORN grupo 1 (5.17% , 27/522) fue significativamente mayor que en el grupo 2 (0.97%, 12/1237) (riesgo Z= 5.4661; 95% IC 0.0269–0.0571, p < 0.0001). En el grupo 1 el riesgo de ORN fue mayor si las exodoncias se practicaron en ≤0.5 años (n=103) comparado con los pacientes exodonciados en >0.5 años después de la RT (n=419) (riesgo Z=-2.1506; p=0.0315) En los pacientes del grupo 1, la exodoncia de ≥ 5 dientes presentaron un riesgo del 2,4%, mientras que en los que se exodonciaron > 5 dientes el riesgo fue del 12% (Z-score = 4.5062; p < 0.0001) Las exodoncias durante entre 0 -6 meses post o durante la RT y la exodoncia de ≥ 5 disminuyen la prevalencia de la ORN.	
See Toh y cols. (2018)	Retrospectivo	Incidencia ORN en pacientes irradiados por cáncer orofaríngeo comparando grupo extracciones antes o después de la irradiación	The statistical analysis showed that there was no correlation between dental extractions pre- or post-RT and the development of ORN. CONCLUSIONS: No specific parameter was directly associated with dental extractions, although smoking and increased number of teeth removed preradiation seemed to be prevalent in patients who developed ORN.	2+
Yi-Fan Huang y cols. (2019)	Cohorte retrospectiva 198 (2,68%) casos de ORN en 7394 casos tratados por cáncer oral, seguimiento mínimo 1 año)	Riesgo de ORN en pacientes a los que se practica un tratamiento endodóncico, obturaciones (amalgama, composite o ionómero de vidrio), curetaje supra o subgingival, exodoncias, cirugía bucal (extracción quirúrgica, cirugía periapical, cirugía periodontal, hemisección, amputación, autotransplante, exéresis quística, biopsia, secuestrectomía, resección de fístulas,	El tiempo de instauración de un tratamiento dental tiene un impacto significativo en la ORN en pacientes con cáncer oral (P<0.05). La obturación de caries no tuvo relación con el riesgo de ORN independientemente del grupo. El curetaje supra o subgingival aumenta la prevalencia de la ORN (hazard ratio [HR], 2.28 and 1.77, respectivamente). El tratamiento endodóncico entre 2 semanas y 1 mes pre RT aumenta el riesgo de ORN 5.83 veces. El curetaje supra o subgingival iniciado entre 3-6 meses post RT aumenta la prevalencia de la ORN 2.2 veces. La cirugía bucal, independientemente del grupo aumenta el riesgo de ORN 1,85 veces. La exodoncia practicada durante las 2 semanas post RT o de 1 a 3 meses antes aumentan la prevalencia de la ORN (HR=1.49, HR=2.63 respectivamente) Practicar una cirugía bucal 3 meses antes de la RT a 6 meses después, aumenta el riesgo de ORN 1.85 veces. La quimioterapia combinada con cirugía bucal aumenta la prevalencia de la ORN en 2.55 veces. Escoger el mejor momento para practicar un tratamiento dental puede reducir efectivamente la infección bucal y el	

PREGUNTA 16. cont.

		injertos de piel o mucosa, alveoloplastia, cirugía glandular salival, etc.) pre o post RT, con administración simultanea o no de quimioterapia. Grupos de pacientes del estudio: 1/ tratamientos dentales 2 semanas antes de RT, 2/ entre 2 semanas y 1 mes antes de RT, 3/entre 1 y 3 meses antes de RT, 4/durante la RT, 5/1 mes post RT, 6/ de 1-3 meses post RT, 7/entre 3-6 meses post RT Comorbilidades (factores de confusión): Xerostomía, periodontitis, tratamiento con quimioterapia, esteroides o AAS	riesgo de ORN.	
Strohl y cols. (2019)	Comparación de cohorts retrospectivas (T3-T4a, N2 o >)	Comparan el retraso en la instauración de la RT postoperatoria (> 6 semanas) en 34 pacientes a los que se extraen dientes periodontales en el campo de irradiación Grupo 1: antes o durante la cirugía resectiva (13) Grupo 2: después (21)	Resultados en términos de retraso de la instauración de la radioterapia (>6 semanas). Los pacientes del grupo extracción pre o intraoperatoria tienen menos retraso en la instauración de la RT. 91.1% extracción de la totalidad de los dientes. RT se instauró en > 6 semanas en el 30.8% de los pacientes con exodoncias previas o intraoperatorias 72.4% la RT se instauró en > 6 sem en los pacientes con exodoncias postoperatorias (P = .02). No dan resultados en términos de ORN u otras complicaciones ni relaciones con comorbilidades.	
Beech y cols. (2014)	Revisión narrativa	Tratamientos dentales en pacientes irradiados (pre, durante y post RT)	Los tratamientos, salvo emergencias, deben instaurarse en las mejores condiciones bucales posibles. Es preferible una obturación, tratamiento de conductos con o sin coronectomia, antes que una exodoncia. Es preferible obturar las cavidades con ionómeros modificados. La confección de una prótesis fija no es recomendable dada la alta incidencia de caries de cuello, en caso de hacerse deberá hacerse una preparación supragingival. Las prótesis removibles se evitarán al menos durante el primer año post-op (mínimo 6 meses)	

PREGUNTA 16. cont.

			La exodoncias deben ser atraumáticas y bajo profilaxis antibiótica que reduce un 1% el riesgo absoluto de ORN. El trismus, mucositis y xerostomía, dificultan los tratamientos. No establece ningún plazo de tiempo que aumente la seguridad de los tratamientos.	
Lilly y cols. (1998)	Serie de casos	22 pacientes tratados con endodoncia (11 maxilar, 11 mandíbula) de dientes incluidos en el campo de irradiación	No especifica si los dientes son uni o multirradiculares con pulpa necrótica (periodontitis crónica periapical) o aguda . Seguimiento medio 19 meses. Tiempo medio entre RT y endodoncia 50 meses (24-80 meses). 2/22 fallos	
Chen y cols. (2014)	Cohorte retrospectiva	1692 pacientes tratados por cáncer oral seguidos 36,8±16,4 meses. 68,2% tratados con RT (>60 Gy)	6,2% presentaron ORN a los 29,8 ±22,9 meses. Recomiendan exodoncias a los 2 años post RT. No encuentran diferencias entre los pacientes a los que se practicaron exodoncias antes o después de la RT.	
Seto y cols. (1985)		35 dientes endodnciados (54 raíces) post RT, seguimiento 6-54 meses	46 raíces mantenidas. No ORN	
Hu, Smales y Yip (2005)	Serie de casos	15 pacientes, 146 caries de cuello con ionómero de vidrio. Grupo 1: tratados técnica convencional (rotatorio) Grupo 2: Tratados con técnica ART* (instrumento manual). Controles a 6, 12, 24 meses.	No hay diferencias significativas entre el éxito de los tratamientos (6 meses 98,6 y 95,9; 12 meses 87,7 y 84,4; a los 24 meses 65,2 y 66,2 para la técnica convencional y ART respectivamente). El éxito es significativamente menor en dientes con restauraciones extensas con 3 o más caras, especialmente para la técnica ART (p=0,003), con un fallo total a los 2 años del 79,3 %, especialmente en dientes anteriores.	
Gerngross y cols. (2005)	Cohorte retrospectiva	190 pacientes edéntulos totales rehabilitados con prótesis completa. Grupo 1: colocación prótesis a los 180 días, Grupo 2: colocación de la prótesis entre 181-365 días Grupo 3: > 365 días	Objetivos: 1/ Complicaciones antes y después de la colocación de la prótesis en pacientes irradiados, 2/ Relacionar las complicaciones con el tiempo en el que se instaura la RT y la colocación de la prótesis. Tiempo de espera entre cirugía oral y RT: 10 días (a mayor tiempo de espera no mejoran las complicaciones significativamente) 18% complicaciones pre-prótesis y 28% post-prótesis. 2,1% presentaron ORN (4 casos: 2 antes de la colocación de la prótesis y 2 después) 92% recibieron la prótesis antes de 90 días. Los pacientes que recibieron la prótesis en < 6 meses tuvieron menos complicaciones respecto a periodos más largos. Sin diferencias significativas entre los grupos respecto a la ORN relacionada con el tiempo de entrega de la prótesis. Los pacientes que presentaron complicaciones habían sido irradiados en ambos lados mandibulares. La mayoría de los pacientes irradiados que presentaron complicaciones recibieron una dosis > 50 Gy (26,8%) Los pacientes irradiados presentaron más complicaciones que los no irradiados (OR 1.7).	

PREGUNTA 17.- ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ JUSTIFICADO LA REALIZACIÓN DE ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS PALIATIVAS?

Autor	Tipo estudio	intervención	resultados	Grado evidencia
Mercante y cols.	Estudio multicéntrico Cohorte prospectiva 669 pacientes Seguidos durante un periodo de 6 meses (3,1% cáncer de cabeza y cuello)	Observacional Presencia de boca seca, mucositis y disfagia para sólidos o líquidos (0-10), limitaciones en la nutrición e hidratación (necesidad de vías alternativas), tratamientos farmacológicos causantes de boca seca o para el tratamiento de la enfermedad	Sin criterios de inclusión/exclusión, excepto la capacidad de comunicarse. 71,3% en terapia paliativa. 6,4% recibieron RT, 3,9% cirugía de cabeza y cuello. Se asocia con cáncer de cabeza y cuello: mucositis (22,3%) (OR 6,31, IC 39,48 p=0,049). boca seca (40%) (OR 1,3 IC 5,03), disfagia (15%) (OR 17,7 IC 108,82). Mucositis se asocia la boca seca y a disfagia (65,8% y 28,9% respectivamente) y boca seca a disfagia (25,6% p 0.00). La mucositis limita la ingestión de líquidos en un 60% de los pacientes y en un 40% afecta severamente la nutrición e hidratación lo que puede precisar ingreso hospitalario Proponen: Tratamiento boca seca: Clorhexidina, antifúngicos, bencidamina, terapias naturales. Tratamiento disfagia: palifermina (KFG: factor de crecimiento de queratinocitos recombinante humano)	III
Cocks y cols.	GPC	Cuidados paliativos y de soporte para pacientes de cáncer de cabeza y cuello	Proponen para el tratamiento de la mucositis dolorosa (debido al tratamiento, infección o tumor): agentes tópicos como el sulcrafato (sucrosa sulfato), bencidamina (AINE tópico: carbenoxolona disódica), clorhexidina, corticoides, preparados anestésicos en gel bioadhesivo preferentemente	IV
Nikles y cols.	N-of-1 (EC en el que un solo paciente es el ensayo completo)	Ensayo en 13 pacientes prilocaina 4% (6 mg), 3 ciclos de días, en gotas comparado con placebo (3 ciclos de 3 días) - tiempo total 18 días-, para el tratamiento paliativo de la boca seca en pacientes con cáncer avanzado	Prilocaina (colinérgico en tratamiento de la hiposalivación) valora sus resultados en síntomas con la escala Xerostomia Inventory (XI) y en calidad de vida (OHIP) (cuestionario autorrellenable), mejor y peor boca seca (NRS), Patient Global Impression of Change (PGIC), Valoración de disfagia y disgeusia (NRS), escala de Karnofsky para medir la estabilidad funcional, reporte de efectos adversos. 9 pacientes completan 1 ciclo, 4 2 ciclos, de los que solo 2 responden. Causas de abandono: empeoramiento del estado general, toxicidad inaceptable del tratamiento, incumplimiento del tratamiento, revoco del consentimiento. Conclusión: el tratamiento con prilocaina gotas fue inaceptable para la mayoría de los pacientes. El preparado debe ser reformulado corrigiendo las dosis, formulación y método de administración	IIb
Kvalheim y cols.	ECA	30 pacientes. Comparan la eficacia de 3 hidratantes orales: glicerol al 17% en solución acuosa, triéster de glicerol oxigenado (Aequasyl®), óxido de polietileno con hidroxiprolimetil celulosa (Sallient®)	El glicerol al 17% mostró el mejor resultado inmediatamente tras su aplicación, pero sin eficacia a las 2 h. Aequasyl®, Sallient® mostraron un resultado más prolongado. Todos los productos ofrecían una eficacia similar respecto al discomfort, mejora en el habla y dolor, pero los pacientes prefirieron el glicerol 17% sobre los otros productos por su sabor, consistencia y facilidad en la aplicación. La corta duración del glicerol al 17% puede compensarse con una mayor frecuencia en su aplicación.	IIa

PREGUNTA 17. cont.

Wu y cols.	Revisión de Revisiones sistemáticas	Evaluación de calidad con Methodological Quality of Systematic Reviews Instrument	No existe evidencia sobre la mejora de la xerostomía en pacientes con cáncer de cabeza y cuello respecto al tratamiento de la xerostomía post irradiación mediante acupuntura, aunque en una de las revisiones sistemáticas incluidas se concluye que la acupuntura aumenta el flujo salival (valoración del flujo salival o por percepción subjetiva). Ref 19. O'Sullivan, E. M. & Higginson, I. J. Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced Xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. <i>Acupunct Med</i> 28, 191–199, doi: 10.1136/aim.2010.002733(2010). Sin embargo, no se han reportado efectos adversos	IV
Alt-Epping y cols.	Estudio de cohorte (pacientes en tratamiento paliativo)	Prospectivo exploratorio en 101 pacientes con un seguimiento de 8 meses en el que se estudia la prevalencia de síntomas subjetivos, signos, bacteriología, micología y virología mediante cultivos y PCR, correlacionados con la historia clínica en pacientes en una unidad de pacientes terminales	Los trastornos del gusto y la boca seca se correlacionaron con la colonización/infección oral por <i>Candida Albicans</i> (OR 2.58, [0.96, 6.99] y 3.11, [0.95, 10.25] respectivamente). No se correlacionaron otras asociaciones. <ul style="list-style-type: none"> • Solo 2 pacientes presentaban cáncer de cabeza y cuello • No proponen ningún tipo de tratamiento 	
Wiseman	Revisión narrativa	Cuidados paliativos odontológicos en pacientes con cáncer avanzado (sin especificar localización primaria)	El tratamiento paliativo dental debe estar dirigido, desde un punto de vista realista, tanto a mantener como a mejorar la función. El autor ha desarrollado un enfoque CARE: C el dentista debe proveer confort mediante medidas que mantengan o mejoren la función, teniendo en cuenta que la calidad de vida es fundamental. A el estado de la cavidad bucal debe estar continuamente valorada a lo largo del proceso en función del pronóstico del paciente. RE el realismo debe modelar el tratamiento definitivo. A lo largo de las fases del tratamiento paliativo, desde el momento en el que el paciente participa activamente en su cuidado oral hasta que entra en estado de coma, el papel del tratamiento oral paliativo es el de proveer confort, asegurando que el paciente está libre de dolor y de infección dental. Se estima que la confección de una prótesis, la colocación de implantes no debe hacerse si el pronóstico de vida es menor de un año. El tratamiento de las caries debidas a la xerostomía, medicación, irradiación, deshidratación y tipo de dieta (consistencia pastosa y preferencia por alimentos dulces), debe hacerse con la técnica sándwich (fondo de la cavidad obturada con ionómero de vidrio y una capa superior de composite). Los tratamientos con hidratantes de la mucosa y el cepillado, así como las fluorizaciones deben ser aplicados para tratar la xerostomía y la recidiva de la caries tratada o su aparición. El rebase de las prótesis (rebase asociado a antifúngico) o su desinfección debe practicarse 3 veces a la semana.	IV

PREGUNTA 17. cont.

Nakajima	Cohorte retrospectivo	Estudio retrospectivo de pacientes con cáncer terminal (excluyendo cáncer de cabeza y cuello) ingresados consecutivamente en hospital (2 años) . Grupos divididos por factor pronóstico: pacientes con buena capacidad para alimentarse (115), pacientes con pobre capacidad para alimentarse (158) y comparan la severidad de los síntomas y signos de boca seca, estomatitis, candidiasis	13 pacientes con cáncer de cabeza y cuello pero no bucal (5 buena capacidad, 8 mala capacidad para alimentarse con correspondencia entre mala capacidad y mal estado general) La incidencia en general de boca seca, estomatitis y candidiasis fue mayor en los que presentan mala capacidad para alimentarse (38,3% vs 81% $p<0.001$, 10,4% vs 16,5% y 6,6% vs 22,8% $p0.0002$ respectivamente. Los casos severos de boca seca se asocian a mala capacidad para alimentarse ($p<0.0001$) Un 80% de los casos mejoraron la boca seca con procedimientos estándar o por procedimientos aplicados por especialistas de cuidado bucal. El control de los problemas orales mejoran la calidad de vida de los pacientes terminales	
Mulk y cols.	Revisión narrativa		Los dentistas deben incluirse en el equipo que cuida al paciente terminal El cuidado de la higiene, la hidratación, la estimulación de la producción de saliva, la extracción de dientes que causan dolor o infección o la colocación de prótesis fijas o removibles con mínima apoyo mucoso, el tratamiento de la candidiasis, mucositis y boca seca y la desinfección de las prótesis estarán dirigidos a evitar complicaciones futuras, aumentar el confort y la calidad de vida <ul style="list-style-type: none"> No da plazos en función del estado del paciente 	IV
Davis y Hall	Revisión narrativa		Preconiza el uso de estimulantes de saliva en lugar de sustitutos debido a que la composición de la saliva producida por el paciente es la adecuada (chicle blando) que parece ser más efectivo que los ácidos o la saliva artificial, aunque puede causar trastornos como dolor de cabeza, flatulencia, alergia a los aditivos, etc. Ácidos orgánicos: vitamina C, ácido cítrico, ac. Mállico (manzanas). La asociación ácido mállico y cítrico parece ser la más efectiva en pacientes con disfunción de las glándulas salivares causadas por radioterapia (RT). Deben prescribirse con precaución en los pacientes con lesiones mucosas, mucositis, fisuras linguales, por provocar irritación de la mucosa, o en dentados debido a su pH ácido. Anticolinérgicos (parasimpáticomiméticos se han demostrado efectivos en las xerostomias debidas a tratamientos farmacológicos o por RT. Deben usarse con precaución en pacientes con patología pulmonar obstructiva crónica o cardiovascular incontrolada.	IV

PREGUNTA 17. cont.

			<p>Acupuntura parece eficaz en el tratamiento de la disfunción glandular de causa farmacológica</p> <p>Los sustitutos de la saliva (carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, mucina) pueden ser eficaces en las disfunciones causadas por RT o farmacológicas, agradables y de fácil uso, y tener sustancias añadidas como antisépticos pero debe tenerse en cuenta que deben ser de pH neutro y contener flúor. Son de corta duración (10'-30')</p> <p>Se recomiendan medidas preventivas: buena higiene (2 veces al día), higiene de la prótesis 1 vez al día por la noche, evitar azúcares, dentífrico fluorado 5000 ppm, evitar bebidas ácidas o alcohólicas, evitar medicación que cause xerostomía, acudir a controles por dentista e higienista de forma regular.</p> <p>Los cuidados bucales deben ser personalizados para cada caso.</p>	
Lagman y cols.	Estudio before and after (prospectivo observacional, no cegado para el paciente)	57 pacientes reclutados antes de su ingreso en un centro de cuidados paliativos con presencia de lesión blanquecina sintomática bucal compatible con infección fúngica, capaces de tragar y de dar consentimiento informado, con una expectativa de vida superior a 1 semana	<p>Se autocita constantemente</p> <p>La sintomatología se califica subjetivamente como leve, moderada o severa (variable de escala 1,2,3 respectivamente).</p> <p>Se suministra 1 dosis única vía oral de fluconazol 150 mg y se recomienda cepillado vigoroso de la prótesis 1 vez al día, por la noche e inmersión de la prótesis en una solución de gluconato de clorhexidina.</p> <p>Se evalúan los resultados a los 3,4 o 5 días de forma subjetiva (resolución completa, parcial, sin respuesta, si los síntomas desaparecen completamente, mejoran en un 50% al menos, o en menos de un 50%.</p> <p>Solo 9 de los 15 pacientes cumplieron las indicaciones de cuidado de la prótesis. 96,5% de los pacientes mostraron mejoría mayor del 50% (55 de los 57 pacientes reclutados), los restantes necesitaron tratamiento más prolongado.</p> <p>Efectos adversos: náuseas (4), dolor abdominal (1) y diarrea (1), aunque podrían ser secundarios a la propia enfermedad.</p> <p>Una dosis única parece ser un buen tratamiento en pacientes terminales con lesiones fúngicas orales sintomáticas, teniendo en cuenta que son pacientes polimedcados este resultado permite pensar en un tratamiento alternativo al clásico de 7 a 14 días</p> <p>Evalúan los mecanismos de prevención, los resultados de los tratamientos de la mucositis, disfagia, sensibilidad mucosa, xerostomía e hiposalivación, estenosis, exceso de producción mucosa, salud dental y trismus.</p>	IIB
Murphy y Gilbert	Revisión narrativa por expertos	Tratamientos de soporte, prevención y tratamiento en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello		

PREGUNTA 17. cont.

Wolff y cols.	Revisión narrativa	Revisión de diferentes tratamientos paliativos de la hiposalivación y xerostomía con valoración de la evidencia disponible de cada uno	Ningún comentario sobre los posibles tratamientos dentales. Buenos comentarios sobre la xerostomía e hiposalivación en cuanto a prevención y tratamiento	IV
			<p>Preparaciones tópicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, poliglicerimetacrilato, hidroxipolimetilcelulosa, mucina animal, glicerol, aceite de canola, aceite de oliva, extracto de lino, triester de glicol oxigenadi, profilina, goma de xantana. Deben ser de pH neutro, pueden contener fluor con supuesto efecto protector respecto a la caries, no deben contener azúcar. Han mejorado la xerostomía, hidratan la mucosa (aceites o aloe vera). Los chiclets pueden estimular los mecanorreceptores y aumentan la producción de saliva por este mecanismo o pueden contener xilitol que protege ante la caries. Las pastas dentífricas pueden contener antisépticos eficaces in vitro junto con otros componentes, aunque no son eficaces contra las Candidas. Ninguno se ha probado superior a otro a largo plazo. - Pilocarpina: colinérgico parasimpáticomimético (agonista selectivo muscarínico y estimulador beta-adrenérgico bajo), aumentan la salivación en los pacientes que conservan algún grado de función glandular (5-7,5 mg via oral 3-4 veces al día) en pacientes tratados con RT de cabeza y cuello en ECA comparando con placebo. Se han reportado numerosos efectos adversos de baja intensidad y presenta contraindicaciones (asma, glaucoma, bronquitis crónica, litiasis renal, cardiopatías, hepatopatías, etc.) -Cevimelina: colinérgico agonista que se une al receptor muscarínico M3. En un ECA en que se ensaya a dosis 30 mg, 3 veces al día se ha mostrado eficaz en xerostomía post RT. Presenta algunos efectos adversos (sudoración, cefalea, diarrea, dispepsia, rinitis, etc.). En otro EC no controlado se reportaron al menos un efecto adverso (7,1%), o de suficiente intensidad para interrumpir el tratamiento (17,6%), siendo eficaz en un 59,2% de los pacientes. Contraindicado en asma, enfermedades cardiovasculares, bronquitis crónica, Parkinson, etc. Y disminuye la agudeza visual nocturna. <p>Tratamientos sistémicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pilocarpina i cevimelina está demostrado su eficacia en humanos. - Otros: Anetoletririona: respuesta moderada sin ECA bien controlados. <p>Betanecol ha presentado mejores resultados respecto a la saliva artificial de forma prometedora en un ECC. Efectos adversos propios de los muscarínicos y contraindicados en hipertiriodismo, úlcera péptica, bradicardia, hipotensión, epilepsia, Parkinson, entre otros. La Nizatidina es un antagonista del receptor H2 aumenta la disponibilidad de la acetilcolina se ha demostrado eficaz en el aumento de producción de saliva y es bien tolerado en un pequeño estudio.</p>	

PREGUNTA 17. cont.

		<p>Acupuntura: especialmente la electroacupuntura produce un aumento de neuropéptidos en la saliva (calcitonina, neuropéptido Y, péptido vasoactivo intestinal). Se reportan mejoría de resultados subjetivos, no hay estudios comparativos.</p> <p>Electroestimulación: de la glándula parótida o de la mucosa aumenta la secreción salival. Aplicada en la zona lingual del 3M inferior estimula las fibras trigeminales eferentes (estimulo de las glándulas salivares submaxilar y sublingual) y aferentes (núcleo salival superior). Los ECC a doble ciego han demostrado eficacia. Contraindicado en pacientes con marcapasos, alteraciones psicológicas o psiquiátricas o embarazo, según el fabricante.</p> <p>Terapias biológicas:</p> <p>CDB-Targeting rituximab es un marcador de superficie de las células B, lo que disminuye las células B y lo hace eficaz en casos de Sd. De Sjögren (enfermedad autoinmune).</p> <p>Otros: anti FNT alfa, No aplicable en PICO 17.</p> <p>Talidomida,</p> <p>Terapia génica: para tratamiento de deficiencias genéticas. Se ha buscado aplicabilidad en pacientes irradiados. Actualmente en fase I en humanos aprovechando el mecanismo de producción de saliva por estímulo de producción de saliva vía aumento de la osmosis a nivel de las células intersticiales acinares que favorecen la eliminación de agua hacia la lumen ductal. La acupuntura 1 utilizando como vector el adenovirus 5 participa en este proceso y se ha obtenido recombinada para ser inyectada de forma local en glándula parótida en pacientes con xerostomía post RT.</p> <p>Otros: Interferon alfa (en fase II y III), con resultados contradictorios versus placebo. Hipnosis. Oxígeno hiperbárico. Bromexina. Transferencia de células madre. Alfa tocoferol 400 ui / día durante el periodo de RT. Pendientes de evidencia.</p>				
Astad y cols.	Cohorte	<p>54 pacientes (53 con cáncer terminal) reclutados en 3,5 meses, ingresados para tratamiento paliativo, con lesiones orofaríngeas.</p> <p>Objetivo: evaluación de la prevalencia de Candidiasis u otros hongos mediante microscopia y cultivo. Estudio de la sensibilidad al fluconazol de las especies aisladas</p>	<p>A la admisión 22% estaban siendo tratados con fluconazol y 56% habían recibido terapia antifúngica en el último mes, de los cuales el 48% tenían signos clínicos de candidiasis y lingual se aislaron hongos en el cultivo.</p> <p>La microscopia tuvo bajo valor predictivo positivo y negativo (50%), Candida albicans fue identificada en el 50% de los cultivos. Ninguna de las C albicans aisladas fueron fluconazol resistentes. 3 de las 12 especies normalmente fluconazol-susceptibles, fueron resistentes coincidiendo con pacientes recientemente tratados con azoles.</p> <p>Conclusiones: 52% de los pacientes presentaron poca susceptibilidad al fluconazol. Se recomienda hacer test de sensibilidad en pacientes con signos clínicos compatibles con candidiasis bucofaríngea.</p>		III	

PREGUNTA 17. cont.

Towler, Molassiotis y Brearley	Revisión de revisiones	Instrumento de revisión Critical Appraisal Skills Programme guidelines for reviewing reviews (evaluación de calidad de 5 ítems).	*Un paciente fue reclutado en 2 ocasiones (2 ingresos en el período de tiempo del estudio) Incluye 17 revisiones. Se ha encontrado evidencia respecto a la mejora de las náuseas y los vómitos. Se ha visto beneficio en otros síntomas como dolor. Fatiga, flash de ruborización, xerostomía, disnea y ansiedad. Existe poco rigor en los EC, heterogeneidad en las poblaciones estudiadas, intervenciones, controles y medidas de los resultados Conclusiones: la acupuntura puede ser útil para el tratamiento de los síntomas cuando hay pocas opciones. Las revisiones indican un potencial beneficio. Se necesitan estudios bien diseñados que aporten resultados siguiendo los estándares recomendados	IV
--------------------------------------	------------------------	--	--	----

PREGUNTA 18: TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁLES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEORADIONECROSIS SEGÚN SU ESTADO?

Autores	Referencia	Tipo de estudio	Estudios analizados	Tratamiento estudiado	Resultados	Conclusiones	NE	G.R.
<p>Kolokythas y cols., 2019</p>	<p>Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and metaanalysis. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2019; 48: 173–180.</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>D'Souza 2014 (retrospectivo) Robard 2014 (retrospectivo) McLeod 2012 (retrospectivo) Patel 2016 (prospectivo) Hayashi 2015 (prospectivo) Delanian 2011 (prospectivo) Delanian 2005 (prospectivo) Ningún ECA</p>	<p>Pentoxifilina y tocoferol (PENTO) Medir el grado de curación total o mejoría significativa sin requerir intervención quirúrgica en cuanto a: Reducción en la escala SOMA (<i>Subjective Objective Medical management and Analytic evaluation of injury</i>) Reducción en el hueso expuesto Los estudios analizados son de casos en estadio avanzado o con ORN recidivante.</p>	<p>Pauta diaria PENTO: 800 mg/día pentoxifilina + 1000 IU/ mg/día tocoferol. Recuperación total: 62.7% ±3.4% Reducción en la escala SOMA: 86.5%±4%. Reducción en el hueso expuesto: 62%±4.1%. En 28% de los pacientes no progresó la enfermedad. En un 7% de los casos la enfermedad progresó, lo cual hizo necesaria una intervención quirúrgica.</p>	<p>El tratamiento con PENTO puede ser una buena alternativa para casos avanzados o con recidiva de ORN.</p>	<p>1-</p>	<p>D</p>

PREGUNTA 18. cont.

<p>Zhang y cols., 2020</p> <p>The effect of combined application of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: a metaanalysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020 Mar;129(3):207-214.</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>D'Souza 2014 (retrospectivo)</p> <p>Robard 2014 (retrospectivo)</p> <p>Delanian 2005 (prospectivo)</p> <p>Delanian 2011 (prospectivo)</p> <p>Patel 2016 (prospectivo)</p> <p>Ningún ECA</p>	<p>Comparación de Pentoxifilina + tocoferol (PENTO), con tratamiento antibiótico, oxígeno hiperbárico (HBO) y/o tratamiento quirúrgico local (desbridamiento, resección o secuestromía).</p>	<p>Pauta diaria PENTO: 800 mg pentoxifilina + 1000 IU/ mg tocoferol.</p> <p>Tratamiento antibiótico: 100mg doxiciclina 1gr ciprofloxacino</p> <p><u>PENTO vs atb, HBO, tto quirúrgico</u></p> <p>OR: 4.54; I²: 85%; p<0.01</p> <p>PENTO es mejor tratamiento que otras terapias.</p> <p><u>PENTO vs antibióticos.</u></p> <p>OR: 7.02; p<0.05; I²: 77% p<0.01.</p> <p><u>PENTO vs HBO</u></p> <p>OR:20.06; p<0.05; I²: 69% p<0.05.</p> <p>PENTO es más efectivo que HBO</p> <p><u>PENTO vs cirugía local</u></p> <p>OR:6.50; p>0.05; I²:81% p<0.01.</p> <p>No se apreció diferencia significativa entre ambos tratamientos.</p>	<p>La evidencia es limitada en el uso de pentoxifilina y tocoferol (PENTO) para el tratamiento de ORN.</p> <p>PENTO fue más efectivo al compararlo con HBO o el uso único de antibióticos.</p> <p>Ninguna terapia por si sola es efectiva para el tratamiento de la ORN, es necesaria la combinación de varios abordajes terapéuticos.</p>	1-	D
---	---------------------	--	--	--	--	----	---

PREGUNTA 18. cont.

						1-	D
<p>Martos-Fernández y cols., 2018</p>	<p>Pentoxifyline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018 May;125(5):431-439.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>D'Souza 2014 (retrospectivo) Robard 2014 (retrospectivo) McLeod 2012 (retrospectivo) Patel 2016 (prospectivo) Hayashi 2015 (prospectivo) Lyons 2014 (prospectivo) Delanian 2011 (prospectivo) Delanian 2005 (prospectivo) Bohn 2016 (series de casos) Kahenasa 2012 (series de casos) Ningún ECA</p>	<p>Efectividad en el empleo de pentoxifilina, y tocoferol y pentoxifilina (PENTO), tocoferol y clodronato (PENTOCLO) para el tratamiento de la ORN.</p>	<p>Pauta diaria PENTO: 800 mg pentoxifilina + 1000 IU/ mg tocoferol. Pauta diaria PENTOCLO: 800 mg pentoxifilina + 1000 IU/ mg tocoferol+ 1600mg de clodronato El período medio entre la última sesión de radioterapia y la aparición de la ORN es de 3 años. Duración media del tratamiento: 3 a 6 meses. Se administró tratamiento antibiótico y antiinflamatorio previo a PENTO o PENTOCLO durante 2-4 semanas. Sólo la mitad de los estudios revelaron si adicionalmente al tto PENTO o PENTOCLO fue necesaria cirugía. Tiempo medio de curación: 3-13 meses. Mejoría clínica o recuperación total: 60% casos. Periodo de seguimiento medio: de 1mes a 10 años.</p>	<p>Actualmente no existe un protocolo estandarizado de tratamiento para el tratamiento de la ORN. Las mejores tasas de curación y mejoría clínica con PENTO y PENTOCLO se obtuvieron en los estadios leves y moderados. El tratamiento conservador basado en higiene oral, enjuagues de clorhexidina, analgésicos, antibióticos o HBO se centra en el estadio I.* El tratamiento quirúrgico como las secuestromías, curetajes óseos, mandibulectomías se reserva para casos más avanzados (estadios III y IV). Los pacientes en estadio II podrían necesitar una combinación de ambos tipos de tratamiento. La mayor tasa de curación o mejoría clínica con PENTO o PENTOCLO es en los estadios I y II. En estadios avanzados (III y IV) el tratamiento quirúrgico es la única opción terapéutica disponible. Estos fármacos son de fácil admón., seguro, eficaz y de bajo coste. Es por tanto una opción prometedora. Son necesarios más estudios tipo ECA para determinar la idoneidad e uso/dosis/duración.</p>	

(*Las clasificaciones referidas son las de Epstein, Robard, Lyons y Notani)

PREGUNTA 18. cont.

								1+	B
Lee y cols., 2015	Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. J Craniomaxillofac Surg. 2015 Dec;43(10):2026-33.	Revisión sistemática	Baumann 2010 Bozec 2006 Cannady 2011 Celik 2002 Chandarana 2013 Chang 2001 Curti 2007 Hillerup 2014 Ioannides 1993 Miltisakh 2005 Nakatsuka 1996 Santamaria 2013 Store 2002 Suh2010 Todos los estudios son series de casos retrospectivos.	Empleo de los injertos libres para reconstrucción de los maxilares con ORN y determinar la tasa de fracaso de diferentes tejidos de injerto.	El injerto libre de peroné fue el más empleado, seguido del de cresta ilíaca y escápula. El injerto de peroné es el que presentó la mayor tasa de éxito (95.3%). La tasa de fracaso fue de un 9.8%, en el injerto de peroné fue de 4.7%; cresta ilíaca 16.3% y escápula 11.1%.	El injerto libre de peroné es el considerado <i>gold standard</i> en la reconstrucción de defectos mandibulares con una buena tasa de éxito.			
Dissard y cols., 2019	Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. Laryngoscope. 2019 Nov 20.	Series de casos prospectivo	27 pacientes con ORN por irradiación. Tiempo medio de diagnóstico ORN: 53.1±42.3 meses. Tiempo medio hasta inicio de PENTOCLO: 13±22 meses.	Pacientes en estadio II y III de la clasificación de Marx-Myers.	<u>Dos fases de tratamiento</u> Fase 1: ciprofloxacino 1000mg/día + clindamicina 1800mg/día + fluconazol 50mg/día + prednisona 20mg/día + omeprazol 20mg/día. Fase 2: Pentoxifilina 800mg/día + tocoferol 1000mg/día + clodronato 1600mg/día (5 día/semana) + prednisona 20mg/día (2	Duración media del tratamiento: 9.3±7.6 meses. Periodo medio de seguimiento: 12.9±9.1 meses. 55.6% pacientes requirieron una o más secuestromías. 33.3% necesitaron tratamiento	La asociación de pentoxifilina-tocopherol-clodronato es una opción médica simple y segura en el tratamiento de la ORN mandibular. En algunos casos, PENTOCLO debería ser una alternativa interesante a la cirugía mutiladora en áreas irradiadas.		
Clasificación Marx-Myers: Estadio 1: menos de 2 milímetros de hueso expuesto con o sin dolor y con signos radiológicos de desmineralización difusa. Estadio 2: Más de 2 milímetros de hueso expuesto. Estadio 3: Fractura patológica, fístula oral, fístula o lesión del borde inferior de la mandíbula.									

PREGUNTA 18. cont.

<p>Dieleman y cols., 2017</p> <p>The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017 Apr;46(4):428-433.</p>	<p>Series de casos, retrospectivo.</p>	<p>27 pacientes con ORN sometidos a radioterapia >50Gy</p>	<p>Pacientes en los 3 estadios de la clasificación de Notani.</p>	<p>Efecto de la combinación cirugía+ oxígeno hiperbárico (HBO) en los 3 estadios.</p> <p><u>Tratamiento primario:</u> 10 sesiones HBO prequirúrgico + cirugía de desbridamiento y antibióticos + 30 sesiones HBO postquirúrgico</p> <p>Curación: ausencia de dolor, fistula y dehiscencia de tejidos durante un periodo de 2 años.</p>	<p>Tiempo medio de fin de radioterapia hasta inicio de ORN: 1-8 años (media 3 años).</p> <p>15 de los 27 pacientes estudiados, curaron con el tratamiento primario de HBO + cirugía</p> <p>12 de los 27 pacientes necesitaron cirugía secundaria adicional además de HBO por ORN recidivante.</p> <p>La cirugía secundaria más habitual fue la resección segmentaria, seguida de la secuestromía y la decorticación mandibular.</p>	<p>3</p>	<p>D</p>
<p>Cha y cols., 2018</p>	<p>Series de casos, prospectivo.</p>	<p>2 pacientes con ORN severa y recidivante.</p>	<p>Caso 1: estadio 3 (no específica clasificación) Presencia de fistula orocutánea.</p>	<p>Hormona teriparatida (TPTD) administrada en inyección subcutánea de 20µg/día + calcitriol+vit D</p>	<p>Caso 1: resolución de la fistula a los 6 meses. Relleno del defecto óseo mandibular de un 12.8% a 32.2% a los 27 meses. No se observaron efectos secundarios.</p>	<p>3</p>	<p>D</p>

PREGUNTA 18. cont.

	<p>Fibula free flap in the treatment of mandibular osteoradionecrosis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016;133(1):7–11.</p>	<p>Series de casos, retrospectivo.</p>	<p>5 pacientes con ORN mandibular.</p>	<p>No se especifica, pacientes con ORN que cursaban con dolor y fistula cutánea. 3 de los pacientes con fractura patológica mandibular.</p>	<p>Injerto libre de peroné para la reconstrucción mandibular tras cirugía resectiva</p> <p>Valorar la eficacia de este tipo de cirugía en función del dolor, supuración por fistula, masticación, deglución y apertura oral</p>	<p>5 de los 6 casos en estadio III necesitaron cirugía de reconstrucción.</p> <p>Tiempo medio desde fin de radioterapia hasta desarrollo de ORN: (de 14 meses a 14 años; media de 5.3 años).</p> <p>Tiempo medio de inicio de ORN a la cirugía: (de 10 meses a 6 años; media de 2.7 años).</p> <p>La consolidación ósea tras la cirugía se dio a los 3 meses en todos los casos.</p> <p>4 de los 5 casos refirieron resolución del dolor y supuración a largo plazo.</p> <p>2 de los 5 pacientes mejoraron apertura oral y 2 presentaron trismo incapacitante.</p> <p>4 pacientes recuperaron la articulación, masticación y deglución.</p> <p>Los peores resultados funcionales se observaron en pacientes con fase avanzada de ORN y largo tiempo entre el diagnóstico de ORN y la cirugía.</p>	<p>Este tipo de cirugía es curativa, siendo la fractura patológica y la fistula, dos criterios claros para su realización.</p> <p>No existe consenso en cuanto a las indicaciones de realizar la cirugía, a parte de las dos arriba mencionadas.</p> <p>Este tipo de cirugía es altamente agresiva por lo que se postpone siempre que sea posible, aunque eso perjudique a los resultados funcionales.</p>	<p>3</p>	<p>D</p>
--	--	--	--	---	---	---	--	----------	----------

PREGUNTA 18. cont. *Clasificación BS basada en el estado de hueso y tejidos blandos: Estadio 0: necrosis ósea; Estadio I: presencia de lesión en la radiografía; Estadio II: fractura patológica; Estadio III: fistula mucosa o facial.

<p>He y cols., 2020</p>	<p>Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible. Int J Oral Maxillofac Surg. 2020;49(3):411–419.</p>	<p>Opinión de expertos</p>	<p>Generar una guía clínica de referencia para la ORN ante la falta de guías clínicas estandarizadas.</p>	<p>Estadaje propio "BS"*</p>	<p><u>Tratamiento:</u> el tratamiento conservador (HBO, PENTOCLO, cepillado, enjuagues, etc) va orientado al paciente en estadio 0 con seguimiento de la evolución enfermedad.</p> <p>Exodoncia de dientes con movilidad peor de grado II y los desbridamientos quirúrgicos con resección de fistulas van orientados a pacientes en estadio I.</p> <p>Las mandibulectomías marginales o segmentarias para eliminación de tejidos necróticos en los pacientes en estadio II.</p> <p>En el estadio III se realizan las mismas técnicas quirúrgicas.</p> <p>En los estadios II y III puede ser necesaria una cirugía de reconstrucción con injerto, bien en la misma intervención o en un segundo tiempo.</p>	<p>4</p>	<p>D</p>
------------------------------------	---	----------------------------	---	------------------------------	--	-----------------	-----------------

PREGUNTA 19: TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁLES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA OSTEOQUIMIONECROSIS U OSTEO-NECROSIS POR MEDICAMENTOS SEGÚN SU ESTADIO?. OQN: OsteoQuimioNecrosis. Tabla 19.1

Autores	Referencia	Tipo de estudio	Estudios analizados	Tratamiento estudiado	Resultados	Conclusiones	NE	G.R.
Nicolatou-Galitis y cols., 2019	Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review Support Care Cancer. 2019;27(2):383-394.	Revisión sistemática	31 series de casos que comprenden 39 casos de osteoquimionecrosis.	Distintos fármacos no antiresorptivos empleados como tratamiento quimioterápico.	La OQN por fármacos no anti-reabsortivos es de mejor pronóstico con curación más rápida y mayor tasa de curación que la OQN por bisfosfonatos o deno-sumab. El estadio II es el más común en el momento del diagnóstico. La mandíbula es la zona más frecuente de aparición. El nivolumab es un fármaco que se ha asociado a la aparición de OQN. La clasificación de los estadios es la misma que la empleada para la OQN por bisfosfonatos. El tratamiento predominante es el conservador, siendo el quirúrgico el que se reserva para estadio III que no responda a tratamiento conservador.	No existe mucha literatura acerca de esta patología asociada a la toma de este tipo de fármacos. El tratamiento conservador es el más frecuente. Es importante empezar a monitorizar a este tipo de pacientes que puede debutar con osteoquimionecrosis.	1-	D

PREGUNTA 19. cont. Tabla 19.2

Autores	Referencia	Tipo de estudio	Tratamiento estudiado	Resultados	Conclusiones	NE	G.R.
Decaux y cols., 2020	Medication-related osteonecrosis of the jaw and pembrolizumab [published online ahead of print, 2020 May 13]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2020;S2468-7855(20)30095-1.	Reporte de 1 caso clínico	Osteoquimionecrosis asociada a la toma de epacadostat y pembrolizumab.	El epacadostat es un inhibidor enzimático experimental. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que también es empleado en el cáncer oral, en el caso clínico fue empleado para cáncer pulmonar. No se valoró el tratamiento de la OQN ya que la paciente falleció al poco tiempo.	Primer caso descrito de OQN relacionado con ambos fármacos. Es importante que se realicen exploraciones orales periódicas que permitan un diagnóstico precoz.	3	D
Henien y cols., 2017	Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral	Reporte de 2 casos clínicos	Osteoquimionecrosis asociada a la toma de metotrexato.	La OQN se asocia a pausas de metotrexato oral de aproximadamente 20 años de duración en ambos pacientes como tratamiento de artritis reumatoide. Un paciente en estadio I y el otro en II.	El metotrexato tiene efectos supresor de la osteoclastogénesis y proliferación osteoblástica.	3	D

PREGUNTA 19. cont. Tabla 19.2

	Radiol. 2017:124(6):e283-e287.				En la osteonecrosis en estadio I el tratamiento fue enjuagues con peróxido de hidrógeno. En el estadio II fue curetaje de la zona afectada, prescripción de oxitetraciclina 250mg 1/6h 30 días. Ambos casos se resolvieron.		
--	-----------------------------------	--	--	--	---	--	--

***Clasificación AAOMS:** Estadio 0: Sin evidencia clínica de hueso necrótico, con signos radiográficos inespecíficos relacionados con la enfermedad y presencia de sintomatología . Estadio I: Exposición de hueso necrótico o presencia de fístula que sonda a hueso en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección. Estadio II: Exposición de hueso necrótico o presencia de fístula que sonda a hueso, asociada con infección, dolor y eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento. Estadio III: Exposición de hueso necrótico o fístula que sonda a hueso en pacientes con dolor, infección y al menos 1 de los siguientes: exposición del hueso necrótico con extensión más allá del hueso alveolar (borde inferior y rama mandibular, seno maxilar, cigoma maxilar) dando lugar a una fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oronasal/oroantral u osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o a la base del seno maxilar.

Tabla 19.3

Ruggiero y cols., 2015	Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(12 Suppl):S94-S100.	Estudio de cohorte retrospectivo.	377 casos con OQN por medicamentos (antireabsortivos orales e intravenosos y antiangiogénicos)	Pacientes en estadio I, II y III de acuerdo con la clasificación de la Asociación Americana de cirujanos orales y maxilofaciales (AAOMS).*	El objetivo del estudio fue estimar la frecuencia y los factores asociados a la mejoría o empeoramiento clínica tras el tratamiento. El tratamiento fue conservador (antibióticos, enjuagues antisépticos) o quirúrgico (alveolectomía o resección marginal o segmentaria). La curación se evaluó como el cubrimiento mucoso de la exposición asintomático, la mejoría como menor estadio tras el tratamiento.	Los pacientes en estadios tempranos (I y II) o que recibieron tratamiento quirúrgico tuvieron mayor probabilidad de mejoría o curación tras el tratamiento.	2+	D
-------------------------------	---	-----------------------------------	--	--	--	---	-----------	----------

PREGUNTA 19. cont. **Tabla 19.4**

Schiodt y cols., 2019	Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. Oral Dis. 2019;25(7):1815-1821.	Opinión de expertos	Aportar rectificaciones y mejoras al informe de consenso de la Asociación Americana de Cirujanos orales y Maxilofaciales (AAOMS).	Clasificación de la AAOMS	<p>Tratamiento: Se recomienda el tratamiento quirúrgico con eliminación de hueso necrótico en todos los estadios (incluidos I y II), ya que de acuerdo con la nueva evidencia revisada, supone la curación (con cierre mucoso, desaparición de síntomas y prevención de progresión de la patología). Esto supone prevenir el progreso de la necrosis y la necesidad de cirugías más agresivas.</p> <p>El tratamiento exclusivamente conservador se recomendaría en casos de alivio del dolor y control de la infección en pacientes en edad avanzada y con uso paliativo.</p>	4	D
------------------------------	--	---------------------	---	---------------------------	---	----------	----------

Pregunta 19. cont. **Tabla 19.5**

Vanpoecke y cols., 2020	Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: Conservative and surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: A systematic review. J Craniofac Surg. 2020;48(4):435-443.	Revisión sistemática	Comparación del tratamiento conservador y el quirúrgico en estadio III	<p>El tratamiento conservador-quirúrgico dio mejores resultados que el tratamiento puramente conservador.</p> <p>Los mejores resultados se observaron en pacientes tratados con cirugía invasiva. La cirugía de reconstrucción sin injerto microvascular proporcionó una curación total de la mucosa en un 85% de los casos. En los casos en los que se realizó injerto microvascularizado, la tasa de curación mucosa total fue del 97%, aunque esta técnica es la que presenta mayor movilidad para el paciente.</p>	<p>Los mejores resultados en estadio III se consiguen con una cirugía invasiva con márgenes sanos y posterior injerto microvascularizado siempre que sea posible realizarlo. En caso de no conseguir márgenes sanos, se haría tratamiento conservador.</p>	1-	D
--------------------------------	--	----------------------	--	--	--	-----------	----------

PREGUNTA 19. cont. Tabla 19. 5

Autores	Referencia	Tipo de estudio	Tratamiento estudiado	Resultados	Conclusiones	NE	G.R.
Heifetz-Li y cols., 2020	Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;128(5):491-497.e2.	Revisión sistemática	Efectividad del uso de pentoxifilina y tocoferol en osteoquimionecrosis	Únicamente uno de los estudios presenta resultados en forma de porcentaje de mejoría (74%) en el cubrimiento mucoso tras 10 meses de tratamiento. Los otros estudios muestran resultados en términos de resolución de infección y sintomatología, si bien no en todos los casos hubo cubrimiento del hueso expuesto.	La evidencia aún es muy limitada y que a pesar de que el tratamiento es prometedor, el nivel de evidencia y la calidad de los artículos publicados hasta la fecha son insuficientes.	1-	D

PREGUNTA 19. cont. Tabla 19. 6

Autores	Referencia	Tipo de estudio	Tratamiento estudiado	Resultados	Conclusiones	NE	G.R.
EIRabbany y cols., 2017	Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2017;148(8):584-594.e2.	Revisión sistemática y metaanálisis	Comparación de la efectividad de los distintos tipos de tratamiento empleados en la osteoquimionecrosis	Tratamiento conservador (antisépticos y antibióticos) vs quirúrgico: el tratamiento quirúrgico se asoció a mayor probabilidad de resolución completa de la patología. (OR: 3.55). Desbridamiento Vs resección quirúrgica: no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Oxígeno hiperbárico como terapia coadyuvante a tratamiento conservador y a desbridamiento Vs no usarlo: aumento significativo del cubrimiento mucoso pero no de la curación total de la mucosa. (OR: 3.45) Espiramicina Vs Amoxi/clav: resolución más rápida con la toma de espiramicina ($p=0.015$). Efectividad de cubrimiento con colgajo mucoperiostico Vs colgajo milohioideo: el grupo milohioideo presentó tasas inferiores de recurrencia ($p=0.23$). Empleo de teriparatida Vs plasma rico en factores de crecimiento: no se observaron diferencias estadísticamente significativas.	El tratamiento quirúrgico para el manejo de la osteoquimionecrosis sería más efectivo que el tratamiento conservador. Sin embargo, los estudios analizados presentan un nivel de sesgo medio-alto por lo que los autores aconsejan precaución a la hora de interpretar los resultados de este estudio.	1-	D

PREGUNTA 20.- TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LA XEROSTOMÍA SEGÚN SU ESTADIO?

Identificador	Tipo de estudio (enmascaramiento)	Intervención/Variables de resultado	Resultados	Calidad Nivel evidencia
Charalambous y cols.	ECA controlado grupos paralelos	72 pacientes. Grupos homogéneos con cáncer cabeza y cuello tratados con RT al menos durante 4 semanas. Control: suero salino. Test: Tomillo y miel 15' antes y 15' y 6 horas después. Control a 1 y 6 meses Medición de xerostomía por la escala xerostomía del NCI (National Cancer Institute) y el cuestionario de xerostomía (QX) QoL.	Efecto estadísticamente significativo de la intervención sobre la xerostomía (F = 8.474 $p < 0.001$) y la media de la QoL (F = 13.158 $p < 0.001$). Además, efecto significativo sobre el dolor severo e insoportable (F = 10.524 $p < 0.001$) and disfgia (F = 4.525 $p = 0.033$). Al final del tratamiento (semana 7) en el grupo control se encontró un 0% xerostomía Grado 3 y 4 y 25% en el grupo control $p < 0.003$ Respecto a QoL existen diferencias entre test y control a 1 y 6 meses igual que en la satisfacción general medida por escala de VAS	2+
Cotomacio y cols.	Cohorte prospectiva	45 pacientes irradiados (entre 60-70 Gy). 93,3% con xerostomia severa al inicio del tratamiento con betanecol, por RT en tratamiento por cáncer de cabeza y cuello, afectados por XT. Se suministra 50 mg/día de BC (Bethanechol Chloride) un comprimido dos veces al día durante 3 meses. Los parámetros salivares se evaluaron en 4 fases con un cuestionario diseñado especialmente para registrar los síntomas agudos y la toxicidad tardía que experimentan los pacientes (NCI CTCAE, v3.0.). El cuestionario se rellenó una vez al mes por todos los pacientes con el fin de controlar los síntomas	De acuerdo con el grado de xerostomia según Eisbruch y cols. (2003), los pacientes con grado 3 mejoraron la XT entre la fase 1 y fase 2, 3 y 4. El porcentaje de grado severo disminuyó en la fase 2,3 y 4 (80,5%, 75,7%, 70%), y aumentó la proporción de grado medio (19,5%, 24,3%, 30%). No se apreció diferencia en el flujo saliva entre fases. Además, se observaron una disminución de la concentración de proteínas; un aumento de la concentración de amilasa; disminución de la actividad de peroxidasa y aumento de la de la catalasa. Después de la fase 2 aumentó el flujo salival total ($p < 0.05$).	2+

PREGUNTA 20. cont.

		<p>relacionados con el uso de BC.</p> <p>Se registró: flujo saliva y flujo estimulado, pH y capacidad tampón, concentración pro-teínas, peroxidasa, amilasa, catepsina (antes de la terapia cn BC, tras un mes, dos meses y tres meses). El análisis bioquímico incluyó la medición de la capacidad tampón; pH; proteínas totales (TP); concentración de amilasa (AM); catalasa (CAT) y peroxidasa (PX). Adicionalmente se registró el flujo salival y el flujo salival estimulado</p>		
Jensdottir y cols.	Casos y controles. No se distingue respecto al grado de xerostomía ni dosis de irradiación	Comparación de un grupo control tratado con caramelos ácidos modificados con Ca y con un grupo de pacientes no irradiados.	Mejor resultado respecto a la hiposaturación de HA en saliva para el grupo con caramelos modificados y con el grupo control sin RT (que consumen caramelos y caramelos modificados), lo que demuestra que los modificados disminuyen el potencial erosivo del ácido en el esmalte.	2-
Former y cols.	Estudio piloto antes y después cohorte prospectiva 80 pacientes	Comparan flujo salivar total (estimulado o no) y sensación de xerostomía (VAS), antes y después de terapia oxígeno hiperbárico (OHB), en pacientes tratados con RT menos de 2 años antes (33%), 30 sesiones 2,4 ATA 90' seguidos de 5' de descompresión.	<p>54% de los tratados con OHB aumentaron el flujo salivar así como el 74% de los que fueron irradiados (más de 2 años antes), tanto respecto al flujo estimulado como el no estimulado, masticando goma de parafina.</p> <p>La OHB actúa por efecto placebo, mejora la respuesta a las citoquinas proinflamatorias, aumenta células madre y la vasculogénesis, aunque por el momento no se plantea como terapia de la xerostomía.</p>	2+
Vijayan y cols.	estudio prospectivo en fase II de 30 casos	Aplicación de TENS (estimulación nerviosa transcutánea extraoral sobre la glándula parótida) durante 5', mediante	Mejora estadísticamente significativa ($p < 0,05$) pasando de 0,056 a 0,12 ml/min con un aumento medio 0,06 ml/min.	3

PREGUNTA 20. cont.

		registros antes y después del volumen del flujo salival/min.	El intervalo de aplicación del TENS respecto a la RT influye significativamente en pacientes irradiados en la cavidad oral o la orofaringe	
Paterson y cols.	ECA	Visco-ease™ mouth spray (Lamellar Biomedical Ltd) comparado con control valorado con el cuestionario Groningen radiotherapy-induced xerostomia (GRIX) cada semana		-
Barbe	Revisión sistemática y metaanálisis	Tratamiento a largo plazo de la xerostomía con pilocarpina o cevimelina.	20 estudios que comprenden 1732 pacientes. Destacan deficiencias en los estudios. Ambos productos producen náusea, sudoración y aumento de la frecuencia urinaria. El metaanálisis comprende 4 ECA que valoran la xerostomía por escala de VAS comparando los resultados a las 12 semanas. Ambos productos mejoran la xerostomía comparado con placebo. Los mismos resultados respecto al aumento del flujo salival en el mismo periodo de tiempo. La prilocaína en comprimidos no se asocia a un aumento de flujo en 60'	2++
Bon Buchgald y cols.	ECA (fase I y II)	Uso de células madre mesenquimáticas de origen adiposo en el tratamiento de la xerostomía post RT comparado con placebo. 30 pacientes 1:1 implantadas de forma guiada por ultrasonidos a las glándulas submandibulares.	Cambios en el flujo salival no estimulado antes y 4 meses después del tratamiento infiltrativo con células madre mesenquimáticas. Existe mejoría a 1 y 4 meses (33%; $p=0.048$) y a 4 meses (50%; $p=0.003$). También disminuye la sintomatología de xerostomía con escala de VAS disminuye la sed y la dificultad de comer alimentos sólidos. A la biopsia, aumento del tejido seroso y disminución del tejido adiposo comparado con el placebo ($p=0.04$ y $p=0.02$, respectivamente). Conclusión: primer estudio en humanos con buenos resultados y a la espera de resultados a 1 año	1+

PREGUNTA 20. cont.

Paim y cols.	EC no controlado, cegado para el evaluador	Objetivo: 15 pacientes con hiposalivación post RT (64,6 +- 7,2 Gy) desde 17,6 +- 24,2 meses). Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), 50 Hz de frecuencia en pulsos de 250µs durante 20, bilateral, ajustando por tolerancia personal, en parótidas y submaxilares. Se cuantifica el flujo salival estimulado con Dimeticona en gotas antes e inmediatamente después del tratamiento.	Los resultados se correlacionan con la intensidad soportada y la intensidad de la radioterapia. TENS aumenta significativamente el flujo salival ($p=0,005$) entre 0,05 a 0,1 ml. No hay diferencias respecto al resultado de la estimulación con TENS y el tiempo transcurrido desde el tratamiento con RT	3
Lajer y cols.	Cohorte prospectiva 19 pacientes	En el mismo paciente se evalúan el efecto y el potencial erosivo de comprimidos estimuladores de ácido málico (Xerodent, Xerodent con fluoruro sódico), y no estimulación, recogiendo saliva por periodos de 10' flujo salival, pH y saturación de HA y fluoroapatita	El flujo salival aumenta 15 veces ($p< 0,001$). No se demostró una mayor disolución de la HA en ninguna de las muestras y solo una pequeña disminución del pH. Ambas preparaciones se consideran no erosivas, aunque se recomienda la fluorada para una mayor protección dental	2-
Hagen y cols.	Estudio de 5 casos	Autotransplante de glándula submandibular al suelo de la boca 2-3 meses después de la RT por tumores de orofaringe y laringe), dejándola durante este espacio de tiempo en el antebrazo con el conducto de drenaje glandular liberando la saliva a nivel cutáneo (recogida en bolsa externa). A los 3 meses se reimplanta la glándula y se evalúa flujo salival, EORTC QLQ-HN35, 37,41,42, más una escala de VAS para valorar xerostomía (antes cirugía, después del transplante al antebrazo, antes y después de la RT, después del reimplante.	De los 11 pacientes trasplantados y reimplantados se aportan resultados sobre 5 casos en los que la xerostomía oscila entre leve (3), moderada (1) o sin xerostomía (1). Existe también un aumento en la QLQ	1+

PREGUNTA 20. cont.

Gu y cols.	Revisión sistemática y metaanálisis	<p>Metaanálisis de EC en un total de 1167 pacientes (604 y 563 en cada brazo)</p> <p>Califican como mucositis y xerostomía aguda aquella que aparece durante los 90 días posteriores al tratamiento RT, y tardíos si aparecen entre 90 días y 12 meses.</p> <p>La respuesta al tratamiento se valora según la OMS como respuesta parcial o completa a las 6 semanas después del tratamiento</p>	<p>El uso de amifostina amifostine reduce significativamente el riesgo de desarrollar mucositis grado 3–4 (RR,0.72; 95% CI 0.54–0.95; $p=0.00001$), grado 2–4 de xerostomía aguda (RR,0.70; 95%CI,0.52–0.96; $p=0.02$), o tardía (RR,0.60; 95%CI,0.49–0.74; $p=0.00001$) y grado 3–4 de disfagia (RR,0.39; 95%CI,0.17–0.92; $p=0.03$). Sin embargo, el análisis de subgrupos no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la mucositis grado 3–4 (RR,0.97; 95% CI,0.74–1.26; $p=0.80$), grado 2–4 de xerostomía aguda (RR,0.35; 95%CI,0.02–5.44; $p=0.45$), o tardía (RR,0.40; 95%CI,0.13–1.24; $p=0.11$) y grado 3–4 de disfagia (RR,0.23; 95%CI,0.01–4.78; $p=0.35$) en pacientes tratados con quimioterapia concomitante. Comparado con placebo, la amifostina no mostró efecto protector del tumor (RR,1.02; 95%CI,0.89–1.17; $p=0.76$).</p> <p>No se mostraron diferencias entre el grupo amifostina y el grupo control respecto a la leucopenia grado 3–4 (RR,0.60; 95%CI,0.35–1.05; $p=0.07$), anemia (RR,0.80; 95%CI, 0.42–1.53; $p=0.50$) y trombocitopenia (RR,0.43; 95%CI,0.16–1.15; $p=0.09$).</p> <p>Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea, vómitos, hipotensión y alergia con una incidencia (Grade 3–4) del 5%, 6%, 4% and 4%respectivamente. Conclusión: la amifostina reduce significativamente la XT aguda y tardía y la disfagia sin ofrecer protección tumoral.</p>	1++
------------	-------------------------------------	---	---	-----

PREGUNTA 20. cont.

Teguh y cols.	ECA	Tratamiento temprano con OHB 30 sesiones, 2,5ATA 90' día 5 días, en pacientes tratados con RT comparados con no tratados con OHB. Valorados mediante: European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] QLQ-C30, EORTC QLQ Head and Neck Cancer Module (H&N35), Performance Status Scale. Al inicio RT; tras 46 Gy; al final RT; y 2, 4, 6 semanas y 3, 6, 12, y 18 meses de seguimiento.	La diferencia entre OHB vs. no-OHB fue significativa para los parámetros: EORTC H&N35 tragar ($p = 0.011$), EORTC H&N35 boca seca ($p = 0.009$), EORTC H&N35, saliva pegajosa ($p = 0.01$), PSS comer en público ($p = 0.027$), dolor en la boca (VAS; $p < 0.0001$).	2+
Gronhoj y cols.	ECAC trasplante de células madre mesénquimáticas derivadas del tejido adiposo a los 4 meses de la RT por cáncer nasofaríngeo (T1-2, N0-2 ^a , Papilomavirus +)	Total 30 pacientes divididos 1:1 grupo test contra placebo. Registro de flujo salival no estimulado 1 mes antes y 4 meses después del trasplante	No efectos adversos. Aumento significativo del flujo total de saliva no estimulada en los paciente al mes (33%; $P = .048$) y 4 meses (50%; $P = .003$), y no en el brazo placebo ($P = .6$ y $P = .8$). Los síntomas en ASC disminuyen significativamente según una escala VAS, respecto a sed (-22%, $P = .035$) dificultades para comer o beber (-2%, $P = .008$) tras 4 meses respecto al baseline. El grupo ASC también presenta aumento significativo respecto a la secreción inorgánica. Las biopsias muestran un aumento de tejido blando seroso y disminución del tejido adiposo y conectivo ($P = .04$ y $P = .02$ respectivamente). MRIs no muestran diferencias significativas entre grupos respect al tamaño o intensidad de la glándula ($P < .05$). Conclusiones: el trasplante de ASC se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la xerostomía. Se precisan más estudios	1+

PREGUNTA 20. cont.

Lim y cols.	Estudio observacional de casos y controles	42 pacientes. Grupo test 28 y control 14. Grupo test se suministran preparados con: Wu Mei, San Qi, and Tian Hua Fen. Sha Shen Mai Dong Tang, Liu Wei Di Huang Wan, and Gan Lu Yin. 2 veces al día Los grupos fueron homogéneos en la baseline respecto a flujo de saliva estimulada y no estimulada y respecto a QoL.	El flujo estimulado para el grupo test pasó de 0.15 ± 0.28 ml/min (baseline) a 0.32 ± 0.22 ml/min ($p = 0.04$; al final del 3er mes) y llegó a 0.46 ± 0.23 ml/min ($p = 0.001$; al 6º mes). El grupo tratamiento mejoró la calidad de vida en términos de habla ($p = 0.005$), al comer ($p = 0.02$), y respecto al dolor ($p = 0.04$) a los 6 meses.	1+
Ravi y cols.	Revisión sistemática uso OHB y su resultado en diferentes aspectos	Referente en la xerostomía	El OHB es efectivo en cuanto a la mejora del flujo salival total, aumento del pH y disminución de la colonización bacteriana (S Mutans, Lactobacilli, C Albicans) y menor incidencia de caries. Parece ser que tiene un buen resultado a largo plazo en contraste con otras propuestas que tienen especialmente efecto a corto plazo	1+
Buglione y cols.	Revisión de la literatura. Consenso de expertos (método Delphi) con evaluación externa		En su documento de consenso, no recomiendan el uso de amifostina dada su toxicidad y su precio, en su lugar, propone el tratamiento según los grados de intensidad de la xerostomía de con la escala analítica SOMA que comprende 4 grados que según la percepción subjetiva corresponden a: xerostomía ocasional, parcial pero persistente, objetiva, sequedad completa no debilitante y completa debilitante, a nivel objetivo corresponderían a hidratación normal, escasa, ausente con saliva pegajosa, ausencia con mucosa que se pega. A su vez, los diferentes grados se corresponden a un déficit del flujo salival pre-tratamiento de 76-95%, 51-75%, 26-50%, 0-25%. En función del grado de afectación se proponen los tratamientos de: en grado 1 no se recomienda ninguna actuación, grado 2 substitutos salivales, caramelos o goma de	4

PREGUNTA 20. cont.

			<p> mascar sin azúcar y sialogogos ocasionalmente, en grado 3 las mismas mediadas usadas con mayor frecuencia y en grado 4 sería necesario usar substitutos de la saliva, o agua para comer, caramelos sin azúcar, goma de mascar y sialogogos.</p>	
Cankar y cols.	Serie de casos	<p>16 pacientes que recibieron entre 58-70 Gy, se evalúan el flujo salival, el crecimiento salival de <i>S Mutans</i>, <i>Lactobacillus</i> y <i>C Albicans</i>, pre y después de 20 sesiones seguidas de OHB 2,5 ATA 100% O2, 90 minutos diarios.</p>	<p>Las mediciones en saliva estimulada mostraron una disminución de las colonias de <i>S Mutans</i>, <i>Lactobacillus</i> y <i>C Albicans</i> disminuyeron ($p < 0,001$, 0,05 y 0,05 respectivamente), así como el grado de xerostomía, flujo salival total aumentó (0.20 +/- 0.1 to 0.39 +/- 0.2 ml/min, $p < 0,001$) así como el pH salival (6.0 +/- 0.2 to 6.5 +/- 0.1 ($p < 0.05$). No mostró diferencias respecto a la capacidad tampón. Concluyen que el uso de OHB puede disminuir la incidencia de caries en este grupo de pacientes</p>	3
Simoes y cols.	Casos tratados con fototerapia con láser	<p>Grupo 1 (G1):12 pacientes 3 sesiones laser de diodo/semana (660nm, 6 j/cm², 0,24 J, 40 mW) Grupo 2 (G2): 10 pacientes 1 sesión semana Valoración de la xerostomía medida a la 1er y última sesión de laser y después del tratamiento con RT, flujo salival no estimulado y estimulado, además de un cuestionario.</p>	<p>La xerostomía fue menor en el G1 ($p < 0,05$). Sin cambios antes y después de la RT, excepto para el grupo G2 que fue menor ($p < 0,05$). Se concluye que la fototerapia con laser es útil como terapia coadyuvante para mejorar la hipofunción de las glándulas salivales</p>	2-
Beech y cols.	Revision narrativa. Actualización		<p>The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and the International Society of Oral Oncology (ISOO) actualizaron guidelines y recomendaron no usar sulcrafato, chlorhexidina y pastillas antisépticas para la prevención de la mucositis inducida por RT, pero afirman que la benzidamina tiene un papel en los pacientes que reciben una dosis moderada de RT.</p>	4

PREGUNTA 20. cont.

			El manejo de la xerostomia empieza con la buena higiene oral. Esto reduce la xerostomia y las complicaciones secundarias como la caries. Los sustitutos salivales pueden mejorar los síntomas, igual que los colutorios. Los sialogogos como los chicles y los agonistas colinérgicos, como la pilocarpina pueden ser útiles y pueden ofrecer alguna protección a nivel dental. Sin embargo, sus efectos adversos como sudoración, diarrea y broncoespasmo puede limitar su uso en la población susceptible.	
Mercadante y cols.	Revision sistemática EC	Comparan todos los posibles tratamientos que puedan ser efectivos para el tratamiento de la hiposalivación y la XT	A excepción de la pilocarpina y la cevimelina, no se dispone de evidencia respecto a su eficacia comparado con placebo para la reducción de la xerostomia	1+

PREGUNTA 21.- ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES Y PLAZOS PARA LA REHABILITACIÓN PROTÉSICA E IMPLANTOLÓGICA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS ORALES ADULTOS?

Autores Año	Referencia	País	Tipo de estudio	Población	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen resultados	Problemas específicos del estudio	N E	G R
Woods y cols. 2019	A Comparison of Immediate and Delayed Dental Implant Placement in Head and Neck Surgery Patiens J Oral Maxillofac Surg. 2019 Jun;77(6):1156-1164	Melbourne. Australia	Serie de casos Cohorte retrospectiva	-20 pacientes -102 implants (39 inmediatos, 63 diferidos)	- identificar variables que afectan a la supervivencia de los implantes: localización, hueso nativo/injertado, sumergidos/no sumergidos, edad, RT, tabaco, alcohol, OHB - valorar el impacto de la colocación simultanea vs diferida de implantes sobre el tiempo hasta la inserción de la prótesis	-Supervivencia de implantes -Colocación simultánea vs diferida de implantes -Tiempo transcurrido hasta colocación final de la prótesis -Seguimiento postcarga: 23 meses (2 - 140)	-Supervivencia implantes: A los 2 años: 93,14% A los 4 años: 77,5% - No influencia de las variables sobre la supervivencia de los implantes - Acortamiento significativo del tiempo hasta la prótesis en colocación simultanea de implantes - Implantes no cargados: 15 de 39 implantes simultáneos y 7 de 63 implantes diferidos	No hace diferencia entre pacientes con patología benigna y maligna	2+	C
Di Carlo y cols. 2019	Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck. Clin Ter. 2019 Sep-Oct;170(5):e345-e351.	Università Sapienza di Roma	Cohorte Retrospectiva	17 pacientes con CCC (8 con CCE) tratados con Cirugía + RT 84 implantes en hueso irradiado OI: 6 meses Seguimiento mínimo: 12 meses	Evaluar el momento idóneo para la colocación de implantes en pacientes con CCC tratados con cirugía + RT Localización: maxilar y mandibular	SV de implantes en relación con: -Momento de inserción -Dosis RT: <=50Gy -Localización -Cronología de carga	La SV de los implantes influenciada (P < 0.01) por: -dosis total de radiación -momento de inserción desde la finalización de la RT: significativamente mejores resultados para implantes insertados como mínimo 14 meses tras finalizar la RT y con un mínimo de 6 meses de OI	Dosis de RT: menor <=50	2+	C

PREGUNTA 21. cont.

Wetzels y cols. 2017	Costs and clinical outcomes of implant placement during ablative surgery and postponed implant placement in curative oral oncology: a five-year retrospective cohort study	Holanda Radboudumc (tec simultanea) and UMC Utrecht (delayed)	Cohorte retrospectiva	Pacientes edéntulos sometidos a cirugía oncológica y reabilitados con implantes de forma simultanea (98 pacientes) o diferida (95 pacientes) respecto a la cirugía ablativa	Comparar los costes y resultados clínicos de ambos protocolos para la colocación de implantes (simultáneos o diferidos) en pacientes edéntulos con cáncer oral	Costes, detalles de implantes, resultados clínicos, fracaso. Seguimiento: 5 años	- Costes menores en protocolo simultáneo -Fracaso de implantes similar en ambos grupos -Incidencia de ORN similar -SV de implantes (5 años) 60% vs. 86%, (P = 0.039) para simultáneos vs diferidos -Prótesis funcionales a los 5 años 77% y 100% en técnica simultánea y diferida respectivamente (P = 0.073).	T. simultánea: 32% de implantes no cargados T. diferida: 7% de implantes no cargados	2+	C
Wetzels y cols. 2016	Functional benefits of implants placed during ablative surgery: A 5-year prospective study on the prosthodontic rehabilitation of 56 edentulous oral cancer patients. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1: E2103-11	Grupo 1: Holanda UMC Utrecht (UMCU) Grupo 2: Radboud University Medical Center (RUMC)	Cohorte prospectiva	56 pacientes edéntulos con cáncer oral en 2 grupos: Grupo 1: implantes inter-mentonianos simultáneos a la cirugía ablativa Grupo 2: Prótesis convencional - RT: 60-70Gy - 84 implantes en hueso residual irradiado, a intervalos de 12, 14 y 16 meses postRT	-comparar la función masticatoria objetiva y subjetiva de pacientes con cáncer oral reabilitados con sobredentaduras mandibulares implantoretenidas, prótesis convencionales y prótesis no funcionales -Analizar diferencias funcionales entre la colocación simultánea o diferida de los implantes respecto a la cirugía ablativa	Rendimiento masticatorio Fuerza de mordida Función masticatoria subjetiva Mediciones pre-cirugía, 1,3,6 meses, 1 y 5 años pos cirugía	A los 5 años: Grupo de colocación simultánea de implantes mayor fuerza de mordida y rendimiento masticatorio que el grupo de colocación diferida. No diferencias en satisfacción del paciente ni en SV. Pacientes irradiados mayores problemas con sus prótesis		2+	C
Kumar VV y cols. 2016	Implant supported dental rehabilitation following	Karnataka, India	Ensayo clínico randomizado	-Edéntulos reconstruidos con injerto peroné: 46 prótesis parcial	Valorar y comparar la calidad de vida de pacientes	Cuestionarios estandarizados de QoL: QoL:	1. Mejora significativa en QoL con rehabilitaciones implantosoportadas.	Pacientes sin afectación condilar, con resecciones mas	1+	B

PREGUNTA 21. cont.

	segmental mandibular reconstruction-quality of life outcomes of a prospective randomized trial. J Craniomaxillofac Surg. 2016 Jul;44(7):800-10	Berna Suiza	Serie de casos Observacional retrospectivo	removible convencional y 46 con prótesis parcial removible implantosoportada, sobre 2 o 4 implantes (G1: 22 sobre 2 is G2: 24 sobre 4 is) -Tiempo desde injerto peroné hasta implantes: 26-29 meses.	rehabilitados sobre 2 o 4 implantes -Pacientes sin RT o >1año desde RT, ISQ>65: carga inmediata -Pacientes con RT dentro ultimo año o ISQ<65: carga diferida 6 meses y técnica sumergida durante oseointegración	(EORTC_QLQ_c30, H&N35, OHIP, DSI). Valoración a los 6 (T1) y 12 meses(T2) tras la carga.	2. No hay diferencias significativas en QoL entre los pacientes rehabilitados sobre 2 o 4 implantes	conservadoras, de edad media 35,5 años, Seguimiento limitado a 12 meses postcarga Cuestionario OHIP solamente en ingles 16 pacientes con tumores malignos y 15 recibieron RT.	
Katsoulis J y cols. 2011	Prosthetic Rehabilitation, Implant Survival and Quality of Life 2 to 5 Years after Resection of Oral Tumors Clin Implant Dent Relat Res. 2013 Feb;15(1):64-72	Berna Suiza	Serie de casos Observacional retrospectivo	46 pacientes intervenidos de tumores T3 y T4: -9 pacientes solo resección tejido blando -29 pacientes reconstruidos con injerto peroné, 23 tras resección segmentaria -21pacientes RT >56Gy -9 pacientes QT -13 pacientes RT + QT	Valorar la rehabilitación oral funcional y la QoL a los 2 y 5 años desde la resección del tumor	-QoL -localización tumor -tipo de prótesis -SV de implantes	104 implantes en 28 pacientes Fracaso tempranos: 13% SV a los 5 años <90% Mayoría de pacientes mejoraron su QoL pero no libres de complicaciones derivadas del tumor y sus secuelas: edema, boca seca, trismus, apariencia estética, dolor <i>A pesar de las secuelas locales y generales relacionadas con la enfermedad, la mayoría de los pacientes realizaron una evaluación positiva de su calidad de vida</i>	11 pacientes fallecieron poco después de finalizado el tratamiento rehabilitador	2+
Kobayashi y cols. 2016	The Contribution of Dental Implants to Functional Artificial	Japón	Serie de casos	-134 implantes en 41 pacientes intervenidos de CO. -11pacientes: RT<40Gy -12 pacientes: injertos óseos	-Analizar éxito/fracaso de implantes -Investigar la asociación con factores de riesgo: RT, localización,	-Éxito/fracaso -Nivel de satisfacción -masticatoria en 3 momentos: Antes de cirugía ablativa, después	Éxito a los 5 años: 91.0% (122/134); Maxilar: 88.1% (37/42), Mandíbula: 92.4% (85/92)	No quedan claros los criterios de inclusión/exclusión	3
									D

PREGUNTA 21. cont.

		Restoration After Treatment of Oral Cancer. Anticancer Res. 2016 Jun;36(6):3053-6.	Maharashtra, India	Cohorte retrospectiva	-14 pacientes: colgajos dérmicos -7 pacientes en áreas irradiadas	pronóstico de la enfermedad y satisfacción del paciente	de cirugía ablativa y después de rehabilitación implantosoportada -VAS	Fracasos: 12 implantas (8 en injerto dérmico y 4 en injerto óseo) RT: no influencia en resultados Nivel de satisfacción masticatoria: -100% precirugía -37% postcirugía -82,6% postrehabilitación implantosoportada	Un año de seguimiento tras carga	2+	C
Dholam KP, Chouksey GC, Dugad J 2016		Oral health-related quality of life after prosthetic rehabilitation in patients with oral cancer: A longitudinal study with the Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire version 3 and Oral Health Impact Profile-14 questionnaire. Indian J Cancer 2016;53:256-60		Cohorte prospectiva	75 pacientes intervenidos de cáncer oral, sin recidiva y buen estado general, rehabilitados con prótesis sobre implantes (obturadores, prótesis parciales y completas) -Implantes 6 meses desde cirugía ablativa y un año después de finalizar RT	-Evaluar el impacto de la rehabilitación oral en la OHRQOL utilizando LORQ versión 3 (LORQv3) y cuestionario OHIP-14.- -Objetivos secundarios: identificar factores específicos de la rehabilitación oral, el cumplimiento de los pacientes con la rehabilitación protésica, el efecto de la RT	-Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire (LORQ) -Oral Health Impact Profile (OHIP)	Todos los pacientes revelaron una mejora en su calidad de vida tras un año desde la rehabilitación protésica. Los 50 pacientes irradiados no mostraron diferencia respecto a los no irradiados tras un año desde la rehabilitación	Excluidos pacientes irradiados y con resecciones grandes	2++	B
Murase y cols. 2016		Objective validity of an implant-retained overdenture with a ball attachment system after marginal mandibulectomy Br J Oral Maxillofac Surg. 2016 Feb;54(2):e21-5	Japon	Cohorte prospectiva	16 pacientes con pérdida del proceso alveolar secundario a ser intervenidos de cáncer oral, rehabilitados con SD implantosoportadas sobre ataches de bola. Excluidos: pacientes con defectos mandibulares	Cuantificar la mejora funcional aportada por la rehabilitación implantosoportada	Fuerza máxima de mordida y capacidad masticatoria al año con y sin ataches.	- 16 pacientes con 2 implantes intermentonarios (2 fases quirúrgicas) -Mejora significativa de la función, (desde 77.5 N a 365 N, incremento del 371%, p<0.001) - Aumento significativo de la capacidad			

PREGUNTA 21. cont.

Buurman y cols. 2013	Buurman DJ, Vaassen LA, Bockmann R, Kessler P. Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. Int J Prosthodont. 2013 Nov- Dec;26(6):557- 62.	Netherlands	Serie de casos	51pacientes irradiados por CCC	Valorar resultados del tratamiento rehabilitado y satisfacción de pacientes irradiados por CCC rehabilitados con prótesis convencional vs prótesis implantosoportada	2 cuestionarios sobre QoL: general y específico (satisfacción de la prótesis)	masticatoria (desde 2.5 a 7.7, 208%, $p<0.0001$) -3% fracasos por PI	Incluye pacientes no intervenidos. 86,3% de los pacientes sin defectos óseos de radiación	3	D
Korfage y cols. 2011	five-year follow- up of oral functioning and quality of life in patients with oral cancer with implant-retained mandibular overdentures. Head Neck 2011; 33: 831–839	Groningen, The Netherlands	Cohorte	50 pacientes que recibieron implantes durante la cirugía ablative del CO/OF -Implantes Branemark mecanizados Intermentonianos y protocolo sumergido. Tiempo de OI:	to assess the quality of life (QOL) and oral functioning of patients with oral cancer up to 5 years after prosthodontic rehabilitation with mandibular implant-retained overdentures.	-Valoración funcional y QoL mediante cuestionarios estandarizados antes y después de la cirugía oncológica y tratamiento rehabilitador protésico.	-Solamente 24 pacientes de los 50 sobrevivieron a los 5 años - 4 pacientes excluidos tras retirada de prótesis (2) por provocar irritación, pérdida de implantes (1) e imposibilidad de confección de la	No aplica mediciones de comorbilidad standard como el Adult Comorbidity Evaluation-27 La pérdida de recursos que suponen los pacientes no rehabilitados evidencia la	3	D

PREGUNTA 21. cont.

Jacobsen y cols. 2016	Oral rehabilitation with dental implants and quality of life following mandibular reconstruction with free fibular flap Clin Oral Investig. 2016 Jan;20(1):187-92.	Luebeck, Germany	Cohorte retrospectiva	-3 meses en pacientes no irradiados y 9 meses en irradiados	Analizar los resultados de la rehabilitación implantosoportada respecto a la calidad de vida del paciente	- Cuestionario QLQ C-30 -Módulo H&N35 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC).	prótesis por déficit anatómico (1). - 20 pacientes mantienen sus prótesis a los 5 años; 45% irradiados - 83% de las SD implantosoportadas permanecían funcionales a los 5 años	necesidad de realizar análisis coste/beneficio	3	D
Butterworth CJ y cols. 2019	Butterworth CJ. Primary vs secondary zygomatic implant placement in patients with head and neck cancer—A 10-year prospective study. Head Neck. 2019 Jun;41(6):1687-1695	Liverpool UK	Serie de casos	Pacientes tratados con implantes cigomáticos entre 2006-2016 como parte de su tratamiento oncológico de tumor en maxilar.	Evaluar el rendimiento y la supervivencia de los implantes cigomáticos colocados simultánea o diferidamente a la cirugía ablativa - determinar si el momento de la colocación tuvo alguna relación con la utilidad o la supervivencia de los implantes cigomáticos.	-SV -University of Washington Quality of Life (UW-QOL)	140 implantes en 53 pacientes -4 pacientes fallecieron antes de la rehabilitación protésica -131 implantes en 49 pacientes -24 pacientes (49%) RT pre y/o post -SV a los 12 meses y 5 años (94% y 92%) -27 pacientes con implantes simultáneos a cirugía ablativa	Muestra pequeña, proponen estudio multicéntrico. No valoran la influencia de la RT.	3	D

PREGUNTA 21. cont.

Moore P y cols. 2019	Outcomes of dental and craniofacial osseointegrated implantation in head and neck cancer patients. Head Neck. 2019 Sep;41(9):3290-3298	Australia	Serie de casos	160 implantes en 54 pacientes con CCC: cáncer oral en 28pp (51,9%) RT: 80,8% de implantes intraorales en hueso irradiado 62,7Gy (30-70Gy) -colocación simultánea de implantes en 55,6% de pacientes - implantes en 2 fases: inserción + exteriorización -33,3% injerto óseo intraoral -No OHB	-Analizar la tasa de éxito de implantes oseointegrados dentales y craneofaciales en pacientes con CCC. -definir el impacto de la RT, el tabaquismo y la quimioterapia en el éxito y el fracaso de estos implantes	85,9% SV implantes bucales -seguimiento medio: 25.7 meses	-56% RT postinserción de implantes -27 pacientes con implantes postcirugía ablativa (36% RT preimplantes) - 49% de pacientes recibieron RT en total en ambos grupos - Mayor riesgo (HR=2,25) de fracaso los implantes colocados postcirugía -menor riesgo de fracaso los implantes cigomáticos convencionales que los cigomáticos oncológicos -72% pacientes: buena QoL	No datos sobre implantes no cargados	3	D
-------------------------	--	-----------	----------------	--	--	---	--	--------------------------------------	---	---

PREGUNTA 21. cont.

Pellegrino y cols. 2018	Long-term results of osseointegrated implant-based dental rehabilitation in oncology patients reconstructed with a fibular free flap. Clin Implant Dent Relat Res. 2018 Oct;20(5):852-859	Bologna Italy	Studio retrospectivo	-21 pacientes tratados por un tumor oral maligno / benigno -reconstrucción mandibular, tras 12-24 meses desde fin de la RT, con injerto peroné y colocación de implantes diferidos. -Seguimiento: 90.2 meses (20-204) -RT: 33,3% -COCE: 47,7% -Implantes diferidos: -20.8 meses postcirugía reconstructiva -12-24 meses post-RT -37 implantes en tejidos irradiados >2 años tras finalizar RT. -(14,2%) QT -OI 4-6 meses -Tipo de prótesis: 3 SD y 18 prótesis fija	Valorar los resultados clínicos y radiológicos tras reconstrucción mandibular con peroné y rehabilitación con prótesis implant tosoportada con un seguimiento medio de 90,2 meses (20-204 meses)	Implant survival and success	21 pacientes y 108 implantes implant success: 95.4% at the 12-month, 73.5% at 60 months y 64.7% at 120 months Mayor numero fracasos en irradiados Periimplantitis: 14,8% a los 5 años, 20,3% a los 10 años ITC o ID mejoran el éxito Lesiones hiperplásicas periimplantarias en 14.8% a los 5 años y en 20.3% a los 10 años.	Muestra limitada	2+	C
Wu Y y cols. 2015	Long-term success of dental implant-supported dentures in postirradiated patients treated for neoplasms of the maxillofacial skeleton: a retrospective study. Clin Oral Investig. 2016 Dec;20(9):2457-2465	Shanghai China	Serie de casos	-36 pacientes irradiados rehabilitados con prótesis implantosoportadas fijas y SD -Dosis RT <50 Gy -198 implantes inmediatamente postcirugía ablativa o 12 meses postRT -68is maxilar superior y 130 en mandíbula -OI: 3 meses -Seguimiento: 3-10 años	Analizar el éxito a largo plazo de SD implantosoportadas en pacientes irradiados por CCC	After loading, -implant success rates, -biological and prosthetic complications, -patient satisfaction, -psychological changes	-Éxito: 93.6 % a los 10 años tras carga -No diferencias entre pacientes sometidos p no a OHB	-Grupo de pacientes poco homogéneo - Diferentes tipos de prótesis - Muestra limitada - 5 pacientes fallaron en el seguimiento - Solo estadística descriptiva	3	D

PREGUNTA 21. cont.

Chrcanovic BR y cols. 2016	Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. Head Neck. 2016 Mar;38(3):448-81	Göteborg	Metaanálisis	-Búsqueda manual y electrónica -Estudios clínicos en humanos, aleatorizados o no, comparando fracaso del implante, infección postoperatoria y/o la pérdida ósea marginal en los pacientes con CCC irradiados frente a los no irradiados. -software Review Manager	-Hipótesis nula: no hay diferencia en las tasas de fracaso del implante, la infección postoperatoria y la pérdida ósea marginal entre los pacientes rehabilitados con implantes que han sido irradiados previamente en la región de la cabeza y el cuello frente a los pacientes no irradiados	- Fracaso de implante -Infección postoperatoria -Pérdida ósea marginal	-54 publicaciones -Infección postop: No diferencias -Pérdida ósea marginal: mas favorable para los no irradiados - Resultados mas favorables estadística y clínicamente para los no irradiados - Fracaso de implantes: no diferencias entre los irradiados tratados con OHB y los no tratados - No diferencias en fracasos de implantes en relación con la colocación de implantes antes o después de 12 meses desde el fin de la RT (solo 3 estudios lo analizaron) - Dosis RT: no mayor riesgo de fracaso con dosis mas altas de radiación - Hueso nativo vs injertado: no diferencias en general, pero peores resultados entre los irradiados en los implantes insertados en hueso injertado.	Incluye estudios con numero considerable de factores de confusión. Muchos estudios contienen muestras reducidas y no informan detalladamente de las condiciones en las que se producen la SV/fracaso. Son estudios retrospectivos y con seguimientos cortos.	1+	B
Ch'ng S y cols. 2015	Osseointegrated dental rehabilitation in head and neck reconstruction patients.	MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas	Observacional retrospectivo Serie de casos	Pacientes intervenidos de CCC con y sin reconstrucción con injerto óseo vascularizado de peroné.	Comparar SV de implantes colocados en hueso injertado vs hueso nativo en pacientes intervenidos de CCC.	-Exito de implantes -Variables: higiene deficiente, RT, QT, tabaco; DM) -Número de pacientes que	-1.132 implantes en 246 pacientes -Pérdida implantes: 3.7% and más elevada en hueso injertado (8.2%)	Solamente el 80% de los implantes colocados fueron cargados, siendo el motivo principal la recidiva del tumor.	2	C

PREGUNTA 21. cont.

	Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E321-7			Implantes insertados en hueso nativo de mandíbula y maxilar y/o en hueso injertado; de forma simultánea o diferida a la cirugía ablativa. Implantes preRT en pacientes no intervenidos	Valorar factores de riesgo asociados a cicatrización deficiente (RT, QT, tabaquismo, diabetes). Analizar número de pacientes que fueron rehabilitados.	sometidos a inserción de implantes, exteriorización, confección de prótesis	Comparado con hueso nativo mandibular (2.6%) y maxilar (2.2%) ($p=.059$ and $p=.053$, respectivamente) - Fracaso implantes: 8.0% tras RT y 3.6% en pacientes sin RT ($p=.097$). - ORN :19 pacientes (7.7%) - Mayor riesgo de fracaso los fumadores ($p=.027$).		
Sammartino G y cols. 2011	Implant Therapy in Irradiated Patients. J Craniofac Surg. 2011 Mar;22(2):443-5	Italy	Estudio prospectivo multicéntrico en 3 universidades	-77 pacientes irradiados por CCC -188 implantes (146 mandibulares (77.6%) y 42 en maxilares (22.3%)) -68 prótesis removible o fija - 9 meses desde fin de RT hasta la colocación de is - 63 prótesis completas - 6 prótesis obturadoras mandibulares - 3 prótesis parciales maxilares	Analizar el éxito de implantes en pacientes irradiados en relación con: -localización: (maxila o mandíbula), -dosis RT -cronología de inserción de los implantes desde el fin de la RT - tiempo de OI: 6 meses en mandibular y 8 en maxilar -63 SD mandibular sobre 2 is -6 prótesis obturadoras sobre 3-5 is 8 PACIENTES PERDIDOS (11,7%)	-Tasa de éxito -Localización de implantes -Dosis RT -Intervalos de tiempo	-Éxito: 88.3% -fracasos en maxilar (18 fracasos) más altos que en la mandíbula (2 fracasos), (57.1% y 98.4%, respectivamente ($P=0.05$). -mayor fracaso en >50Gy (78% y 93%) $p<0,05$ -Cronología: >12 meses desde RT:90,5% <12 meses desde RT:82,2% No diferencias sigs.	2+	C
Cotic J y cols. 2016	Implant-prosthetic rehabilitation after radiation treatment in	Slovenia	Serie de casos Observacional retrospectivo	100 implantes en 20 pacientes edéntulos irradiados por CCC y rehabilitados con SD implantsoportadas:	Analizar el resultado del tratamiento implante-prótesis en pacientes	SV al año y 5 años Factores de riesgo: Hueso injertado/nativo, tipo de ataque,	SV 96% tras 1año SV 87% en 5 años 91,2% de fracasos durante OI	3	D

PREGUNTA 21. cont.

Doll y cols. 2015	Survival analysis of dental implants and prosthesis in oral cancer patients up to 20 years. Clin Oral Investig. 2015 Jul;19(6):1347-52	Berlin Germany	Serie de casos	830 implantes en 157 pacientes intervenidos de CO -RT:55 pacientes (292 implantes) -Tiempo mínimo desde RT a implantes 6 meses -OI: 6 meses en maxilar sup y 3 meses en mandíbula -OI desde 2004: 3 meses en max y 6 semanas en mandíbula Seguimiento medio: 121 meses	Evaluar a largo plazo la tasa de supervivencia y los posibles factores relacionados con el fracaso de implantes en pacientes intervenidos de CO	et al. 1991). -OPG -Pérdidas crestaes (Geertman y cols 1996 - cuestionarios de calidad de vida y función oral	- 92% al año y 83% a los 5 años mantenían sus prótesis funcionales	Excluye fumadores	3	D
Hessling SA y cols. 2015	Implant-Based Rehabilitation in Oncology Patients Can Be Performed With High Long-Term Success. J Oral Maxillofac Surg 2015;73:889-896.	Erlangen, Germany.	Cohorte retrospectivo	-Pacientes con CO que recibieron implantes durante 2003-11 (89,8% COCE) -32,2%: injerto óseo -47,46%: RT>60Gy -86,44%: injerto tejido blando - 189 implantes en mandíbula (69,5%) y 83 (30,5%) en el maxilar	Evaluar los resultados a largo plazo de los implantes dentales en pacientes con cáncer oral. Variables estudiadas: demografía, tratamiento quirúrgico, tipo de prótesis, tipo de RT y el tipo de tumor	-SV y PI - Factores de riesgo: Sexo, edad, cirugía ablativa y reconstructiva, tipo de rehabilitación, RT, tipo de tumor, localización de implantes, hueso nativo/injertado, presencia de PI, tiempo de OI, cronología colocación de implantes	272 implantes en 59 pacientes -Medía seguimien-to: 30,9meses -SV 2 y 5 años: 269 (98,9%) y 264(97,1%) - Fracaso: 10 implantes (3,7%); 8implantes en hueso injertado (82%) - 67% de PI - Factores asociados a la PI: déficit encía insertada y pérdida ósea -Factores asociados al fracaso: PI, tejido duro y blando insu-	Cronología de colocación de implantes no especificada.	2+	C

PREGUNTA 21. cont.

Pompa y cols. 2015	Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study. BMC Oral Health 2015, 15:5	Roma	Cohorte retrospectiva	Pacientes intervenidos de CO con o sin RT y rehabilitados con prótesis implantosoportadas. No fumadores Seguimiento tras carga 22,9 meses	Evaluar la SV de implantes colocados tras la cirugía ablativa en pacientes con CO tratados con o sin RT	-SV de implantes -Factores asociados a fracasos y complicaciones: localización (maxilar vs. Mandibular; anterior vs. posterior); género; RT y tiempo desde la carga y momento del fracaso tras carga (inmediato, <6 meses, 6 meses, y >6 meses)	ficiente, xerostomía y disfunción muscular. - RT postcirugía ($p=0,024$) y reconstrucción ósea ($p=0,048$) influyeron en la SV de los implantes CC: La rehabilitación implantosoportada en pacientes oncológicos puede lograr un alto éxito a largo plazo aunque existen factores de riesgo como el deterioro de la función muscular y una alta frecuencia de periimplantitis	168 implantes en 34 pacientes -12 pacientes con COCE -26 pacientes: reconstrucción colgajo revascularizado -16 implantes en hueso irradiado y 152 en no irradiado - Tiempo desde fin de RT a implantes: 12-89 meses - RT en 12pacientes: <50GY -12 pacientes SD -11pacientes puentes fijos atornillados -11pacientes puentes fijos cementados -FRACASOS: 16 implantes (9,5%): 6 durante Oi, 2 tras carga y 8	3	D
--------------------	---	------	-----------------------	---	---	--	---	---	---	---

PREGUNTA 21. cont.

Gander y cols. 2014	Medium-term outcome of Astra Tech implants in head and neck oncology patients. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 Nov;43(11):1381-5.	Zurich	Cohorte retrospectiva/serie de casos	136 implantes en 33 pacientes rehabilitados tras cirugía ablativa de CCC (mayoría COCE) Implantes 6 meses postcirugía y 42 meses (mínimo 12mm) postRT -21pp: RT 56-76 Gy -implantes en 2 fases	Valorar la SV de implantes Astra Tech en pacientes tratados de CCC e identificar factores de riesgo	SV /fracaso implantes Factores asociados: (RT, tipo hueso nativo/injertado, localización, consumo de tabaco y alcohol)	(2pacientes) por recurrencia del tumor -la RT y el tiempo de OI (<6 meses) asociados con la pérdida de implantes -No diferencias entre localización maxilar vs. Mandibular -Implantes en zona posterior mandibular mayor fracaso	SV acumulada: 92.7% al año y 87.5% a los 20 meses Fracaso: a los 13,24 SD5,106 meses (2-18) Consumo de tabaco (P = 0.016) y alcohol (P = 0.001) afectaron negativamente a la SV - Edad; sexo, tipo hueso, RT y localización no asociados con fracaso, aunque se apreció mayor fracaso en la zona posterior. -16 implantes perdidos por PI	2+	C	<p>Criterio de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> rehabilitación protésica no completada - Implantes colocados según plano del IMRT - En el análisis de SV no se incluyeron las dosis de radiación por implante.
------------------------	--	--------	--------------------------------------	--	---	--	--	---	----	---	--

PREGUNTA 21. cont.

<p>Nack C y cols. 2015</p>	<p>Rehabilitation of irradiated patients with chemically modified and conventional SLA implants: five-year follow-up. J Oral Rehabil. 2015 Jan;42(1):57-64</p>	<p>Germany</p>	<p>Ensayo clínico randomizado</p>	<p>102 implantes en 20 pacientes intervenidos de tumor mandibular + QRT (<72Gy) -6 meses mínimo desde RT hasta implantes -OI: 6-9 semanas en la mandíbula y 10-12 semanas en el maxilar</p>	<p>Evaluar parámetros clínicos y radiológicos de implantes SLA vs. SLA Active en pacientes irradiados tras 12 meses a 5 años de carga.</p>	<p>- SV a los 1, 3 y 5 años - MBL - Evaluación clínica</p>	<p>-SV acumulada 12-month, 3-year and 5-year, respectivamente: SLA: 92%, 80% and 75.8% SLActive: 94,2%, 78,8% and 74,4% - Menor SV de implantes en pacientes irradiados por CO, no asociados a Pl. -18 implantes perdidos en pacientes fallecidos por el tumor</p>	<p>-Excluidos los fumadores -No procedimientos de aumento óseo previos a los implantes</p>	<p>1+</p>	<p>B</p>
<p>Mancha de la Plata y cols. 2012</p>	<p>Osseointegrated Implant Rehabilitation of Irradiated Oral Cancer Patients. J Oral Maxillofac Surg 2012;70:1052-1063.</p>	<p>Hospital de la Princesa Madrid</p>	<p>Cohorte retrospectiva</p>	<p>135 implantes en zonas irradiadas de 30 pacientes tratados de cáncer (90%COCE) que recibieron RT (50-70Gy) e Implantes 12 meses postRT y sin recidiva del cáncer Tiempo medio desde RT a implantes: 33.4 (12-96 meses) - Grupo control: 130 implantes en 20 pacientes tratados de CO y no irradiados</p>	<p>Analizar la SV de implantes colocados en pacientes que recibieron RT por un CO</p>	<p>-SV: - Mejoría en función masticatoria, dicción, edema y función oclusal -Complicaciones</p>	<p>-SV: 92,6% en irradiados y 96,5% en no irradiados -Seguimiento: 45mmeses (6-96) -165 implantes (73.3%) oseointegrados y cargados -37 implantes (16.4%) oseointegrados pero no cargados -23 (10.2%) fracasados -Pacientes irradiados mayor pérdida osea marginal que los no irradiados (P = .063) -9 implantes con laceraciones de mucosa y 3 reacciones perimplantarias. -41is en 5pp fueron colocados en pacientes que superaron una ORN</p>	<p>2++</p>	<p>C</p>	

PREGUNTA 21. cont.

Linsen y cols. 2012	Long-Term Results of Endosteal Implants Following Radical Oral Cancer Surgery with and without Adjuvant Radiation Therapy Clin Implant Dent Relat Res. 2012 Apr;14(2):250-8	Bonn Germany	Serie de casos	- 66 pacientes intervenidos de CO y tratados con 262 implantes -RT: 34 pacientes (fracciones de 2Gy en 18-30 días) -Seguimiento: 48(±134.31) meses Implantes: -maxilar (49; 18.7%) -mandíbula (213; 81.3%), -hueso nativo no irradiado (65; 24.8%) -hueso injertado no irradiado (44; 16.8%) -hueso nativo irradiado (15.6%) -Hueso injertado irradiado (39; 14.9%). -17 prótesis fija -53 SD (34 barras, 9 telescópicas y 10 ataches de bola)	Analizar la SV a largo plazo de implantes soportadas en pacientes intervenidos de cáncer oral sometidos o no a RT	-SV - Factores de riesgo asociados: RT, localización, hueso nativo/injertado, tipo de prótesis, cronología del tratamiento	-SV: 96,6%, 96,6% y 86,9% a 1, 5 y 10 años - SV menor, aunque no significativamente en implantes en hueso irradiado ($p = .302$), - Tipo de hueso (injertado/nativo) ($p = .436$) y localización (Maxilar/mandíbula) no asociados a fracaso de implantes ($p = .563$). -Implantes insertados en zonas irradiadas mostraron mayor porcentaje de fracaso durante la OI.	3	D
------------------------	--	-----------------	----------------	---	---	---	--	---	---

PREGUNTA 21. cont.

<p>Klein y cols. 2009</p> <p>Functional Rehabilitation of Mandibular Continuity Defects Using Autologous Bone and Dental Implants – Prognostic Value of Bone Origin, Radiation Therapy and Implant Dimensions. Eur Surg Res 2009;43:269–275</p>	<p>Wiesbaden, Germany</p>	<p>Serie de casos</p>	<p>68 pacientes con reconstrucción con cresta iliaca de discontinuidad mandibular tras cirugía ablativa de COCE</p> <p>Entre 1992–2004</p> <p>Un año libre de tumor pre inserción de implantes</p>	<p>Analizar los factores pronósticos de la rehabilitación mandibular con injerto de cresta iliaca tras un defecto de continuidad secundario a cirugía ablativa de COCE</p>	<p>SV de implantes</p> <p>Factores de riesgo: lecho óseo (nativo vs. injertado, dosis radiación y dimensiones del implante</p>	<p>-SV a los 5 años: 82,6%</p> <p>-Implantes en hueso injertado menor SV (78,4%) que en nativo (92,8%) ($p < .05$)</p> <p>- 43 de los 68 pacientes y 190is colocados tras consolidación de injerto</p> <p>Implantes en:</p> <p>-32,6% en hueso injertado</p> <p>-67,4% en hueso nativo; no irradiado (38,9%), irradiado <50Gy (28,9%), irradiado >50Gy (32,2%)</p> <p>-SV implantes en hueso nativo 95%</p> <p>-SV implantes en hueso injertado: 86% ($p = 0.037$)</p> <p>- Influencia de la RT sobre la SV no significativa</p>	<p>No especifica el número de implantes en hueso no irradiado que fueron colocados en hueso injertado</p>	<p>3</p>	<p>D</p>
---	---------------------------	-----------------------	--	--	--	---	---	----------	----------

ANEXO 4: GLOSARIO

A

-Ácido málico: es un ácido de origen natural que está presente en muchos alimentos vegetales. Es un agente saborizante y regulador de la acidez.

-Acunpuntura: es una forma de medicina alternativa y un componente clave de la medicina tradicional china que implica la inserción de agujas finas en el cuerpo en los puntos acupunturales.

-Alveoloplastia: es un procedimiento quirúrgico para remodelar los procesos alveolares para darle mayor uniformidad al hueso alveolar.

-Amifostina: es un adyuvante citoprotector utilizado en la quimioterapia y radioterapia contra el cáncer que involucra agentes quimioterapéuticos que se unen al ADN.

-Anafilaxia: La anafilaxia es una reacción alérgica grave y potencialmente mortal en todo el cuerpo a un químico que se ha convertido en alérgeno.

-Anfotericina B: es un fármaco antifúngico indicado en el tratamiento de la candidiasis invasiva grave.

-Angiogénesis: es un proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes.

- Angiogénesis tumoral: es la proliferación de un grupo de vasos sanguíneos que penetran en el interior del tumor, aportándole oxígeno y nutrientes.

-Antiangiogénicos: es un agente químico o biológico que inhibe o reduce la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (angiogénesis).

-Anticuerpo monoclonal: son glicoproteínas producidas por el clon de una célula híbrida (creada a partir de la fusión de una sola célula madre del sistema inmune y una célula plasmática tumoral) creadas para atacar a un antígeno concreto. Suele utilizarse en el tratamiento de enfermedades como el cáncer o la artritis reumatoide.

-Antieméticos: son fármacos que suprimen o alivian la sensación de náuseas o los vómitos.

-Antirresortivos: son fármacos que actúan sobre los osteoclastos inhibiendo o retrasando el proceso de resorción ósea estabilizando o aumentando discretamente la masa ósea. Los principales son los estrógenos, bifosfonatos, calcio y calcitonina.

-Autoclisis: es una limpieza fisiológica de la cavidad oral que se produce al masticar, hablar o salivar.

B

-Bencidamina: es un fármaco utilizado como anti-inflamatorio y analgésico de uso tópico, de utilización sobre la mucosa oral.

-Betanecol: es un fármaco parasimpaticomimético del tipo éster de colina que actúa como un agonista selectivo de los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático, específicamente a nivel del receptor muscarínico M3.

-Bisfosfonatos: son análogos sintéticos de los pirofosfatos con una alta potencia antirresortiva en el ciclo del remodelado óseo.

-BRONJ: Son las siglas en inglés de "Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos".

C

-Candidiasis: es una infección fúngica (micosis) de cualquiera de las especies *Candida*, siendo *Candida albicans* es la más común en la cavidad oral.

-Carboplatino: es un fármaco basado en el platino, y usado en quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer (principalmente en tumores de ovarios, pulmones, cuello y cerebro).

-Carcinoma oral de células escamosas: es la neoplasia maligna más común de origen epitelial en la cavidad oral.

-Cevimeline: agonista selectivo del receptor muscarínico M3 que favorece también el aumento del flujo salival.

-Ciprofloxacino: es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas con efectos bactericidas. Su modo de acción consiste en paralizar la replicación bacteriana del ADN al unirse con una enzima llamada ADN girasa.

-Citoprotector: son un grupo de fármacos que tienen la capacidad de proteger la mucosa del tracto gastro-intestinal de la acción del entorno ácido y enzimas digestivas.

-Citotóxico: es uno de los mecanismos efectores de ciertas poblaciones celulares especializadas del sistema inmunitario, consistente en la capacidad para interactuar con otras células y destruirlas.

-Citoquinas: son pequeñas proteínas que controlan el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas.

-Cisplatino: es un agente alquilante basado en el platino usado en quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer, como sarcomas, algunos carcinomas, linfomas y tumores de células germinales.

-Clindamicina: es un antibiótico de las lincosamidas que es principalmente bacteriostático, eficaz ante infecciones causadas por anaerobios.

-Clodronato: el ácido clodrónico o clodronato disódico es un bisfosfonato de primera generación.

-Clorhexidina: es un agente antiséptico de acción bactericida y fungicida.

-Cloruro de betanecol: es un fármaco parasimpaticomimético del tipo éster de colina que actúa como un agonista selectivo de los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático, a nivel del receptor muscarínico M3, sin que tenga efecto sobre los receptores nicotínicos.

-Clotrimazol: es un fármaco que pertenece al grupo de los antifúngicos imidazólicos.

-CPP-ACP: el fosfopéptido de caseína fosfato de calcio amorfo es una fosfoproteína con capacidad de liberar iones de calcio y fosfatos en el medio bucal que promueven la remineralización.

D

-Denosumab: es un anticuerpo monoclonal que actúa como un inhibidor del ligando RANK (RANKL). Este fármaco se clasifica como un “agente modificador del hueso”.

-Dissección cervical: es la cirugía para extirpar los ganglios linfáticos en el cuello. Está indicado cuando existe un extenso compromiso cervical metastásico, o cuando hay ganglios linfáticos sospechosos con compromiso extra-capsular hacia el NE, ECM y/o VVI.

-Disfagia: es la dificultad para tragar requiriendo más tiempo y esfuerzo, pudiendo llegar a producir dolor.

-Disgeusia: es un trastorno del gusto que se manifiesta en forma de sensación desagradable y persistente o temporal en la boca.

E

-EORTC QLQ H&N-35: es un cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC para Tumores de Cabeza y Cuello.

-Electropuntura: consiste en aplicar corriente eléctrica terapéutica sobre las agujas de acupuntura a través de aparatos de electroestimulación.

-Electroestimulación (TENS): también denominado electroestimulación percutánea o transcutánea de los nervios, es un aparato para la aplicación de corriente eléctrica a través de la piel para controlar el dolor.

-Enamelisina: es una metaloproteína que se encarga de la degradación de la amelogenina que es una proteína hidrofóbica producida por los ameloblastos durante el desarrollo del esmalte dental.

-Escala VAS: la Escala Visual Analógica (EVA) permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores.

-Esclerosis: es un endurecimiento patológico de un tejido u organismo que es debido al aumento anormal y progresivo de células de tejido conjuntivo que forman su estructura.

-Estadio TNM: el sistema TNM es el método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cancer). La letra T describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer al tejido cercano; la letra N describe la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos y la letra M describe las metástasis (diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo).

-Estomatitis: es un proceso inflamatorio que afecta a las membranas mucosas de la boca y los labios, con o sin ulceración oral.

-Exodoncia: es un acto quirúrgico que consiste en la avulsión o extracción de un diente o porción del mismo del alveolo óseo.

F

-Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1): es una proteína que pertenece a la superfamilia de los factores de crecimiento. Su misión principal es la regulación de la proliferación y diferenciación de varios tipos celulares, pero también de la respuesta inmunitaria.

-FACT-H&N: es un cuestionario que evalúa la calidad de vida en pacientes que reciben tratamiento por cáncer de cabeza y cuello.

-Fitoterapia: es el uso de productos de origen vegetal para la prevención, la curación o el alivio de una amplia variedad de síntomas y enfermedades.

-Fotobiomodulación con láser a baja frecuencia: es un procedimiento no invasivo mediante el cual se estimula un área del cuerpo usando una terapia láser de baja intensidad (TLBI). Ayuda a modular la respuesta inflamatoria y reducir el dolor.

-Fluconazol: es una toxina triazol antimicótico usado en el tratamiento y prevención de infecciones fúngicas superficiales y sistémicas.

-5-Fluorouracilo: es un potente [antimetabolito](#) utilizado en el tratamiento del [cáncer](#). Es un [fármaco](#) que bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico para convertirlo en ácido timidílico mediante la inhibición de una [enzima](#) que es importante para la síntesis de la [timidina](#), que siendo parte de la molécula de [ADN](#) detiene su formación.

G

-Glicerol: es un alcohol utilizado como aditivo por sus capacidades humectantes.

-Guía de práctica clínica: son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención médica más apropiada, seleccionando las opiniones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas en el abordaje.

-Gray(Gy): es una [unidad derivada](#) de la dosis de [radiación ionizante](#) en el [Sistema Internacional de Unidades](#) (SI). Se define como la absorción de un [julio](#) de [energía](#) de radiación por kilogramo de [materia](#).

H

-Hiperemia: es un aumento en la irrigación a un órgano o tejido. Suele ir acompañado de un aumento de temperatura y de volumen.

-Hiposalivación: es la disminución anormal de secreción de saliva por parte de las glándulas salivales. Es un signo clínico, que se puede medir y observar.

I

-Incidencia: es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado. **-Injerto óseo:** es una técnica quirúrgica que consiste en la reconstrucción de defectos óseos, ya sean congénitos u ocasionados como traumatismos, secuelas oncológicas e infecciosas, tienen como finalidad restablecer la integridad anatómica y funcional de una estructura alterada.

-Inmunosupresor: es una sustancia química que produce la inmunosupresión del sistema inmunitario. Puede ser exógeno como los fármacos inmunosupresores o endógeno como el cortisol.

-Inmunoproteínas: es una proteína plasmática que tiene la capacidad de identificar una estructura antigénica o antígeno.

-Interleuquina: es un conjunto de proteínas que son sintetizadas y expresadas por los leucocitos participando en la respuesta del sistema inmunitario.

-Isquemia: La isquemia es la reducción del flujo sanguíneo en los tejidos del cuerpo humano que provoca la disminución de la cantidad de oxígeno y nutrientes en la zona afectada.

-Itraconazol: es un derivado imidazólico de última generación utilizado en medicina por sus propiedades antifúngicas.

K

-Ketoconazol: es un fármaco antimicótico azólico, de la clase imidazol.

L

-Láser de baja frecuencia: se emplean por su acción bioestimulante, analgésica y antiinflamatoria.

-Láser de diodo: está constituido por un medio activo sólido compuesto por un semiconductor que usa diversos elementos para transformar la energía eléctrica en luminosa.

-Láser de Arseniuro Galio-Aluminio: es un láser continuo con una longitud de onda de 830 nm y una potencia máxima de 10W.

- Láser de He-Ne: es un láser emite dentro del espectro visible, específicamente del rojo a 632,8 nm.

M

-Mandibulectomía marginal: es una técnica quirúrgica en la que solo se extirpa el área con cáncer. Se deja gran parte de la mandíbula para tratar de evitar la cirugía reconstructiva.

-Mandibulectomía segmentaria: es una técnica quirúrgica donde se extrae todo el hueso de la mandíbula y luego se reconstruye.

-MASCC/ISOO: es un guía de protocolo de la mucositis oral creada por un grupo de 30 expertos interdisciplinarios.

-Melatonina: la N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona que interviene en el ciclo natural del sueño.

-Metronidazol: es un fármaco que inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos y es utilizado para el tratamiento de las infecciones provocadas por protozoarios y bacterias anaeróbicas.

-Metrotexato: es un agente inmunosupresor utilizado para el tratamiento de diversas patologías

de tipo oncológico y también de tipo inflamatorio y autoinmune.

-Miconazol: es un fármaco derivado imidazólico que se utiliza en medicina como antifúngico.

-Mielosupresión: consiste en la supresión de la actividad de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea, encargadas de la producción de hematíes, leucocitos y plaquetas.

-Mucositis: es una inflamación de las membranas mucosas que recubre el interior del tracto digestivo, siendo la boca, la garganta y el esófago las zonas más afectadas.

-mW: es un megavatio, un millón de vatios.

N

-Nm (láser): es un nanómetro (nm.), que mide una milmillonésima parte de un metro (10^{-9} metros).

-Neurolepticos: son fármacos que ejercen efectos fundamentalmente sobre el sistema dopaminérgico.

-Nistatina: es un fármaco antifúngico del grupo de los poliénicos que se aísla de cultivos de *Streptomyces noursei*.

-Nivolumab: es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína PD-1 para ayudar a las células inmunitarias a destruir más células cancerosas, y que se usa para el tratamiento de muchos tipos diferentes de cáncer.

O

-Obturación dental: es una restauración del diente dañado por alguna caries dental o traumatismo.

-OHIP-14: es un instrumento específico que mide la calidad de vida relacionada con la salud oral a partir del impacto de las enfermedades orales, desarrollado por Slade y Spencer para proporcionar una medida autorreportada de disfunción, discapacidad y desventaja.

-Oseointegración: fue definido por el profesor Per-Ingvar Branemark en el año 1950 y se define como el proceso por el cual las células oseas se adhieren a una superficie metálica.

-Osteonecrosis por fármacos: es una forma especial de osteomielitis crónica producida por fármacos antirresortivos del hueso.

-Osteoradionecrosis: es una complicación del tejido óseo irradiado, en la cual el hueso desvitalizado se expone a través de una herida y persiste sin sanar de tres a seis meses.

-Oxígeno hiperbárico: La oxigenoterapia hiperbárica consiste en respirar oxígeno puro, la presión se eleva entre dos y tres veces más que la presión normal del aire. Cuando la sangre transporta esta cantidad adicional de oxígeno a todo el organismo, esto contribuye a combatir las bacterias y estimula la liberación de sustancias denominadas “factores de crecimiento” y “células madre”, que favorecen la cicatrización.

P

-Palifermina: es un factor de crecimiento de queratinocitos recombinante humano truncado producido en *Escherichia coli*. estimula el crecimiento de células que recubren la superficie de la boca y el tracto intestinal.

-Pamidronato: el ácido pamidrónico o pamidronato disódico o APD es un bisfosfonato que contiene nitrógeno y se usa para prevenir la osteoporosis.

-Pembrolizumab: es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína de superficie PD-1 empleado en el cáncer pulmón y también en el cáncer de cabeza y cuello.

-Pentoxifilina: es un fármaco hemorreológico, se usa para mejorar el flujo sanguíneo en los pacientes con problemas de circulación. Recientemente se ha propuesto como tratamiento de la osteonecrosis por fármacos debido a sus propiedades antioxidantes y antifibróticas.

-Periimplantitis: es una condición patológica producida por una lesión inflamatoria de la mucosa y del hueso periimplantario.

-Pilocarpina: es un fármaco parasimpaticomimético y alcaloide. Es un **agonista** no selectivo de los **receptores muscarínicos** del **sistema nervioso parasimpático**, el cual, terapéuticamente, actúa a nivel del **receptor muscarínico M3**, aumentando el flujo de las glándulas salivales y sudoríparas.

-Plasma rico en plaquetas (PRP): es un material biológico autólogo que contiene abundantes factores de crecimiento, por sus propiedades moduladoras y estimuladoras de la proliferación de las células derivadas de células madre de origen mesenquimal (fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, células epiteliales, adipoblastos, miocitos, y condrocitos, principalmente), y también se emplea para mejorar la regeneración tisular.

-Plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF): es un material biológico autólogo que se obtiene a partir de una muestra de sangre pe-

riférica. Es una mezcla de proteínas autólogas preparadas a partir de un determinado volumen de plasma rico en plaquetas. La secreción de factores de crecimiento se inicia con la activación plaquetaria y el PRGF utiliza el calcio para inducirla.

-Plasma rico en Fibrina (PRF): es una segunda generación de concentrados plaquetarios autólogos. Se obtiene por medio de una técnica simple que logra una alta concentración de **plaquetas**, **leucocitos**, **citocinas** y **factores de crecimiento** que se quedan atrapados en una matriz tridimensional autóloga de **fibrina** que optimizan el proceso de regeneración de tejidos, blandos y duros.

-Prevalencia: es la proporción de individuos de un grupo o una población, que presentan una característica o evento determinado.

Q

-Quinolonas: son antibióticos sintéticos quimioterapéuticos, es decir agentes con actividad antimicrobiana con toxicidad selectiva.

-Quistectomías: es la extracción quirúrgica completa de la cavidad rellena de contenido líquido o semilíquido con sellado posterior de la herida.

R

-Radicales libres: es una molécula inestable que se crea durante el metabolismo normal de las células. Los radicales libres se pueden acumular en las células y dañar otras moléculas, como el ADN, los lípidos y las proteínas. Este daño puede aumentar el riesgo de cáncer, así como otras enfermedades.

-Radioterapia: es una forma de tratamiento basada en el empleo de radiaciones ionizantes, para tratar distintos tipos de cáncer.

-Radioterapia de intensidad modulada: es un conjunto de técnicas de radioterapia externa, mediante haces de radiación de intensidad variable que permite concentrar de forma muy precisa la dosis en el volumen tumoral y reducirla en los tejidos.

-Radioprotector: es un fármaco que ayuda a proteger el tejido sano de algunos de los efectos secundarios que causa la radioterapia.

-Resección ósea: es un proceso estimulado o inhibido mediante señales a través de diversos tipos celulares que interactúan con los osteoclastos.

S

-Sialogogos: es un alimento o fármaco que estimulan la secreción de las glándulas salivales.

T

-Tartrectomía: consiste en la eliminación mecánica de placa bacteriana o el sarro alrededor de los dientes.

-Taxanos: son fármacos antineoplásicos que impiden el crecimiento celular al impedir la división de las células al interferir con los microtúbulos que son estructuras celulares que ayudan al movimiento de los cromosomas durante la mitosis.

-Tetraciclinas: La tetraciclina clorhidrato es un antibiótico con acción bacteriostática, y actúa inhibiendo la síntesis proteica. Posee un amplio espectro frente a gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

-Timol: es una sustancia cristalina incolora con olor característico que está presente en la naturaleza en los aceites esenciales del tomillo o del orégano. Está presente en numerosos enjuagues y pastas dentales.

-Tocoferol: son compuestos orgánicos conformados por diversos fenoles metilados, que forman compuestos químicos llamados tocoferoles de los cuales varios actúan como Vitamina E.

-Toxina botulínica: es una neurotoxina elaborada por una bacteria denominada Clostridium botulinum.

-Trismus: es una afectación rara caracterizada por presentar grandes dificultades a la apertura oral, no alcanzando los 35 mm.

-Secuestromías: consiste en la eliminación quirúrgica de un sequestro óseo que es un fragmento de hueso desvitalizado que está separado del hueso sano por un proceso necrótico-inflamatorio.

-Sucralfato: es un complejo de sucrosa sulfato, activo por vía oral, utilizado en el tratamiento de las úlceras duodenales y como terapia de mantenimiento después de la resolución de una úlcera.

U

-UW-QOL: es un cuestionario de calidad de vida de la Universidad de Washington, versión 4 (UW-QOL), un cuestionario específico para la enfermedad de cáncer de cabeza y cuello.

V

-Vitamina E: es un grupo de ocho compuestos solubles en grasa que incluyen cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. Actúa como un potente antioxidante, al ayudar a proteger las células contra los daños causados por los radicales libres.

-Virus del Papiloma humano (VPH): es un virus que puede infectar la piel (VPH cutáneos) y las mucosas (VPH mucosales) se transmiten por vía sexual y se encuentran relacionados con el desarrollo de diversos tipos de cáncer.

X

-Xerostomía: es la sensación subjetiva de sequedad bucal provocada por una alteración del funcionamiento de las glándulas salivales.

Y

-Yoduro de sodio: es una sal cristalina blanca con la fórmula NaI. Es utilizada en la detección de radiación, así como en el tratamiento de deficiencia de yodo

Z

-Zataria multiflora: es un género monotípico de plantas con flores perteneciente a la familia Lamiaceae. Se emplea en oncología por sus agentes antioxidantes y antiinflamatorios.

-Zoledronato: es un fármaco antirresortivo indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores y en la prevención de los efectos adversos óseos producidos por neoplasias o enfermedad metastásicas que afectan a los huesos.

ANEXO 5: CONFLICTO DE INTERESES

Aguilar Mejías, Cristina; Alberdi Navarro, Javier; Bagán Debón, Leticia; Bakkali, Sara; Baus Domínguez, María; Fernández Conde, Iñigo; Gutiérrez Corrales, Aida; Gutiérrez Pérez, José Luis; Herráez Galindo, Cristina; Rizo Gorrita, María; Sánchez Garcés, Ma Àngels; Flor Oncala, Ma José; Pachón Ibañez, Jerónimo; Serrera Figallo, María Ángeles; Torres-Lagares, Daniel; Uribarri Etxebarria, Agurne y Vázquez Pachón, Celia declaran no tener ningún conflicto de intereses.



SECIB

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA BUCAL

Secretaría Técnica
C/ Bruc, 28, 2º 08010 Barcelona
secretaria@secibonline.com
Telf. 606 33 85 80
www.secibonline.com