

**EFFECTO DE LA AMIFOSTINA EN COMPARACIÓN CON LA PALIFERMINA  
PARA LA PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES CON  
CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**POR: ELIZABETH PAOLA GISELLE FUENTES FUENTES Y FERNANDA  
ANDREA HIDALGO VIVEROS**

**Tesis presentada a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del  
Desarrollo para optar al grado académico de Licenciado en Odontología**

**PROFESOR GUÍA:**

**Magister en Ciencias Sociales, Magister en Epidemiología Clínica y PHDc  
Investigación Biomédica PATRICIO FABIÁN OLIVA MELLA**

**Noviembre 2016**

**CONCEPCIÓN**

*Dedicada a nuestros padres,  
novios y familia en general.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos principalmente a Dios por estar a nuestro lado de una manera incondicional. Por darnos la sabiduría necesaria para llevar a cabo esta tesis, además de sus promesas para con nuestras vidas. Por darnos la oportunidad de estar estudiando esta carrera, ya que si no fuera por él no podría ser posible.

Agradecer a nuestros padres, hermanos, novios, amigos y familia en general por su apoyo y palabras de aliento en todo momento, ya que sin ellos no lo podríamos haber logrado.

Finalmente agradecer la colaboración de nuestro tutor Patricio Oliva Mella, por su disposición y guía en la realización de este trabajo de investigación.

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Páginas</b>
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
ÍNDICE DE TABLAS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
RESUMEN.....	vii - viii
INTRODUCCIÓN.....	1 - 8
OBJETIVO GENERAL.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10 - 15
RESULTADOS.....	16 - 20
DISCUSIÓN.....	21 - 22
CONCLUSIÓN.....	23 - 24
ANEXO.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26 - 27

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Páginas</b>
Tabla I: Estudios sometidos a metaanálisis.....	16
Tabla II: Clasificación de variables.....	25

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Páginas</b>
FIGURA 1: Estrategia de búsqueda.....	14
FIGURA 2: Estructura de búsqueda.....	14
FIGURA 3: Metaanálisis de la comparación entre Palifermina/quimioterapia (grupo experimental) y quimioterapia (grupo control).....	18
FIGURA 4: Metaanálisis de la comparación entre Amifostina/radioterapia (grupo experimental) y radioterapia (grupo control).....	18
FIGURA 5: Análisis de sesgo de publicación del metaanálisis.....	19
Palifermina + QT v/s QT.	
FIGURA 6: Análisis de sesgo de publicación del metaanálisis.....	20
Amifostina + RT v/s RT	

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el ámbito global, caracterizándose por una desregulación de la proliferación celular. Los tratamientos antineoplásicos convencionales se dirigen, por tanto, a bloquear esta anomalía. La mucositis oral es actualmente considerada como la complicación no hematológica más grave de la terapia contra el cáncer. En consecuencia, es un problema por su abordaje terapéutico y también porque puede llegar a comprometer de manera limitativa el tratamiento del cáncer, cuyo origen es consecuencia de los efectos citotóxicos de la quimioterapia y/o los efectos locales de la radiación sobre la mucosa oral. Existen múltiples intervenciones para la prevención de la mucositis oral tales como: Amifostina y Palifermina.

**Objetivo:** Comparar la eficacia de Palifermina con Amifostina para prevenir la mucositis oral en pacientes con cáncer que reciben radioterapia y/o quimioterapia.

**Metodología:** La información utilizada se obtuvo de los sistemas de búsqueda: Pubmed, Cochrane, Scielo y de la base de datos de la Universidad del Desarrollo. Se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos del año 2000 al 2015. Se obtuvieron datos de ensayos clínicos aleatorizados, los cuales fueron sometidos a metaanálisis por el programa Review Manager 5.3 (RevMan), bajo un modelo de OddsRatio con Mantel Haenszel, con un intervalo de confianza de 95% para el análisis de resultados.

**Resultados:** Cinco ensayos clínicos fueron seleccionados para realizar el metaanálisis, dos para medir la efectividad de Palifermina y tres para la efectividad de la Amifostina en la mucositis. El primer metaanálisis se posicionó en el sector de control, resultando ser altamente heterogéneo, ya que el valor p es muy inferior a 0,05 ( $p < 0.00001$ ). En el caso del segundo, se posiciona en la línea de no efectividad con una heterogeneidad de 68% y valor p de 0,04.

**Discusión:** Es necesario realizar nuevas investigaciones que respalden la utilización de ambos fármacos para la prevención de la mucositis oral, debido a que los estudios no han sido los suficientes para otorgar la certeza de indicar un determinado tratamiento farmacológico.



## INTRODUCCIÓN

De acuerdo a Hurtado & Estrada (2012), el cáncer es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el ámbito global, aspecto comprobado al revisar las estadísticas que muestran que, para el 2008, 7,6 millones de personas en el mundo murieron de cáncer. Más del 70 % de todas las defunciones por cáncer se producen en los países de ingresos bajos y medios, cuyos recursos para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad son limitados o inexistentes (Bandi, Barrera, Casares, Elk, Lake, McNeal, Ramírez, Reidy, Shah, Simpson, Sullivan, Trapido, ScD & Wagner, 2009 – 2011).

De acuerdo a Prieto, Prieto & Bascones (2006), a pesar de que el cáncer oral no ocupa los primeros lugares en cuanto a número de afectados, las cifras siguen en aumento, ya que se presentaron ese mismo año 263.900 nuevos casos y 128.000 muertes incluido cáncer de labio. Las cifras más altas de cáncer en cavidad oral son encontradas en Melanesia, Asia Sur-central, Europa central y oriental, África Baja, América Central y Asia Oriental para ambos sexos. Este es un problema importante para las personas afectadas, no solo por la zona de ubicación, que produce grandes deformidades estéticas y funcionales y por su alta mortalidad, sino que el tratamiento en ocasiones produce mayores efectos indeseables que el mismo cáncer, como mayores o nuevas deformaciones y mutilaciones o radiación de órganos radiosensibles tan importantes como los ojos, la laringe y el cerebro (Hurtado & Estrada, 2012).

En general, el cáncer se caracteriza por una desregulación de la proliferación celular, con un aumento de la proliferación y disminución de la apoptosis. Los tratamientos antineoplásicos convencionales se dirigen, por tanto, a bloquear la proliferación. Sin embargo, la acción de la quimioterapia y la radioterapia no es específica, por lo que en el contexto de tratamientos antineoplásicos es frecuente observar daños a tejidos que en condiciones fisiológicas tienen altas tasas de replicación celular (Ruíz, Nervi, Vargas & Maíz, 2011).

De acuerdo a Tejada & Ruíz (2010) el tratamiento de los tumores malignos sólidos y de las leucemias con quimioterapia o radioterapia, o ambas simultáneamente, es cada vez más efectivo aunque expone al paciente a un alto riesgo de complicaciones que podríamos considerar casi inevitables. Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragia. Además en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivales, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar (Castell, Basté, Creus, Del Pino, Gómez, Gómez, Gorgas, Muro, Pellicer, Sotoca, Trullás & Vallés, 2001).

La mucositis, es un problema por su abordaje terapéutico y también porque puede llegar a comprometer de manera limitativa el tratamiento del cáncer, provocando interrupciones y prolongaciones del mismo, ocasionando un aumento de la estancia hospitalaria y dando lugar a un incremento en el coste sanitario (Tejada & Ruiz, 2010).

Según Turner, Mupparapu & Akintoye (2014), la mucositis oral se conoce como aquella alteración que surge como complicación del tratamiento antineoplásico que puede aparecer durante y tras los tratamientos administrados para el cáncer. Su origen es consecuencia de los efectos citotóxicos de la quimioterapia y/o los efectos locales de la radiación sobre la mucosa oral. Esta complicación se produce por la destrucción de queratinocitos basales, los cuales no tienen recambio; además, se genera atrofia del tejido escamoso epitelial en presencia de daño vascular y con un infiltrado inflamatorio en el área basal (Hurtado & Estrada, 2012). Se caracteriza por eritema, ulceración de la mucosa y dolor orofaríngeo (Turner, y cols., 2014). Estos síntomas orales pueden tener un profundo impacto sobre las actividades más fundamentales de la vida cotidiana, tales como hablar, masticar, tragar alimentos, tomar líquidos, y la respiración. La mortalidad tasa fue de un 1% para los pacientes con severidad leve y se encontró un 40% para ulceraciones severas (Didem, Ayfer & Ferda, 2014). Esta complicación presenta una prevalencia que oscila entre el 30 y el 85%. Se relaciona con un buen estado de salud oral y una buena higiene oral durante el tratamiento oncológico, con una menor incidencia y gravedad. (Turner, y cols., 2014)

El 2014, Da Cruz, Neiva, Monteiro & Vieira, señalaron que la mucositis oral es actualmente considerada como la complicación no hematológica más grave de la terapia contra el cáncer, que afecta al 40-80% de los pacientes sometidos a quimioterapia y casi todos los sometidos a radioterapia de la cabeza y el cuello.

Numerosos estudios han indicado que los niños tienen un mayor riesgo de desarrollar mucositis oral que los adultos. (Didem, y cols., 2014). La mucosa oral de pacientes más jóvenes tiene mayor índice mitótico lo que aumenta la susceptibilidad a la mucositis, pero también tienen cantidades más altas de factores de crecimiento epitelial relacionados, que favorecen una recuperación más rápida. Al término de la terapia, la mucositis oral se resuelve gradualmente dentro de 3-6 semanas, mientras que la cicatrización se puede desarrollar después de la curación de las lesiones inducidas por la radiación. (Turner, y cols., 2014)

Según Hurtado & Estrada (2012) se clasifica, según la Organización Mundial de la Salud en diferentes grados, de acuerdo con la gravedad de las lesiones de la mucositis, que van de cero a cuatro. La escala más usada para medir mucositis oral es de la OMS, que la clasifica en: grado 0, cuando no hay signos ni síntomas; grado 1, cuando la mucosa está eritematosa y dolorosa; grado 2, caracterizada por úlceras, el paciente puede comer normalmente; grado 3, cuando el paciente tiene úlceras y sólo puede beber líquidos; grado 4, cuando el paciente no puede comer ni beber (Scully, Epstein & Sonis, 2004).

Históricamente, se creía que la mucositis oral es un evento desencadenado por el efecto directo de la radioterapia y/o quimioterapia en las células epiteliales, por lo tanto dificulta su replicación (De Freitas, Salum, Cherubini & Zancanaro, 2015). Según Hurtado & Estrada (2012) su gravedad y duración dependen del tipo de radiación ionizante, el volumen de tejido irradiado, dosis diaria, dosis acumulativa, uso y duración

de la radioterapia. El uso simultáneo de quimioterapia y radioterapia resulta en mucositis más prolongada y grave. Mientras la mucositis oral puede reducirse mediante la protección de la mucosa, también se puede realizar por la modificación del tratamiento de radioterapia, incluso colocación de tubos para la alimentación y hospitalización. La irradiación en todo el cuerpo, particularmente, predispone a efectos adversos: 40-70 % de los pacientes desarrollan mucositis y más del 40% de los pacientes sometidos a quimioterapia pueden ser afectados por mucositis. Igualmente, inducida por la quimioterapia, suele aparecer de tres a quince días después de iniciada la terapéutica de cáncer; más temprano, posterior a la quimioterapia que a la radioterapia (Turner, y cols., 2014).

En los pacientes tratados con radioterapia, la mucositis es considerada el efecto secundario agudo más importante en la cavidad oral, mientras que en pacientes sometidos a quimioterapia, la mucositis oral es la causa de morbilidad más común, con una incidencia mayor entre los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia mielosupresora. (Da Cruz, Neiva, Monteiro & Vieira, 2014). En los casos en los que la quimioterapia se combina con radioterapia es con el fin de potencializar los rayos ionizantes y controlar la diseminación de células tumorales, siendo más efectivo este tratamiento combinado para tumores remanentes. (Rocha & Jojoa, 2011)

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos citotóxicos capaces de destruir e inhibir el crecimiento y la reproducción de las células malignas en pacientes con enfermedad oncológica. A su vez, destruyen células de desarrollo normal que se

multiplican rápidamente. El tiempo de administración depende del tipo, extensión del cáncer, toxicidades previstas de los fármacos y el tiempo necesario para recuperarse de esas toxicidades. (Hurtado & Estrada, 2012)

Es sabido que el 40% de los pacientes con cáncer oral sometidos a quimioterapia sufren alguna complicación oral que regularmente afecta a los tejidos orales, debido a que los agentes quimioterapéuticos inciden directa o indirectamente destruyendo no solo a las células de reproducción y crecimiento rápido (neoplásicas) sino también a las células normales. Esta es la razón por la que en estos pacientes es usual observar un epitelio cada vez más delgado y ulcerado porque las células normales del epitelio que casualmente crecen tan rápido como las células cancerosas son destruidas. (Rocha & Jojoa, 2011).

### **Manejo odontológico antes y después de la quimioterapia y la radioterapia**

Según Rocha & Jojoa (2011), uno de los factores que favorecen las complicaciones orales se debe a que muchos pacientes no son evaluados ni tratados por el odontólogo.

Es fundamental el manejo odontológico del paciente con cáncer sometido a la quimioterapia y a la radioterapia, por tanto es de vital importancia que esto se inicie antes y a veces durante el tratamiento local o sistémico de la neoplasia maligna. El manejo odontológico se hace también en pacientes con cáncer que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos, este manejo consiste en retirar focos sépticos mediante terapia de mantenimiento periodontal y mejoramiento de la higiene oral. Además es imprescindible que el manejo odontológico durante la quimioterapia y la radioterapia se

oriente a la ejecución de un régimen estricto de autocuidado, donde si es necesario se sustituyan las prácticas de higiene oral, esto último en casos en los que el daño tisular es severo.

### **Intervenciones para prevenir la mucositis oral**

Existen múltiples intervenciones para la prevención de la mucositis oral tales como: Crioterapia, miel, aloe vera, bencidamida, alopurinol, sucralfato, amifostina, glutamina, etc. Pero en este estudio se compararán los fármacos Amifostina v/s Palifermina.

Amifostina: La Amifostina (Ethyol) es un potente antioxidante sintético que elimina tres tipos de radicales libres: superóxido, hidroxilo, y lipoperoxyl. Es un análogo de cisteína y cisteamina y está clasificado como un aminotiofosforilado, que ejerce sus efectos como un agente citoprotector selectivo de tejidos normales contra la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos (De Freitas, y cols., 2015). Resulta ser efectivo en la prevención de la mucositis moderada/grave. Parece ser que aporta un pequeño beneficio en la prevención y en la reducción de la gravedad de la mucositis (Tejada & Ruíz, 2010).

Palifermina: Es un derivado recombinante de factor de crecimiento de queratinocitos humanos, es el primer agente activo aprobado por la FDA para la prevención de la mucositis oral grave, en los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) (Vadhan-Raj, Goldberg, Perales, Berger & Van den Brink, 2013). También se ha demostrado que disminuye la mucositis oral, disfagia y la xerostomía en pacientes tratados con radioterapia hiperfraccionada y quimioterapia

concomitante para el cáncer de cabeza y el cuello (Henke, Alfonsi, Foa, Giralt, Bardet, Cerezo, Salzwimmer, Lizambri, Emmerson, Chen& Berger, 2011).



## **OBJETIVO GENERAL**

Comparar la eficacia de Palifermina con Amifostina para prevenir la mucositis oral en pacientes con cáncer que reciben radioterapia y/o quimioterapia.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipos de estudios:**

En este estudio se consideraron ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados, que evaluaron la efectividad de 2 fármacos para la mucositis oral en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y/o radioterapia.

### **Límites:**

Búsquedas de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos del año 2000 al 2015. El idioma utilizado para la búsqueda fue inglés y español. Los ensayos fueron revisados y analizados siendo posteriormente cinco ensayos clínicos sometidos a metanálisis.

### **Tipos de participantes:**

Los sujetos que participaron en este estudio, fueron adultos y niños que presentaron cáncer ya sea de cabeza y cuello o hematopoyético sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, y a su vez que utilizaron Amifostina o Palifermina.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con cáncer cabeza y cuello o hematopoyético.
- cualquier persona que padezca cáncer
- Tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia
- Pacientes que presentan mucositis
- Pacientes que utilicen Amifostina 200 mg 30 min antes de la radiación.

-Pacientes que utilicen Palifermina 60 mg/kg 3 días consecutivos antes y después de la quimioterapia.

**Criterios de exclusión:**

- Tratamientos naturales para la prevención de la mucositis oral
- Pacientes que no presentan mucositis
- Pacientes que no se someten al tratamiento para la prevención de la mucositis oral
- Pacientes que no usen Amifostina 200 mg 30 min antes de la radiación.
- Pacientes que no usen Palifermina 60 mg/kg 3 días consecutivos antes y después de la quimioterapia.
- Pacientes sanos

**Pregunta de proyecto:**

¿El tratamiento con Amifostina es más efectivo que el tratamiento con palifermina para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer que reciben tratamiento de radioterapia y quimioterapia?

**Problema de investigación**

Los pacientes con cáncer frecuentemente al estar sometidos a radioterapia o quimioterapia desarrollan mucositis oral (ulceras de distintos tamaños), por lo tanto se les suma otra dificultad a su vida, ya que no pueden comer, tragar, ni beber, lo que imposibilita su rutina diaria. Además la otra problemática que se le suma a la

investigación es saber cuál de todos los medicamentos utilizados para combatir esta complicación que trae el tratamiento de cáncer, es efectivo.

**Pregunta de búsqueda:**

¿Cuáles son las intervenciones o fármacos utilizados para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer que son sometidos a quimioterapia y/o radioterapia?

**Estrategia de búsqueda:**

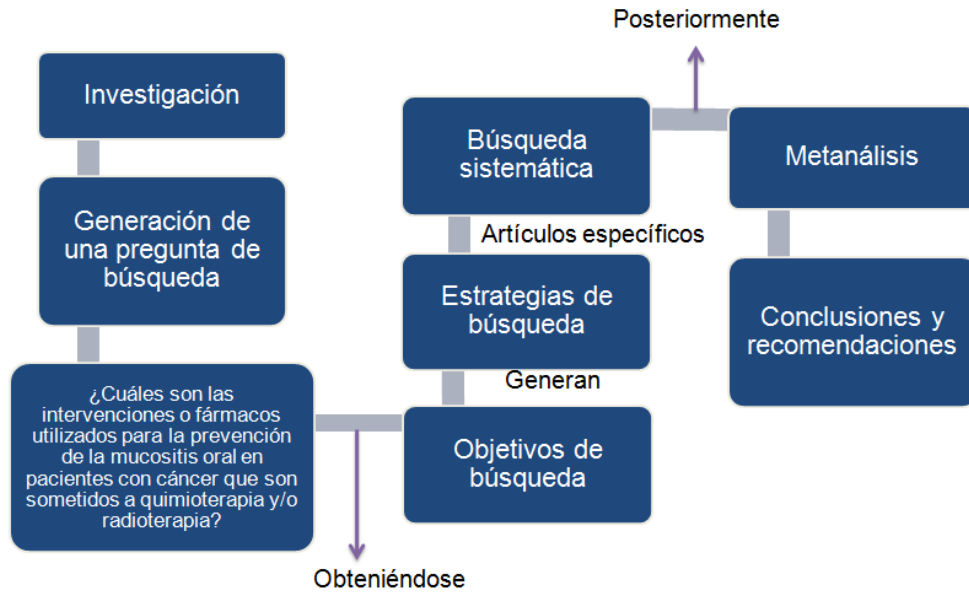
Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: Mucositis, radioterapia, quimioterapia, prevención, Amifostina, Palifermina.

La información utilizada en nuestra investigación se obtuvo de los sistemas de búsqueda: Pubmed, Cochrane, Scielo y de la base de datos de la Universidad del Desarrollo. Se ingresaron los siguientes límites: búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos del año 2000 al 2015. El idioma utilizado para la búsqueda fue inglés y español. Los ensayos fueron revisados y analizados, siendo posteriormente cinco ensayos clínicos sometidos a metaanálisis. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con cáncer cabeza y cuello o hematopoyético, cualquier persona que padezca cáncer, tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia, pacientes que presentan mucositis, pacientes que utilicen Amifostina 200 mg, 30 min antes de la radiación, pacientes que utilicen Palifermina 60 mg/kg 3 días consecutivos antes y después de la quimioterapia. Los criterios de exclusión fueron: tratamientos naturales para la prevención de la mucositis oral, pacientes que no presentan mucositis, pacientes que no se someten al tratamiento para la prevención de la mucositis oral, pacientes que no usen Amifostina

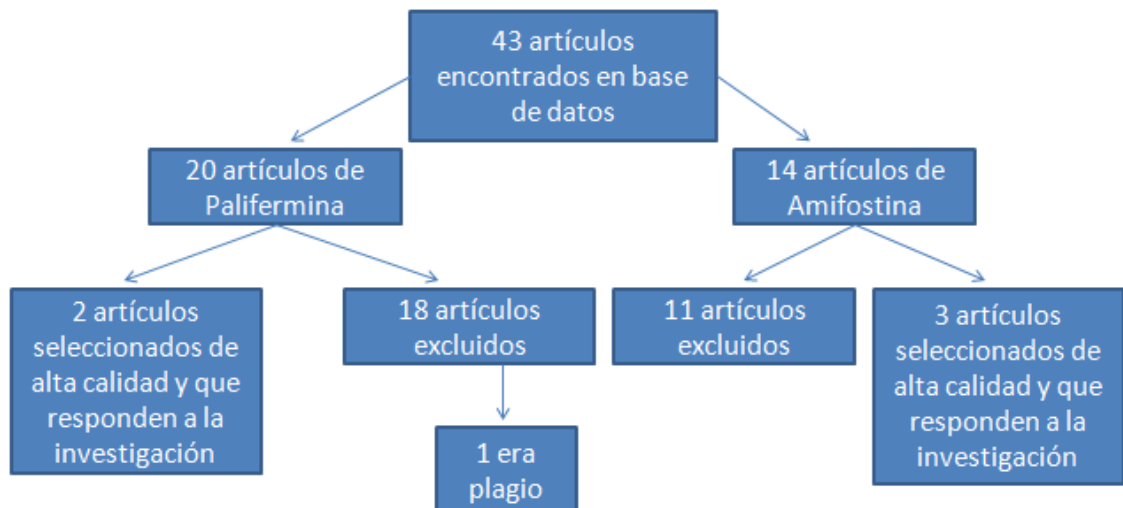
200 mg 30 minutos antes de la radiación, pacientes que no usen Palifermina 60 mg/kg 3 días consecutivos antes y después de la quimioterapia y pacientes sanos (figura N°1).

Para la intervención se utilizaron artículos en los cuales se les administraba a los pacientes tanto Amifostina como Palifermina, antes o después de ser sometidos a quimioterapia y/o radioterapia. Se excluyeron estudios que no cumplieron con los criterios de selección o que se enfocaban indirectamente con el objeto de este estudio. Se recopilaron 43 artículos correspondientes a Palifermina y Amifostina, los que fueron revisados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. De éstos, 20 se referían a Palifermina, obteniendo 8 ensayos clínicos randomizados, donde finalmente 3 cumplieron con los criterios propuestos. Uno de éstos era plagio de otro, por lo que quedaron 2 artículos para ser sometidos a metaanálisis. Por otro lado, de los 14 artículos correspondientes a Amifostina, 7 eran ensayos clínicos randomizados, cumpliendo sólo 3 con los criterios estipulados para posterior metaanálisis (figura N°2).

**Figura N°1:** Estrategia de búsqueda



**Figura N°2:** Estructura de búsqueda sistemática



**Análisis estadístico:**

Se obtuvieron datos de ensayos clínicos aleatorizados, los cuales fueron sometidos a metaanálisis por el programa Review Manager 5.3 (RevMan).

Se realizaron dos metaanálisis, número 1 (figura N°3), correspondiente a Palifermina y número 2 (figura N°4), correspondiente a Amifostina. El estudio se realizó bajo un modelo de OddsRatio con Mantel Haenszel, con un intervalo de confianza de 95% para el análisis de resultados. En ambos, los datos fueron continuos, por lo tanto, se utilizó el método estadístico del inverso de varianza, con un modelo de análisis de efecto fijo.

La heterogeneidad se evaluó mediante el Q de Cochran con un  $\chi^2$ , (que mide presencia de heterogeneidad) además del I<sup>2</sup>, que expresa el porcentaje de variabilidad de resultados en los estudios.

## RESULTADOS

En el estudio se utilizaron cinco ensayos clínicos, de los cuales dos fueron para la efectividad de Palifermina y tres, para medir la efectividad de la Amifostina en la mucositis (tabla 1).

Estudio incluido	Intervención	Outcome
Effect of Amifostine to prevent Radiotherapy-Induced Acute and Late Toxicity in Head and Neck Cancer Patients Who had Normal or Mild Impaired Salivary Gland Function, Veerasarn, 2006	Ensayo clínico randomizado	La Amifostina es eficaz para reducir la incidencia y la gravedad de la mucositis aguda, la xerostomía aguda y tardía en cáncer de cabeza y cuello.
Phase III Randomized Trial of Amifostine as a Radioprotector in Head and Neck Cancer, Brizel, 2000	Ensayo clínico randomizado	Amifostina no redujo la incidencia de mucositis.
Radiotherapy Alone, versus Radiotherapy With Amifostine 3 Times Weekly, versus Radiotherapy With Amifostine 5 Times Weekly, Jellema, 2006	Ensayo clínico randomizado	No hubo diferencia entre los grupos comparados. Por lo que no existe una reducción de mucositis oral.
In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden, Blijlevens, 2013	Ensayo clínico randomizado	En este estudio, la Palifermina no impidió, ni redujo la carga de mucositis oral en los pacientes en relación a la quimioterapia.
Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers, Spielberger, 2004	Ensayo clínico randomizado	La Palifermina redujo la duración y la gravedad de la mucositis oral, después de la quimioterapia intensiva y la radioterapia para cánceres hematológicos.

**Tabla 1:** Estudios sometidos a metaanálisis

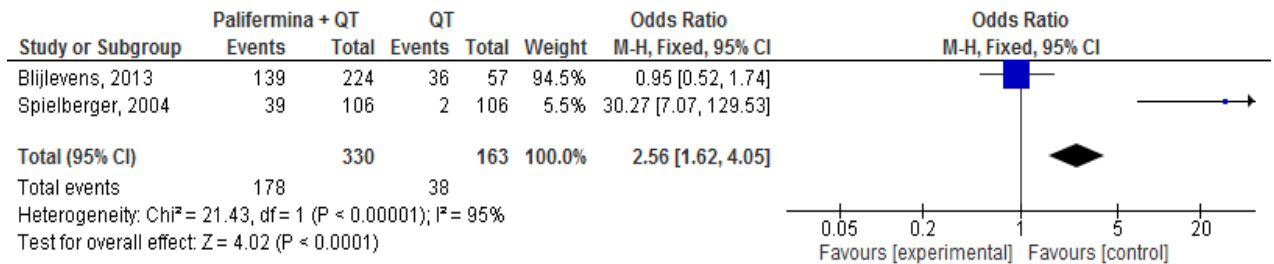


En ambos, el estudio se realizó bajo un modelo de OR con M-H, con un intervalo de confianza de 95%. En el caso del primero, se presenta la investigación de Blijlevens, 2013, y Spielberger, 2004. Blijlevens posee un peso de 94.5% con un OR de 0.95 y un intervalo estrecho posicionando el foresplot sobre la medida de no efecto, por lo que no habría recomendación clínica para la utilización de este medicamento en la prevención de la mucositis. Por otra parte, Spielberger posee un peso de 5.5%, con un OR de 30,27, lo que da un intervalo de confianza muy amplio, con variadas posibilidades, posicionándose en el sector de control. Al analizar la heterogeneidad, vamos a obtener que es altamente heterogénea, ya que el valor p es muy inferior a 0,05 ( $p < 0.00001$ ), por lo que se rechaza la hipótesis de homogeneidad. Por lo tanto, como recomendación clínica es aconsejable no utilizar este tipo de tratamiento hasta que aparezcan nuevos ensayos clínicos, ya que la evidencia indica que la Palifermina no es efectiva para la prevención de la mucositis en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia.

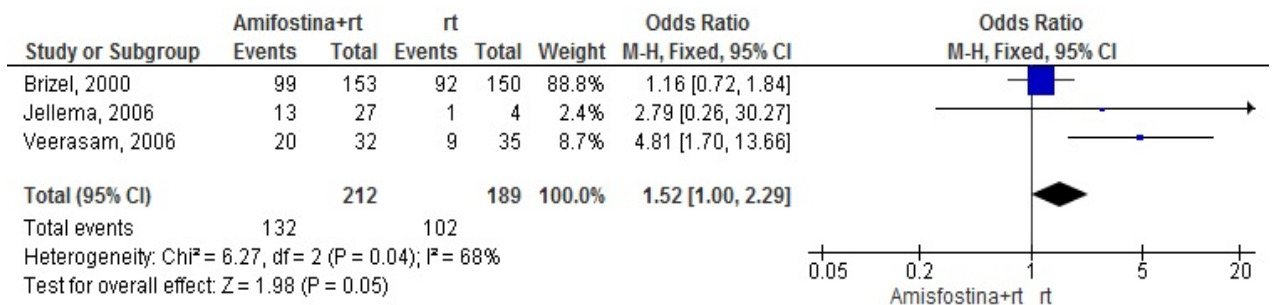
Con respecto al segundo outcome se presenta la investigación de Brizel, 2000; Jellema, 2006 y Veerasam, 2006. Al analizar los pesos totales, éstos se distribuyen principalmente en el estudio de Brizel con un 88,8%. En segundo lugar, Veerasam con un 8.75% y, finalmente, con un 2,4% está Jellema. El estudio de Brizel tiene un intervalo de confianza estrecho, con respecto a los otros estudios, con un OR de 1.16, posicionándose en la línea de no efectividad, al igual que los otros estudios. Con respecto a la heterogeneidad vamos a obtener que el valor p es 0.04, por lo tanto, se rechaza la hipótesis de homogeneidad, teniendo una heterogeneidad de un 68%. Con esto podemos concluir que la Amifostina no es una terapia efectiva para prevenir el

desarrollo de la mucositis en pacientes sometidos a radioterapia, por lo que se necesita mayor evidencia científica para poder indicar el tratamiento.

Este estudio tenía como fin comparar la efectividad de Amifostina v/s Palifermina para la prevención de la mucositis oral. Al analizar los resultados se demuestra que ambos tratamientos no son efectivos, ya que los estudios al ser altamente heterogéneos, por la diferencia en el número de participantes, llevó a que la inclinación traspasara la línea de no efectividad. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de estos fármacos, hasta que se encuentren nuevos ensayos clínicos que demuestren su efectividad.



**Figura 3:**Metanálisis de la comparación entre Palifermina + quimioterapia (grupo experimental) y quimioterapia (grupo control).

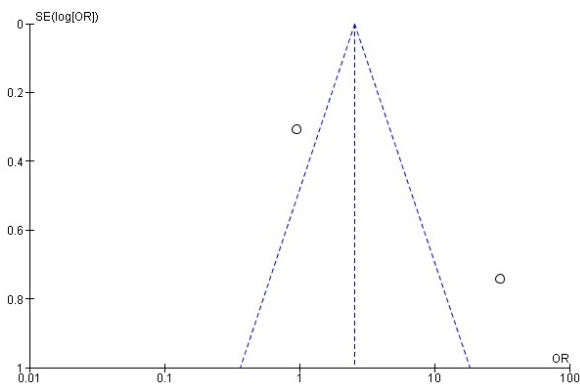


**Figura 4:**Metanálisis de la comparación entre Amifostina + radioterapia (grupo experimental) y radioterapia (grupo control).

## Análisis de sesgo

El sesgo de publicación se analizó a través del gráfico en embudo (Funnelplot).

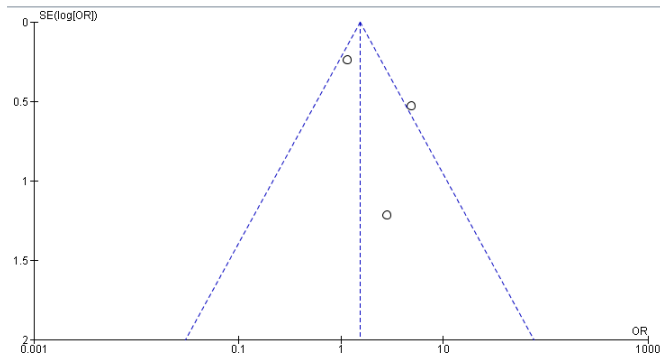
Para los estudios incluidos en el metaanálisis de Palifermina, encontramos un sesgo de selección visible, ya que ambos se posicionan por fuera del límite del intervalo de confianza, debido al peso de los estudios y la dispersión del tamaño de la muestra. Por un lado, Blijlevens, 2013, con un 94,5% de peso en el estudio y, por otro, Spielberg, 2004 con un 5,5%. La heterogeneidad es considerable, debido a que, en esta revisión, fue de un 95% (figura N°5).



**Figura 5:** Análisis de sesgo de publicación del metaanálisis Palifermina + QT v/s QT.

En el metaanálisis de Amifostina se obtuvo una heterogeneidad sustancial de un 65%, donde se evidencia que no hay sesgo de selección por parte de los estudios de Brizel, 2000, y Jellema, 2006, ya que se encuentran más cerca del OR ponderado, siendo más homogéneos y, por otro lado, están dentro de los límites de confianza, lo que les otorga mayor validez y peso en su ensayo. Al contrario del estudio de Veerasam, 2006, que

presentó sesgo, ya que colindó con el margen, sobrepasando el límite del intervalo de confianza, lo que le confiere menor validez (figura N°6).



**Figura 6:** Análisis de sesgo de publicación del metaanálisis Amifostina + RT v/s RT.

## DISCUSIÓN

El propósito de este estudio es comparar la efectividad de la Palifermina versus la Amifostina para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer que son sometidos a radioterapia o quimioterapia. De acuerdo a la evidencia que podemos observar en el grafico (figura 3 y 4), ambos tratamientos no demostraron ser efectivos para la prevención de la mucositis oral.

Cabe señalar que, según Jellema, 2006 y Blijlevens, 2013, tanto la Amifostina como la Palifermina, respectivamente, no redujeron la incidencia de mucositis oral, que concuerda con los resultados de esta comparación.

La investigación realizada por Brizel, 2011, en la que 67 pacientes recibieron diez dosis de Palifermina en 60 g/kg, una vez por semana, y 32 recibieron placebo, se obtuvo como resultado que la Palifermina no redujo la morbilidad de la quimioterapia con la radioterapia, por lo que los estudios futuros deben evaluar dosis más altas. Por tanto, concuerda con lo obtenido en el primer metaanálisis. Además Le, 2011, concluye en su análisis que, aunque la Palifermina reduce la mucositis oral grave, queda por esclarecer su papel en la gestión de cáncer cabeza y cuello avanzado durante la quimioradioterapia, lo que coincide con la investigación presentada. Al contrario de lo que realizó Henke, 2011, en que la Palifermina redujo la aparición de la mucositis severa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioquimioterapia postoperatoria.

Por otro lado, el resultado obtenido en el segundo metaanálisis se apoya con el estudio

de Brizel (2000), donde se concluye que la Amifostina no reduce la mucositis oral. Al contrario del estudio realizado por Gu (2014) y Bennett (2001) en el que tuvieron significativamente menos episodios de mucositis grado III y IV, además de xerostomía y disfagia.

Si bien Veerasarn (2006) y Spielberger (2004), concluyeron que estos fármacos eran efectivos para el tratamiento, no tuvieron el peso suficiente para respaldar sus resultados, ya que según el metaanálisis realizado, se invalida lo anteriormente mencionado.

Según lo estipulado, se trae a discusión la importancia de realizar nuevas investigaciones que respalden la utilización de ambos fármacos para la prevención de la mucositis oral, debido a que los estudios no han sido suficientes para otorgar la certeza de indicar un determinado tratamiento farmacológico. Y estadísticamente no se encontraron discrepancias, ya que, cuanto mayor era la muestra, la diferencia se hacía menos significativa entre los pacientes que utilizaban el fármaco y los que no.

## CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad patológica que afecta la vida personal y social de las personas que la padecen. Tanto por sobrellevarla, como por los tratamientos asociados a esta. Como complemento a esto, la mucositis oral ha resultado ser una complicación tediosa para los pacientes con cáncer que son sometidos tanto a quimioterapia y/o radioterapia, debido a que afecta el estilo de vida de las personas, como hablar, respirar, beber o comer alimentos, etc.

Para mejorar esta situación, y aliviar la carga de los pacientes, fue que se realizó esta investigación, con el objetivo de dar la opción más certera a los profesionales de la salud y prevenir la mucositis, aplicando el tratamiento farmacológico más efectivo basado en la evidencia de ensayos clínicos presentes en las bases de datos.

Si bien es difícil tener un resultado concluyente, pues solo se incluyeron 5 artículos en el metanálisis (siendo pocos para indicar de una manera segura un determinado fármaco antes y/o después de la quimioterapia o radioterapia), sabemos que si a futuro se realizan más estudios, se podrán visualizar mayor cantidad de alternativas para determinar claramente cuál es el tratamiento más efectivo.

A pesar de que los estudios de Veerasarn, 2006 y Spielberger, 2004, demostraron ser efectivos en sus respectivos ensayos, al ser sometidos al programa Review Manager 5.3, arrojaron que no tenían el peso necesario para que se desplazara al lado experimental y así lograr una final recomendación.

Por todo lo anteriormente mencionado, se concluye que tanto Palifermina como Amifostina no son efectivos en la prevención de mucositis oral, por lo que no se recomienda la utilización de estos fármacos hasta que se realicen mayor cantidad de estudios que avalen su efectividad.



## ANEXO

**Tabla II:** Clasificación de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Clasificación variable
Tratamiento (intervención)	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas. Es un tipo de juicio clínico.	Efectividad de la intervención en pacientes con cáncer antes y/o después de ser sometidos a radioterapia y/o quimioterapia.	-Amifostina - Palifermina	- Variable cualitativa dicotómica nominal  -Variable independiente
Mucositis	Inflamación de las membranas mucosas de la boca. Habitualmente parece como llagas rojas similares a una quemadura o como llagas parecidas a úlceras en la boca.	Búsqueda de síntomas en pacientes con cáncer sometidos a radioterapia según la siguiente escala: 0: Ningún síntoma 1: Dolor y eritema 2: Eritema, úlceras, capacidad para comer una dieta sólida. 3: Úlceras, eritema extenso y precisa una dieta líquida. 4: Úlceras que imposibilitan la alimentación. Requiere alimentación intravenosa o por sonda.	-Presente -Ausente	- Variable cualitativa dicotómica nominal  - Variable dependiente

## BIBLIOGRAFÍA

Bennett, C., Lane, D., Stinson, T., Glatzel, M. & Buntzel, J., (2001). Economic Analysis of Amifostine as Adjunctive Support for Patients with Advanced Head and Neck Cancer: Preliminary Results from a Randomized Phase II Clinical Trial from Germany. *Lake side VA Medical Center*, 19(2): 107.

Blijlevens, N., Chateau, M., Krivan, G., Rabitsch, W., Szomor, A., Pytlik, R., Lissmats, A., Johnsen, H., Witte, T., Einsele, H., Ruutu, T. & Niederwieser, D., (2013). In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. *Macmillan Publishers Limited*.

Brizel, D., Murphy, B., Rosenthal, D., Pandya, K., Gluck, S., Brizel, H., Meredith, R., Berger, D., Chen M. & Mendenhall W., (2008). Phase II Study of Palifermin and Concurrent Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *American Society of Clinical Oncology*, 15(26): 2489.

Brizel, D., Wasserman, T., Henke, M., Strnad, V., Rudat, V., Monnier, A., Eschwege, F., Zhang, J., Russell, L., Oster, W. & Sauer, R., (2000). Phase III Randomized Trial of Amifostine as a Radioprotector in Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19(18): 3339.

Didem, A., Ayfer, E. & Ferda, O., (2014). The Effect of Chewing Gum on Oral Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. *Health Science*, 8: 373, 374.

Gu, J., Zhu, S., Li, X., Wu, H., Li, Y. & Hua, F., (2014). 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*, 5(9): 1.

Henke, M., Alfonsi, M., Foa, P., Giralt, J., Bardet, E., Cerezo, L., Salzwimmer, M., Lizambri, R., Emmerson, L., Chen, M. & Berger, D., (2011). Palifermin Decreases Severe Oral Mucositis of Patients Undergoing Postoperative Radiochemotherapy for Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Society of Clinical Oncology*, 20(29): 2815.

Hurtado, D. & Estrada, J., (2012). Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. *Univodontol.*, 31(67): 112, 118, 123, 124.

Jellema, A., Slotman, B., Muller, M., Leemans, R., Smeele, L., Hoekman, K., Aaronson, N. & Langendijk, J., (2006). Radiotherapy Alone, versus Radiotherapy with Amifostine 3 Times Weekly, versus Radiotherapy with Amifostine 5 Times Weekly. *Wiley Inter Science*.

Le, Q., Kim, H., Schneider, C., Murako, M., Skladowski, K., Reinisch, S., Chen, Y., Hickey, M., Mo, M., Chen, M., Berger, D., Lizambri, R. & Henke M., (2011). Palifermin Reduces Severe Mucositis in Definitive Chemoradiotherapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *American Society of Clinical Oncology*, 20(29): 2808.

Rocha, A. & Jojoa, A., (2011). Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. *CES Odontología*, 24(2): 71-75.

Ruiz, G., Nervi, B., Vargas, A. & Maíz, A., (2011). Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Med Chile*, 139: 373-375.

Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., Gentile, T., Weisdorf, D., Kewalramani, T., Shea, T., Yanovich, S., Hansen, K., Noga, S., McCarty, J., Le Maistre, F., Sung, E., Blazar, B., Elhardt, D., Chen, M. & Emmanouilides, C., (2004). Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *The new england journal of medicine*.

Tejada, F. & Ruiz, M., (2010). Mucositis oral: decisiones del cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enfermería Global*, 18: 2, 9-11.

Turner, L., Mupparapu, M. & Akintoye, S., (2014). Review of the Complications Associated with Treatment of Oropharyngeal Cancer: A Guide to the Dental Practitioner. *NIH Public Access*, 44(3): 4.

Veerasarn, V., Phromratanapongse, P., Suntornpong, N., Lorvidhaya, V., Sukthomya, V., Chitapanarux, I., Tesavibul, C., Swangsilpa, T., Khorprasert, C., Shotelersuk, K., Kongthanasarat, Y., Panichevaluk, A., Chiewvit, S., Pusuwan, P., Aekmahachai, M., Ratchadara, S., Sirilipoche, S. & Saengsuda, Y., (2006). Effect of Amifostine to prevent Radiotherapy-Induced Acute and Late Toxicity in Head and Neck Cancer Patients Who had Normal or Mild Impaired Salivary Gland Function. *Journal of the medical association of Thailand*.



