

## **Grado en Odontología**

### **Trabajo Fin De Grado**

**Curso 2022-23**

# **EFICACIA DE LA CLORHEXIDINA VS PRODUCTOS A BASE DE ZINC EN LA MUCOSITIS ORAL INDUCIDA POR RADIOTERAPIA DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Presentado por:** Lorenzo Filanti

**Tutor:** Marta Maria Ros Villanueva

**Agradecimientos:**

*Ringrazio dal profondo del mio cuore mio padre, Gianluca Filanti, per avermi dato la possibilità, con grande sacrificio di permettere di realizzare uno dei miei sogni e per essere stato il mio sostenitore numero uno. Ringrazio tutta la mia famiglia Andrea, Aurore e Monica per il continuo sostegno ricevuto nell'arco di questi cinque anni di studio, ringrazio la mia splendida ragazza Maia per essere stata la mia roccia e il mio punto fisso per ogni singolo giorno di questa nuova vita a Valencia che abbiamo costruito insieme. Un ringraziamento speciale va anche a tutti i miei amici, sia vecchi che nuovi, che in ogni singolo momento di sconforto hanno saputo come tirar fuori un sorriso. Un ringraziamento va con affetto ai miei nonni Mario, Paola e Clara che da lontano hanno sempre creduto in me. Per ultimo un ringraziamento speciale a mia madre Cristiana Ferrari Carpino per essere stata la forza dentro di me, quell'energia in più che mi ha permesso di spingermi oltre i miei limiti, quella grinta che solo un esempio di vita come i miei genitori hanno saputo dimostrarmi.*

## INDICE

<b>1 RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>3. LISTADO DE SIMBOLOS Y SIGLAS .....</b>	<b>7</b>
<b>4 PALABRAS CLAVES.....</b>	<b>8</b>
<b>5. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
5.1 <i>Concepto de cáncer de cabeza y cuello .....</i>	<i>9</i>
5.2 <i>Epidemiología.....</i>	<i>9</i>
5.3 <i>Etiopatogenia .....</i>	<i>10</i>
5.4 <i>Diagnostico.....</i>	<i>11</i>
5.4 <i>Tratamiento cáncer oral .....</i>	<i>12</i>
5.5 <i>Complicaciones orales radioterapia.....</i>	<i>15</i>
5.6 <i>Tratamiento mucositis .....</i>	<i>19</i>
<b>6. HIPOTESIS y JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>7. OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
<b>8. MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>26</b>
8.1 <i>Identificación de la pregunta PICO. ....</i>	<i>26</i>
8.2 <i>Criterios de elegibilidad.....</i>	<i>27</i>
8.3 <i>Fuentes de información y estrategia de la búsqueda. ....</i>	<i>28</i>
8.4 <i>Proceso de selección de los artículos.....</i>	<i>29</i>
8.5 <i>Extracción de datos.....</i>	<i>30</i>
8.6 <i>Valoración de la calidad .....</i>	<i>31</i>
8.7 <i>Síntesis de datos.....</i>	<i>32</i>
<b>9. RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
9.1. <i>Selección de estudios. Flow chart.....</i>	<i>33</i>
9.2 <i>Análisis de las características de los estudios revisados.....</i>	<i>36</i>

9.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	38
9.4. Síntesis de resultados.....	39
9.5 Resultados relativos al grado de mucositis oral.....	43
9.6 Resultados relativos al grado de eritema oral.....	46
9.7 Resultados relativos al intensidad de dolor oral.....	46
9.8 Resultados relativos a la presencia o ausencia de úlceras .....	47
<b>10 DISCUSIÓN.....</b>	<b>48</b>
10.1 Limitaciones .....	52
10.2 Aplicación clínicas.....	53
10.3 Futuras líneas de investigación.....	53
<b>11 CONCLUSIÓN.....</b>	<b>54</b>
11.1 Conclusión general.....	54
11.2 Conclusiones específicas .....	54
<b>12. BIBLIOGRAFÍA: .....</b>	<b>55</b>
<b>13. ANEXOS: .....</b>	<b>59</b>

## 1 RESUMEN

---

### **Introducción:**

El cáncer de cabeza y cuello es una preocupación de salud pública debido a su alta prevalencia y su impacto en la calidad de vida. La radioterapia es una opción terapéutica común, pero puede causar una serie de complicaciones a nivel del aparato estomatognático entre las cuales la complicación más conocida es la mucositis oral, caracterizada por inflamación dolorosa de la mucosa oral.

### **Materiales y métodos:**

Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados hasta enero de 2023 en bases de datos: Medline-PubMed, Web of Science y Scopus. Se seleccionaron ocho estudios que cumplieran los criterios de inclusión, evaluando el uso de productos a base de Clorhexidina y Zinc para el tratamiento de la mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

### **Resultados:**

De los ocho artículos seleccionados, cinco informaron sobre el tratamiento con Clorhexidina, mientras que tres evaluaron productos a base de Zinc. Los estudios incluyeron un total de 305 pacientes con tumores en la cabeza o cuello sometidos a radioterapia. Los estudios con Clorhexidina no proporcionaron datos estadísticamente significativos sobre los beneficios en el control de la mucositis oral. Por otro lado, los estudios con Zinc demostraron un mejor control del grado de mucositis a lo largo del tratamiento, mostrando un mayor control del eritema oral y niveles más bajos de dolor en comparación con los tratados con Clorhexidina. Sin embargo, no se obtuvieron conclusiones significativas sobre la presencia de úlceras debido a la falta de datos suficientes.

### **Conclusión:**

En conclusión, los productos a base de Zinc mostraron una mayor eficacia en comparación con la Clorhexidina en el tratamiento y control del grado de mucositis oral, así como del grado de eritema y una menor intensidad de dolor.

**Palabras Claves:** Mucositis ,Radioterapia, Cancer de cabeza y cuello, Clorhexidina, Zinco

## 2. ABSTRACT

---

### **Introduction:**

Head and neck cancer is a public health concern due to its high prevalence and impact on quality of life. Radiotherapy is a common therapeutic option, but it can cause a number of complications at the level of the stomatognathic apparatus among which the best known complication is oral mucositis, characterised by painful inflammation of the oral mucosa.

### **Materials and methods:**

A systematic review of articles published up to January 2023 in databases Medline-PubMed, Web of Science and Scopus was performed. Eight studies were selected that met the inclusion criteria, evaluating the use of Chlorhexidine and Zinc-based products for the treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer.

### **Results:**

Of the eight selected articles, five reported on treatment with Chlorhexidine, while three evaluated Zinc-based products. The studies included a total of 305 patients with head or neck tumours undergoing radiotherapy. The Chlorhexidine studies did not provide statistically significant data on benefits in the control of oral mucositis. On the other hand, studies with Zinc demonstrated better control of the degree of mucositis throughout treatment, showing better control of oral erythema and lower levels of pain compared to those treated with Chlorhexidine. However, no significant conclusions were drawn on the presence of ulcers due to lack of sufficient data.

### **Conclusion:**

In conclusion, Zinc-based products showed greater efficacy compared to Chlorhexidine in the treatment and control of the degree of oral mucositis, as well as the degree of erythema and lower pain intensity.

**Key words:** Mucositis ,Radiotherapy, Head and neck cancer, Chlorhexidine, Zinc

### 3. LISTADO DE SIMBOLOS Y SIGLAS

---

- **VPH:** Virus Papiloma Humano
- **RMN:** Resonancia Magnetica
- **TC:** Tomografia Computerizada
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones
- **MCE:** Externo Cleido Mastoideo
- **ORN:** Osteoradionecrosis
- **CHX:** Clorhexidina

#### **4 PALABRAS CLAVES**

---

- I. Mucositis
- II. Radioterapia
- III. Cáncer de cabeza y cuello
- IV. Clorhexidina
- V. Zinc



## 5. INTRODUCCIÓN

---

### 5.1 Concepto de cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Como representa una de las neoplasias más frecuente en la especie humana y representa alrededor del 6% de todos los tipos de cánceres es motivo de preocupación no sólo por su gravedad, sino también por su prevalencia. Existen faltas de mejoras significativas en la supervivencia en los últimos años, a pesar de los avances en investigación y tratamiento, sigue siendo un problema para la ciencia biomédica (1,2).

El cáncer de cabeza y cuello es un término amplio que engloba las neoplasias epiteliales malignas que surgen en zonas como los senos paranasales, la cavidad nasal, la cavidad oral, la faringe y la laringe. Casi todas estas neoplasias epiteliales son carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello de momento que histológicamente nacen como células escamosas (1,3).

Especialmente el Carcinoma oral de células escamosas, sólo se manifiesta como un tumor ulcerado e indurado o como una úlcera dolorosa o no dolorosa, que desgraciadamente puede ir acompañada de adenopatías cervicales. Las localizaciones donde podemos encontrar este tipo de lesiones son variadas, pero en concreto se encuentran en la zona de la lengua, el suelo de la boca, la zona del paladar blando y los pilares amigdalares con dimensiones que pueden variar desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros (3).

### 5.2 Epidemiología

El cáncer es uno de los principales responsables de la mortalidad y morbilidad prematuras en todo el mundo. En concreto, sabemos que los informes mundiales han agrupado todos aquellos cánceres que incluyen la región de la cabeza y el cuello; la cavidad oral y la faringe y los sitúan en sexto lugar en cuanto a prevalencia. Las estadísticas informan de que es dos o tres veces más frecuente en varones mayores de 50 años (4). En cuanto a la incidencia de este tipo de cáncer,

se informa de que hay más de 300.000 casos diagnosticados con una mortalidad anual de 145.000 pacientes (1,2).

No obstante, es difícil comparar las cifras reales de incidencia de cada continente, dado que son las regiones del Sudeste Asiático las que presentan cifras críticas, seguidas de países como Francia en Europa Occidental, Hungría y Eslovenia en Europa Oriental, América Latina y regiones del Pacífico como Nueva Guinea.

Un hecho importante es que, aunque la tasa de incidencia es mayor en los países considerados desarrollados, la mortalidad sigue siendo más elevada entre los países con condiciones socioeconómicas desfavorables (1).

### **5.3 Etiopatogenia**

Son muchas las causas que pueden provocar la aparición de un tumor en la zona de la cabeza y el cuello. Entre los factores de riesgo más acreditados se encuentran el tabaco y el alcohol en el 75% de todos los cánceres de cabeza y cuello, y tienen un efecto sinérgico, asimismo el virus del papiloma humano (VPH) y otros factores como el grado de higiene bucodental, el estado de los dientes, la presencia conjunta de enfermedad periodontal o una dieta pobre en frutas y verduras, son partícipe en la etiopatogenia (2,3).

El tabaco consumido en sus diversas formas (fumado, masticado, puros, pipas) es definitivamente el factor de riesgo más importante para el desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (3).

El riesgo de desarrollar un cáncer oral es 3 veces mayor en los fumadores en comparación con los no fumadores, sin embargo se reduce en un 35% en aquellos pacientes que dejan de fumar en comparación con los que siguen fumando (1).

En cuanto al alcohol, se considera importante la relación dosis-respuesta en función de la frecuencia y duración del consumo (3, 5).

El alcohol actúa como factor de riesgo tanto a nivel local como sistémico. Aumenta la permeabilidad de la mucosa oral, incrementa la disolución de los componentes lipídicos del epitelio y por tanto, provoca atrofia epitelial e interferencias en la síntesis y reparación del ADN. En consecuencia causa efectos genotóxicos y mutagénicos al disminuir la secreción salival y aumentar la susceptibilidad a infecciones (5).

Abandonar el consumo de alcohol sólo devuelve los riesgos a niveles similares a los de los no bebedores al cabo de 10 años.

Por otra parte, otro factor que últimamente se investiga cada vez más es la relación entre el virus del papiloma humano (VPH) y los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. En particular, parece que el virus del papiloma humano es la causa etiológica de muchos cánceres orofaríngeos, afectando a zonas como las criptas amigdalares y la base de la lengua. El cáncer de orofaringe asociado al VPH, especialmente el 16 y el 18, está generando un aumento de la incidencia de este tipo de cáncer, incluso entre las personas más jóvenes, sobre todo en zonas como Norteamérica y Europa. A veces, tras la exposición al virus, éste permanece latente, provocando lesiones que sólo aparecen entre 10 y 30 años después (2, 3, 5).

#### **5.4 Diagnostico**

La clave para un diagnóstico rápido es el reconocimiento temprano de los síntomas y signos de los tumores de cabeza y cuello.

Para obtener un diagnóstico de estos tumores se requiere una anamnesis, un examen clínico, un examen histológico y pruebas complementarias para buscar una posible diseminación a distancia o loco-regional (2).

La anamnesis debe tener en cuenta una serie de factores: edad, las diferentes formas de consumir el tabaco, la frecuencia y la cantidad de consumo de alcohol, la mala higiene bucal, los antecedentes de cáncer en la misma o en distinta zona y en otros miembros de la familia. Una inspección y palpación exhaustiva de toda la mucosa oral, incluido el bermellón de los labios, la lengua, la mejilla, el suelo, el trígono retromolar, el paladar duro y blando y la mucosa gingival, es la base de una evaluación objetiva. La palpación debe realizarse de los ganglios linfáticos cervicales, además de la cavidad bucal, prestando especial atención a cualquier bulto que pudiera ser una metástasis ganglionar (6).

En cuanto a la exploración clínica se sabe que las lesiones iniciales suelen presentarse de forma asintomática, lo que complica el diagnóstico y pasa desapercibido, aunque se ha observado que el 21% tienen un tamaño de 1 cm o menos y el 69% de 2 cm o menos. Visualmente, este tipo de lesión precoz puede parecer una placa rosácea (eritroplasia), que naturalmente puede ir acompañada de

una placa blanca (eritroleucoplasia), pero son los cambios de consistencia los que nos hacen sospechar de malignidad. En cambio, la forma avanzada de estas lesiones puede presentarse de tres formas diferentes. La primera forma del estadio avanzado es la exofítica, ósea la aparición de una masa suprayacente, de base amplia, infiltrada, con una superficie nodular, la segunda forma en la cual puede aparecer es la ulcerada, es decir, una úlcera neoplásica que tiene una forma irregular, con base sucia, bordes evertidos, consistencia dura y profundamente infiltrada; mientras que la última forma con la cual se puede manifestar es la mixta, que es una asociación de las formas anteriormente mencionadas (3).

En cuanto al examen histológico se sabe que las variantes de carcinoma oral de células escamosas son raras e incluyen carcinomas verrugosos, basoides, de células fusiformes y adenoescamosos .

En cuanto a las exploraciones complementarias, se utilizan métodos como la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía computarizada (TC) sin y con contraste, que evalúan además las estaciones ganglionares latero cervicales.

En los casos de tumores de etiología oculta, se realiza una aspiración con aguja guiada por ecografía a nivel de los ganglios linfáticos lateros cervicales impactados por la patología y se transmite para su análisis citológico. En el diagnóstico de enfermedades iniciales se recomienda el uso de la ultrasonografía abdominal y la radiografía de tórax de doble proyección, evaluando las localizaciones secundarias a distancia. Mientras que las enfermedades avanzadas deben evaluarse mediante métodos diagnósticos, como la tomografía computarizada total del cuerpo, la resonancia magnética del abdomen y la tomografía por emisión de positrones. Además, se utiliza la PET especialmente para la detección de metástasis ganglionares o a distancia, generalmente utilizada junto a la obtención de una imagen de una TC (2).

## **5.4 Tratamiento cáncer oral**

### **5.4.1 Cirugía**

La cirugía representa una de las técnicas terapéuticas que sigue siendo indispensable para la supervivencia de muchos pacientes en la actualidad. El tipo de cirugía depende, de la extensión del tumor y de la afectación o no de los ganglios linfáticos cervicales. Si los ganglios linfáticos no están afectados, será suficiente una

simple escisión de la lesión con márgenes de seguridad; en caso de estar afectados, se utilizarán técnicas quirúrgicas estandarizadas, extirpando en algunos casos el músculo Externo Cleido Mastoideo (MCE), el músculo Milohioideo, el nervio IX, la glándula Submaxilar, las venas Yugulares, parte del sistema linfático cervical y la parte inferior de la glándula Parótida (7).

La extirpación quirúrgica del tumor sólo puede realizarse si el tamaño del tumor es suficientemente pequeño y si la operación garantiza un resultado satisfactorio (8).

#### 5.4.2 Quimioterapia

La quimioterapia es un tipo de tratamiento basado en fármacos citotóxicos o antineoplásicos, administrados por diferentes vías (oral, intravenosa, intraarterial, intramuscular o intra tumoral) a pacientes diagnosticados de cáncer.

Estos fármacos como el Cisplatino, el Carboplatino, el 5-fluorouracilo, el Docetaxel, el Paclitaxel, y el metotrexato tienen la función de destruir o dañar las células cancerígenas e impedir el desarrollo y propagación del cáncer (9).

#### 5.4.3 Radioterapia

La radioterapia se utiliza para el tratamiento de enfermedades benignas y malignas y es una tipología de tratamiento que se puede emplear sola o combinada con otros tratamientos como la quimioterapia, la cirugía o ambas.

A nivel paliativo, la radioterapia se utiliza para reducir el dolor o la masa del tumor y a nivel terapéutico, se puede administrar desde el exterior del paciente.

El énfasis de la oncología radioterápica se ha ampliado más allá de la curación para incluir la reducción de los efectos secundarios, en particular los efectos tardíos, que pueden afectar sustancialmente a la calidad de vida del paciente (10).

Al igual que la cirugía, la radioterapia también puede considerarse una de las principales opciones terapéuticas tanto en las fases iniciales como en las avanzadas de desarrollo y crecimiento de la masa tumoral.

Normalmente se utilizan dosis de radiación de entre 54 y 70 Gy, pero la forma de administrar esta dosis de radiación se basa en el concepto de dosis total fraccionada, es decir, un total de 2 Gy al día durante 5 días y 2 días de descanso, lo que resulta en un total de 10 Gy por semana durante un lapso de tiempo de 5-7 semanas (11).

Todavía ningún esquema de fraccionamiento ha demostrado ser óptimo para todos los cánceres de cabeza y cuello. Durante las dos últimas décadas, se han estudiado dos esquemas de fraccionamiento alterados.

El primer esquema es el hiper fraccionamiento, se basa en administrar dos o más fracciones de dosis pequeñas cada día de tratamiento, manteniendo el tiempo total de tratamiento igual o ligeramente reducido, proporcionando tasas de control loco regional y de supervivencia significativamente más altas con respecto al fraccionamiento estándar, sin embargo el hiper fraccionamiento desarrolla cuadros de mucositis aguda más graves. El segundo esquema de fraccionamiento estudiado es el fraccionamiento acelerado, un programa en el que el tiempo total de tratamiento se reduce, pero el número de fracciones de dosis, la dosis total y el tamaño de la dosis por fracción, no se modifican o se reducen ligeramente disminuyendo la posibilidad de regeneración de las células tumorales durante el tratamiento y produciendo una mejora significativa del control loco regional y de las tasas de supervivencia (12).

Son numerosas las técnicas de radioterapia que se han desarrollado en los últimos años, entre la cuales haremos mención a la radioterapia de intensidad modulada, que se puede considerar la forma avanzada de la radioterapia conformada tridimensional que utiliza la planificación inversa del tratamiento optimizada por un ordenador y un colimador milhoja. La ventaja de esta técnica es que la intensidad de la radiación puede modularse de modo que se pueda administrar dosis más altas de radiaciones en el lugar del tumor y reducir notablemente la dosis a los tejidos normales circundantes (12, 13). Otra técnica que se utiliza es la braquiterapia, en concreto significa fuentes radiactivas a corta distancia del objetivo irradiado. Esta técnica como principal ventaja tiene el potencial de reducir drásticamente la dosis de radiación a la que estará expuesto el personal de oncología radioterápica. (13)

Lo que influencia la dosis de administración de radiaciones ionizantes en general, es el tamaño y la localización del tumor primario y de los ganglios linfáticos. Los tumores primarios y la linfadenopatía macroscópica requieren un total de 70 Gy o más, con una fracción diaria de 2 Gy mientras que, las regiones ganglionares del cuello de bajo riesgo requieren un total de 50 Gy o más. Para la radioterapia

postoperatoria, generalmente se requieren dosis más altas de radiación (60 a 66 Gy) (12).

## **5.5 Complicaciones orales radioterapia**

La radioterapia es la causa de muchas complicaciones orales que aparecen desde las primeras sesiones de radioterapia o que pueden aparecer al final del tratamiento radioterápico, por lo que los efectos secundarios de la radioterapia se pueden dividir en dos grandes grupos, el primero representa las complicaciones de aparición tempranas que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento radioterápico, incluye la mucositis, disgeusia y la hiposialia, mientras que el segundo grupo incluye aquellas complicaciones tardías, que se producen meses o incluso años después de la finalización del tratamiento radioterápico, como caries por radiación, enfermedades periodontales, osteorradionecrosis, trismus y también posibles alteraciones craneofaciales, especialmente en aquellos pacientes jóvenes que aún están en crecimiento (14).

### 5.5.1 Efectos sobre las glándulas salivales

Una de las principales complicaciones de las glándulas salivales tras el tratamiento radioterápico es sin duda la hiposialia con la consiguiente xerostomía. Comienza a partir de la segunda semana tras la irradiación, generalmente suele ser un efecto reversible si se utilizan bajas dosis de radiaciones ionizantes, sin embargo puede producir una atrofia irreversible de las glándulas salivales acinares serosas y mucosas a partir de una dosis de irradiación de 60 Gy.

La radiación afecta tanto a nivel cuantitativo, la cantidad de saliva excretada por las glándulas, como cualitativo a su composición. En concreto, se encuentra un aumento de la viscosidad de la saliva, una disminución de la capacidad tampón, una alteración en la concentración de electrolitos y cambios en el sistema antibacteriano inmunitario (14).

### 5.5.2 Efectos sobre los dientes

Uno de los efectos a largo plazo de la radioterapia de cabeza y cuello, es claramente la carie dental. La causa principal de su aparición es la hipo salivación, debido a que la saliva desempeña un papel crucial en el mantenimiento de las estructuras dentales y debido a su capacidad para controlar el Ph, su capacidad remineralizante, su capacidad de limpieza y su efecto antimicrobiano. Las caries de radiación, usualmente suelen aparecer en las regiones cervicales cercanas a la encía así como en la punta de las cúspides de los dientes. Las caries que no son tratadas, pueden dejar secuelas más graves, como dolor o infección del hueso de la mandíbula, requiriendo muchas veces terapias de actuación como extracciones dentales que, como se explicará posteriormente, puede conducir a osteorradionecrosis. Las caries por radiación, son muy similares a las caries que se pueden observar en pacientes no irradiados, sin embargo, estas últimas se desarrollan más rápidamente. Para minimizar estas secuelas se recomienda aplicaciones de flúor a través de barnices fluorados, enjuagues bucales, pastas dentales con altos contenidos de flúor o incluso dispositivos de liberación lenta de flúor para la remineralización dental, por ello también se aconseja atención dental regular cada 6 meses o más frecuentes, dependiendo de la hiposalivación, así como el uso de Clorhexidina antiséptica para reducir la carga antimicrobiana y como ultima alternativa se recomienda el uso de sialagogos, para estimular la producción de saliva (14, 15).

### 5.5.3 Efectos sobre el periodonto

Los pacientes que reciben radiaciones ionizantes tienen una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades periodontales. Esto se debe en particular modo a la hiposalivación que hace disminuir los efectos protectores de la saliva, predisponiendo a la periodontitis así como a las caries, aumentando su incidencia debido a los cambios de la flora bacteriana (15).



#### 5.5.4 Efectos sobre el hueso

La osteorradionecrosis (ORN) es el resultado de la necrosis isquémica de los huesos asociada a la necrosis de los tejidos blandos sin presencia de tumor (15).

En concreto, puede aparecer desde los 6 meses, una vez terminado el tratamiento radioterápico, hasta los 5 años después de la radioterapia con un tiempo de curación nunca inferior a los 3 meses (14).

Los informes han indicado una incidencia variable de ORN entre el 4 y el 37% y además se sabe que los varones de 55 años o más, con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol, se ven afectados con mayor frecuencia (15).

Se considera una necrosis aséptica que usualmente puede producirse debido a la muerte de las células óseas irradiadas, asociada a un estímulo traumático, como por ejemplo a una extracción dental, a una cirugía o incluso a una prótesis mal adaptada.

La patogenicidad de la ORN, se manifiesta formando un tejido hipo vascular, hipo celular e hipóxico comenzando el proceso de afectación con la formación de una úlcera de la mucosa alveolar y siguiendo con una exposición de hueso necrótico de color marrón.

Se presenta principalmente en aquellos pacientes que han recibido más de 60 Gy de radiaciones ionizantes y que han sufrido una extracción en el maxilar inferior (80%), en la región de los premolares o molares.

La aparición de ORN provoca ciertas secuelas como el dolor, la disestesia o incluso anestesia y un aumento exponencial del desarrollo de infecciones (14).

#### 5.5.5 Efecto sobre el musculo

El trismo puede considerarse como la secuela muscular causada por la radioterapia. Se concibe como una reducción de la apertura oral inferior a 20 mm.

Su mecanismo de producción no está claro, todavía se cree que se desarrolla en 3 fases, la fase de inflamación inicial inespecífica, la fase de fibrosis y la fase de remodelación y densificación (14).

### 5.5.6 Efectos sobre la mucosa

La mucositis oral fue identificada por primera vez por (Ribeiro J. et al., 2010; Dauglait et al., 2019; Marques et al., 2020) en 1980. La describen como una inflamación de la mucosa oral que produce lesiones dolorosas, eritematosas y ulceradas (16).

La mucositis oral, es uno de los efectos adversos de la radioterapia de cabeza y cuello que se consideran de aparición temprana, ya que se producen en un periodo relativamente corto desde el inicio del tratamiento radioterápico (7-10 días). Concretamente, surge del daño causado durante la renovación de las células de la mucosa oral, queratinizadas o no, manifestándose en forma de eritema, atrofia, úlceras con o sin pseudomembranas, hemorragias, dolor y sensación de quemazón. Se ha demostrado que la forma eritematosa, aparece a partir de la dosis de 20 Gy de radiación ionizante, mientras que las formas más avanzadas pueden aparecer a partir de la dosis de 30 Gy.

Para clasificar la mucositis oral, la escala más utilizada es la de la WHO, que divide las formas de manifestación de la mucositis en cinco grados, donde el primer grado, es decir, el grado 0, incluye la mucosa normal, el grado 1 incluye la mucositis oral con aparición de dolor leve y eritema leve, el grado 2 incluye aquellas formas de mucositis moderada, con formas más pronunciadas de eritema oral y con dolor moderado y aparición de úlceras (< de 1 cm), el grado 3 incluye aquellas formas de mucositis que se consideran graves con eritema extenso, dolor grave y (ulceración grave >1cm) , mientras que, el grado 4, incluye aquellos estadios graves que ponen en peligro la vida del paciente, al provocar necrosis y hemorragias intensas así como el impedimento de la alimentación sólida (3/14).

Recientemente se ha hecho un análisis dosis-respuesta a la radiación que en general, demostró que es probable, que los pacientes que reciben dosis en la mucosa de 9,5 Gy a 10 Gy en dosis semanales acumuladas desarrollen mucositis oral, pero todavía incluso con esta dosis, aproximadamente un tercio de los pacientes no desarrollará la afección (17).

La sintomatología asociada a este tipo de lesión incluye dolor, dificultad para tragar alimentos o saliva, lo que puede conducir a una desnutrición grave con la consiguiente pérdida de peso, así como dificultad para hablar. Si además de esta

sintomatología se produce atrofia en las papilas linguales, también puede darse una pérdida temporal del gusto (3).

Los más susceptibles de padecer este tipo de lesión, son los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello, o los pacientes trasplantados de células madre hematopoyéticas. Parece que entre el 85% y el 100% de estos pacientes desarrollan este tipo de lesión. En concreto, lo que ocurre es que las células epiteliales basales se necrosan debido al daño en el ADN celular causado por la alta dosis de radiación de la radioterapia, que libera radicales libres y en consecuencia, aumenta los factores inflamatorios que promueven la muerte celular.

Un problema nada desdeñable, es que la cavidad bucal alberga un gran número de especies de bacterias, virus y hongos, que pueden empeorar el estado de las lesiones, aumentar el dolor y crear un grave riesgo de infección en el paciente (16).

De hecho, son precisamente estos colonizadores primarios de la mucosa oral los principales protagonistas de la sobreinfección de dichas lesiones. Entre las más frecuentes de estas infecciones se encuentra la candidiasis aguda pseudomembranosa que, como su nombre indica, se origina por *Candida Albicans* a partir de la tercera semana. Otras infecciones están causadas por virus como el virus Herpes Simple, virus Varicela Zoster, virus de Epstein-Barr o Citomegalovirus (14).

## **5.6 Tratamiento mucositis**

Para reducir la mucositis oral, hoy en día existen muchas alternativas de tratamientos entre los que podemos elegir. No obstante, todavía no se ha encontrado una estrategia clara que se puede utilizar como protocolo de actuación para tratar esta complicación tan frecuente de la radioterapia. La bibliografía describe numerosas técnicas de manejo, entre las cuales aparecen de forma prioritaria, el cuidado bucal básico o intensivo y el uso de agentes antimicrobianos en forma de productos tópicos o enjuagues, a continuación se emplean técnicas basadas en el uso de agentes antiinflamatorios, el uso de agentes citoprotectores, de suplementos nutricionales, agentes bio estimulantes o agentes naturales (18).

### 5.6.1 Cuidado bucal básico

De las nuevas intervenciones efectivas en contra de la mucositis oral, se considera que uno de los pilares fundamentales, es el Cuidado bucal básico. Se considera que la microbiota oral puede estimular la respuesta inflamatoria y como consecuencia puede agravar la condición del paciente con mucositis oral, por tanto se han planteado estrategias que tienen la capacidad de modificar la carga microbiana oral, disminuyendo la respuesta inflamatoria del huésped.

Durante muchos años el cuidado bucal básico, consistía en protocolos de cuidado bucal constituidos con regularidad, así como el cuidado dental antes del inicio del tratamiento oncológico y durante el mismo. También se marca sobre el uso de enjuagues suaves como la solución salina normal o el bicarbonato sódico, pero debido al escaso resultado de estos últimos solos se ha intentado proponer estrategias para mantener la limpieza bucal, reducir el riesgo de infección bucal y promover el confort bucal a base de productos farmacéuticos y naturales (19).

### 5.6.2 Productos tópicos y enjuagues

Aunque no se ha establecido todavía la eficacia y la seguridad de la mayoría de los regímenes de tratamientos de mucositis oral por radioterapia, las medidas que se utilizan habitualmente son Gluconato de Clorhexidina, enjuagues salinos, enjuagues de Bicarbonato Sódico, Aciclovir, Anfotericina B y hielo en cuanto a medidas profilácticas, mientras que en cuanto al tratamiento, en concreto muchos estudios describen mejorías con productos tales como anestésico local como la Lidocaína o la Diciclonina, antiácidos, Nistatina y Sucralfato (20).

Los llamados enjuagues bucales suaves, como la solución salina normal y el Bicarbonato Sódico, no tienen propiedades biológicas activas conocidas, pero contribuyen a la mejora de la higiene y el confort bucal, cuando se utilizan en los protocolos de cuidado bucal. Los enjuagues bucales de medicación mixta, suelen consistir en un recubrimiento tópico, en un anestésico y posiblemente en otros agentes, pero tienen poco o ningún impacto directo en la patogénesis de la mucositis oral.

Por último, algunos de los enjuagues bucales conocidos por su actividad biológica específica, como la propiedad antimicrobiana de la Clorhexidina, no afectan a las

vías primarias implicadas en la patogénesis de la mucositis, sin embargo se sabe que pueden producir un alivio en las molestias durante la aparición de la mucositis oral y una disminución de la carga bacteriana (19).

### 5.6.3 Clorhexidina

La Clorhexidina es un antiséptico tópico con un gran efecto pronunciado sobre las bacterias, Gram negativas y Gram positivas. La particularidad de este producto es que tiene actividad bacteriostática y bactericida, de baja y alta concentración, respectivamente. Su actividad antiséptica se deriva de su capacidad para unirse a grupos aniónicos (fosfato, sulfato y grupo carboxilático), que están presentes en la superficie bacteriana, provocando un aumento de la permeabilidad celular y, por tanto, una alteración del equilibrio osmótico. Otra capacidad que tiene la Clorhexidina es su adhesión a la mucosa oral, la superficie del esmalte, la película y las proteínas salivales. Además, su alta sustentividad permite que se libere lentamente en la cavidad oral, manteniéndose por un lapso de tiempo de 24 horas en concentraciones efectivas (21).

La bibliografía es poco concluyente sobre el agente de enjuague que pueden ayudar en el manejo de la mucositis oral por radioterapia, pero se sabe que la Clorhexidina, no obstante su eficacia relativa demostrada en varios estudios, es uno de los productos que se utiliza de forma más frecuente en ámbito clínico para el tratamiento de la mucositis oral por radioterapia debido a sus calidades antibacterianas (22).

Sin embargo, presenta algunos inconvenientes durante su uso, como la sensación de ardor que puede producir en la boca del paciente, el sabor amargo que tiene, así como la posible decoloración de los dientes o disgeusia, si se usa de forma continua por un largo periodo de tiempo (23).

### 5.6.4 Productos a base de Zinc

El Zinc es un oligoelemento y micronutriente necesario que desempeña diversas funciones en procesos fisiológicos, como el crecimiento y el desarrollo, el mantenimiento del sistema inmunitario y la reparación de los tejidos.

Para nuestro organismo se considera un componente esencial de momento, que es necesario para la regulación de lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y la transcripción de genes.

El Zinc en los últimos años se ha descubierto cómo producto para el tratamiento de la mucositis oral, debido a sus propiedades antiinflamatorias.

En concreto el efecto beneficioso es causado por sus propiedades antioxidantes, que estabilizan las membranas celulares y previenen las lesiones inducidas por los radicales libres durante los procesos inflamatorios.

Como elemento, el Zinc desempeña un papel muy importante en el mantenimiento de la integridad de los tejidos, ya que participa en el crecimiento celular y en la supresión de la apoptosis. Permite el mantenimiento de la integridad de la membrana celular y de la estructura tanto del ADN como del ARN, pero no sólo eso, también se han reconocido sus cualidades con respecto a la mejora de la función inmunológica, la síntesis de proteoglicanos y la formación de colágeno. Lo que lo convierte en una buena alternativa terapéutica para la mucositis oral, es precisamente su capacidad para inhibir el daño oxidativo en queratinocitos y fibroblastos.

La dosis diaria recomendada de Zinc es de 10 mg/día para niños de 1 a 10 años, 15 mg/día para adolescentes y adultos, y 20-25 mg/día durante el embarazo y la lactancia.

Su administración es por vía oral o parenteral en forma de Sulfato de Zinc (22,5 mg de zinc elemental/100 mg), Acetato de Zinc (30 mg de zinc elemental/100 mg) u Oxido de Zinc (80 mg de zinc elemental/100 mg) (24).

## 6. HIPOTESIS y JUSTIFICACIÓN

---

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que, en los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello que sufren mucositis oral, los productos a base de Zinc serán más eficaces en reducir el grado de mucositis oral que los productos basados en Clorhexidina. Con menores efectos adversos a nivel local y sistémico respondiendo a mi objetivo general y como consecuencia serán más eficaces en reducir el grado de eritema, la intensidad del dolor y la incidencia de aparición de úlceras en los pacientes respondiendo a mis objetivos específicos.

La radioterapia es uno de los métodos más empleados para tratar el cáncer, pero se sabe que puede provocar reacciones adversas graves. La mucositis oral es uno de los principales efectos secundarios de la radioterapia a corto plazo, y su tasa de incidencia oscila entre el 85% y el 100%. La incidencia de mucositis oral está relacionada con la edad, el tipo de tumor, los métodos de tratamiento, el estado nutricional y la higiene bucal (16). Sin embargo la prevención y el tratamiento de la mucositis oral causada por la radioterapia, siguen siendo un reto debido a que la solidez de las pruebas son bastantes variables y tienen implicaciones para la práctica, incluida la consideración de que los beneficios pueden ser específicos para determinados tipos de cáncer y tratamientos (18, 25, 26). Se han investigado varias intervenciones para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral, como la Clorhexidina, la Bencidamina, el Sucralfato, la Povidona Yodada, la Glutamina o incluso la miel y ningún producto en concreto ha demostrado tener éxito en eliminar las secuelas de la mucositis oral de forma significativa (26, 27). Se aportan datos en contra al uso de la Clorhexidina como en la revisión sistemática (19) en prevenir la mucositis oral en pacientes en tratamiento con radioterapia o quimioterapia. Asimismo las guías de práctica clínica recientemente publicadas y enseñadas en las publicaciones (28, 29) no recomiendan la Clorhexidina para la prevención o el tratamiento de la mucositis oral, inducida por radioterapia. Sin embargo los productos a base de Zinc están atrayendo la atención de muchos autores, ya que encuentran efectos positivos en la prevención y el tratamiento de los signos y síntomas de la mucositis oral. Se describe que la administración del Zinc, ha mostrado algún beneficio en la prevención o la reducción de la severidad de la

mucositis asociada con el tratamiento del cáncer. Autores en sus revisiones sistemáticas (30, 31) o metaanálisis (32) confirman los beneficios de tratamientos con Zinc en pacientes sometidos a técnicas antitumorales tanto de radioterapia como de quimioterapia. Por esto he pensado que sería interesante comparar uno de los productos más utilizados en odontología, como la Clorhexidina, con los nuevos productos a base de Zinc que están apareciendo en el mercado, comparando su eficacia e influencia en el grado de mucositis oral encontrado en los pacientes en función de la escala WHO como objetivo principal utilizando estudios que me permitieran ver el seguimiento en días, aportando también datos sobre el grado de eritema, la intensidad del dolor, y sobre la presencia de ulceración para intentar comprender qué producto podría ser de elección en el tratamiento de la mucositis y por qué. Por último, he elegido este argumento, porque no existe ninguna revisión sistemática que compare estos productos de forma única utilizando la visión de seguimiento.



## 7. OBJETIVOS

---

### **Objetivo general**

- 1) Evaluar el desarrollo del grado de mucositis oral en pacientes con tumor de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, en tratamientos con productos a base de Zinc o de Clorhexidina.

### **Objetivos específicos**

- 2) Evaluar si el grado de eritema que se produce como consecuencia de la aparición de mucositis oral por radioterapia en cáncer de cabeza y cuello, mejora más eficazmente con productos a base de Zinc o Clorhexidina.
- 3) Evaluar si el dolor causado como consecuencia de la aparición de mucositis oral por radioterapia en cáncer de cabeza y cuello es más o menos intenso con el uso terapéutico de productos a base de Zinc o de Clorhexidina
- 4) Evaluar si la aparición de úlceras como consecuencia de la mucositis oral por radioterapia en cáncer de cabeza y cuello puede controlarse más eficazmente con productos de Zinc o Clorhexidina.

## 8. MATERIAL Y METODOS

---

La presente revisión sistemática se llevó a cabo entre octubre 2022 y junio 2023 siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) (33).

### 8.1 Identificación de la pregunta PICO.

Se utilizaron las bases de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos sobre pacientes con mucositis oral tras radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, tratados a través del uso de enjuagues de Clorhexidina o con productos a base de Zinc, publicados hasta Enero 2023 para responder a la siguiente pregunta: ¿En los pacientes con mucositis oral tras radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, el uso de Clorhexidina es más efectivo que los productos a base de Zinc en cuanto a la reducción del grado de mucositis oral, el grado de eritema , la intensidad de dolor y la presencia o ausencia de úlceras ?

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

**P:** pacientes con mucositis oral tras radioterapia por cáncer de cabeza y cuello

**I:** productos a base de Zinc

**C:** Clorhexidina

**O:** Eficacia. Se evaluará en base a:

O1: Grado de mucositis oral

O2: Grado de eritema

O3: Intensidad de dolor

O4: Aparición de úlceras

## 8.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

### **Tipo de estudio:**

Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ensayos clínicos no controlados o no aleatorizado, estudios de cohortes), estudios sobre individuos humanos, número de participantes  $\geq 5$  pacientes; publicaciones en cualquier idioma; publicados hasta Enero de 2023.

### **Tipo de paciente:**

Paciente con tumor de cabeza o cuello que ha recibido radioterapia y que posteriormente ha desarrollado mucositis oral como complicación del tratamiento oncológico y que fue tratado con productos a base de Clorhexidina o Zinc.

### **Tipo de intervención:**

Tratamiento de la mucositis oral causada por radioterapia a través del uso de productos de actuación local o sistémica, basados en Clorhexidina o Zinc.

Seguimiento mínimo de 28 días hasta un máximo de 80 días en tratamiento con productos a base de Clorhexidina o Zinc.

### **Tipo de variables de resultados:**

Estudios que proporcionarán datos relacionados con el grado mucositis en pacientes sometidos a radioterapia tratados con productos a base de Zinc o a base de Clorhexidina como variable general.

Como variables secundarias, los datos relacionados con el control de la aparición de los síntomas secundarios, como el grado de eritema, la intensidad de dolor y la

presencia de úlceras como consecuencia de la mucositis oral por radioterapia tratados con productos a base de Zinc o a base de Clorhexidina, como variables específicas

#### **Los criterios de exclusión fueron:**

- Estudios duplicados, a propósito de un caso, metaanálisis, revisiones sistemáticas.
- Estudios en paciente exclusivamente tratados con tratamientos de quimioterapia que han desarrollado mucositis oral.
- Estudios de pacientes que desarrollan exclusivamente mucositis del tracto gastrointestinal.
- Estudios en vitro donde se recogen resultados sobre la tipología o cantidad de bacterias, virus o hongos encontrados in situ de la mucositis.

No se impusieron restricciones según el año de publicación.

#### **8.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda.**

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “mucositis”, “stomatitis”, “oral mucositis”, “radiotherapy”, “therapeutic irradiation”, “zinc”, “zinc products”, “Topic zinc”, “clhorhexidine”, “clhorhexidine mouthwash”, “clhorhexidine gel”, “topic clhorhexidine”.

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: ((((((mucositis [MeSH Terms]) OR (stomatitis)) OR (oral mucositis)) AND (radiotherapy[MeSH Terms])) OR (therapeutic irradiation)) AND (((((((((((zinc[MeSH Terms]) ) OR (zinc products)) OR (topic zinc)))

OR (chlorhexidine[MeSH Terms])) ) OR (chlorhexidine mouthwash)) OR (chlorhexidine gel)) OR (topic Chlorhexidine))

La búsqueda de Scopus fue la siguiente: (( ALL ( mucositis ) OR ALL ( stomatitis ) OR ALL ( oral AND mucositis ) AND ALL ( radiotherapy ) OR ALL ( therapeutic AND irradiation ) ) ) AND ( ( ALL ( zinc ) OR ALL ( zinc AND products ) OR ALL ( topic AND zinc ) AND ALL ( chlorhexidine ) OR ALL ( chlorhexidine AND mouthwash ) OR ALL ( chlorhexidine AND gel ) OR ALL ( topic AND chlorhexidine ) ) )

La búsqueda de Web of Science fue la siguiente: (ALL=((((((mucositis) OR (stomatitis)) OR (oral mucositis)) AND (radiotherapy)) OR (therapeutic irradiation)))) AND ALL=((((((((((zinc) ) OR (zinc products)) OR (topic zinc))) OR (chlorhexidine))) OR (chlorhexidine mouthwash)) OR (chlorhexidine gel)) OR (topic Chlorhexidine))) limit to oncology and dentistry.

En la *tabla 1* se muestra la búsqueda realizada de cada una de las bases de datos consultadas.

#### **8.4 Proceso de selección de los artículos**

Para la selección de los estudios se utilizó un proceso realizado en tres etapas y llevada a cabo por un revisor (LF). En primer lugar, se revisaron los artículos en función del título y se eliminaron los que con claridad no se podrían integrar en el trabajo, en la segunda fase se han revisados los resúmenes de cada uno de los artículos precedentemente seleccionados y por último se revisaron todos los textos completos de cada uno de los artículos restantes. Dentro de los artículos encontrados en la búsqueda, se han seleccionado los artículos que tenían la información necesaria para contestar a los objetivos planteados. Se seleccionaron todos los artículos que incluían tratamientos para la mucositis oral, causada por la radioterapia en pacientes con tumor de cabeza y cuello, en tratamiento con productos o a base de Zinc o a base de Clorhexidina.

## **8.5 Extracción de datos**

La extracción de los artículos incluidos en la siguiente revisión sistemática se analizó mediante la utilización del programa Excel, que nos ha ayudado en la extracción de los datos más relevantes. Durante la selección de los artículos se han recopilado una serie de variables que nos han ayudado a comprender mejor los diferentes enfoques terapéuticos utilizados. De cada estudio incluido se obtuvieron las siguientes variables: autores, año de publicación, revista en la cual se han publicados los varios artículos, el diseño del estudio (Ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos no controlados aleatorizado), tamaño de la muestra en tratamiento con los productos de los estudios, tamaño de la muestra de los participantes en tratamiento con placebo de los estudios, la edad media de los participantes, tipo de producto usado (Zinc, Clorhexidina), dosis de radiaciones ionizantes (30-80 Gy), el grado de mucositis oral según la escala WHO (0-4), el grado del eritema en función del grado de mucositis oral (leve, moderado, grave), la intensidad de dolor en función del grado de mucositis (leve, moderado, grave), la presencia o ausencia de úlcera, considerando presentes solo úlceras que necesitan toma de analgésicos, que impiden la alimentación sólida o que corresponden a grados a partir de 2,5 de mucositis oral, periodo de seguimiento de los estudios (días).

### **Variable principal:**

El grado de mucositis oral encontrado en pacientes humanos sometidos a radioterapia debido a un tumor en la región de cabeza y cuello que son tratados o con productos a base de Zinc o con productos a base de Clorhexidina. Evaluando el grado de mucositis desarrollado por los pacientes seguidos en los estudios mediante la escala WHO de mucositis oral (0-4).

### **Variabes secundarias:**

- El grado de eritema encontrado en pacientes humanos sometidos a radioterapia debido a un tumor en la región de cabeza y cuello que son tratados o con productos a base de Zinc o con productos a base de Clorhexidina en función del grado de

mucositis desarrollado por los pacientes seguidos en los estudios mediante la escala WHO de mucositis oral (0-4).

- La intensidad de dolor encontrado en pacientes humanos sometidos a radioterapia debido a un tumor en la región de cabeza y cuello que son tratados o con productos a base de Zinc o con productos a base de Clorhexidina en función del grado de mucositis desarrollado por los pacientes seguidos en los estudios mediante la escala WHO de mucositis oral (0-4).

- La presencia o ausencia de úlceras encontradas en pacientes humanos sometidos a radioterapia debido a un tumor en la región de cabeza y cuello que son tratados o con productos a base de Zinc o con productos a base de Clorhexidina en función del grado de mucositis desarrollado por los pacientes seguidos en los estudios mediante la escala WHO de mucositis oral (0-4). Considerando presentes solo úlceras que necesitan de analgésicos, que impiden la alimentación sólida o que corresponden a grados a partir de 2,5 de mucositis oral en la escala WHO.

## **8.6 Valoración de la calidad**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LF) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos siguiendo las recomendaciones de Cochrane Risk of bias tool.

Los parámetros evaluados fueron el sesgo de la selección que incluye la generación de la secuencia aleatoria y el ocultamiento de la asignación, el sesgo de realización que incluye el cegamiento de los participantes y del personal, el sesgo de detección que incluye el cegamiento de la evaluación de los resultados, el sesgo de atrición que incluye la falta de datos sobre los resultados obtenidos durante la evaluación de los estudios, el sesgo de informes selectivos que incluye un reporte selectivo de los resultados obtenidos y otras fuentes de sesgo detectadas durante la evaluación de los resultados de los artículos. Las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio

presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

## **8.7 Síntesis de datos**

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables, principales fueron agrupadas según el grupo de estudio (Clorhexidina y Zinc) poniendo como datos de apoyo, los relativos a los grupos placebos, con el que estaban comparados los productos seleccionados por los estudios. Para el cálculo de la estadística descriptiva (medias de grado de mucositis oral a lo largo de los días de seguimiento) se realizó una ponderación de los mismos con el fin de obtener unos resultados más representativos. Se midieron las diferentes escalas con las cuales los autores indicaban el grado de mucositis oral y se convirtieron los datos en función de la escala clínica de mucositis oral WHO (0-4) y en función de esto, se asignaron los valores de eritema, dolor y úlceras, salvo en casos donde el autor especificaba en un día de seguimiento concreto el valor del grado de eritema, la intensidad de dolor o la presencia o ausencia de úlceras.



## 9. RESULTADOS

---

### 9.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 553 artículos del proceso de la búsqueda inicial:

Medline - Pubmed (n= 295), SCOPUS (n=179) y la Web of Science (n=29).

Se empezaron a seleccionar los artículos encontrados siguiendo un proceso de cribado, empezando por eliminar cualquier duplicado exacto entre los artículos, eliminando así 50 artículos duplicados. A continuación se seleccionaron las posibles publicaciones que podrían utilizarse mediante el cribado por título, lo que dio como resultado un total de 45.

Como paso adicional, se obtuvieron 24 publicaciones mediante el cribado por resúmenes. Por último, todos los artículos fueron analizados en profundidad, resultando un total de 8 artículos seleccionados por artículo completo, que cumplían los criterios de inclusión establecidos para incluirlos en esta revisión sistemática.

La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 2.

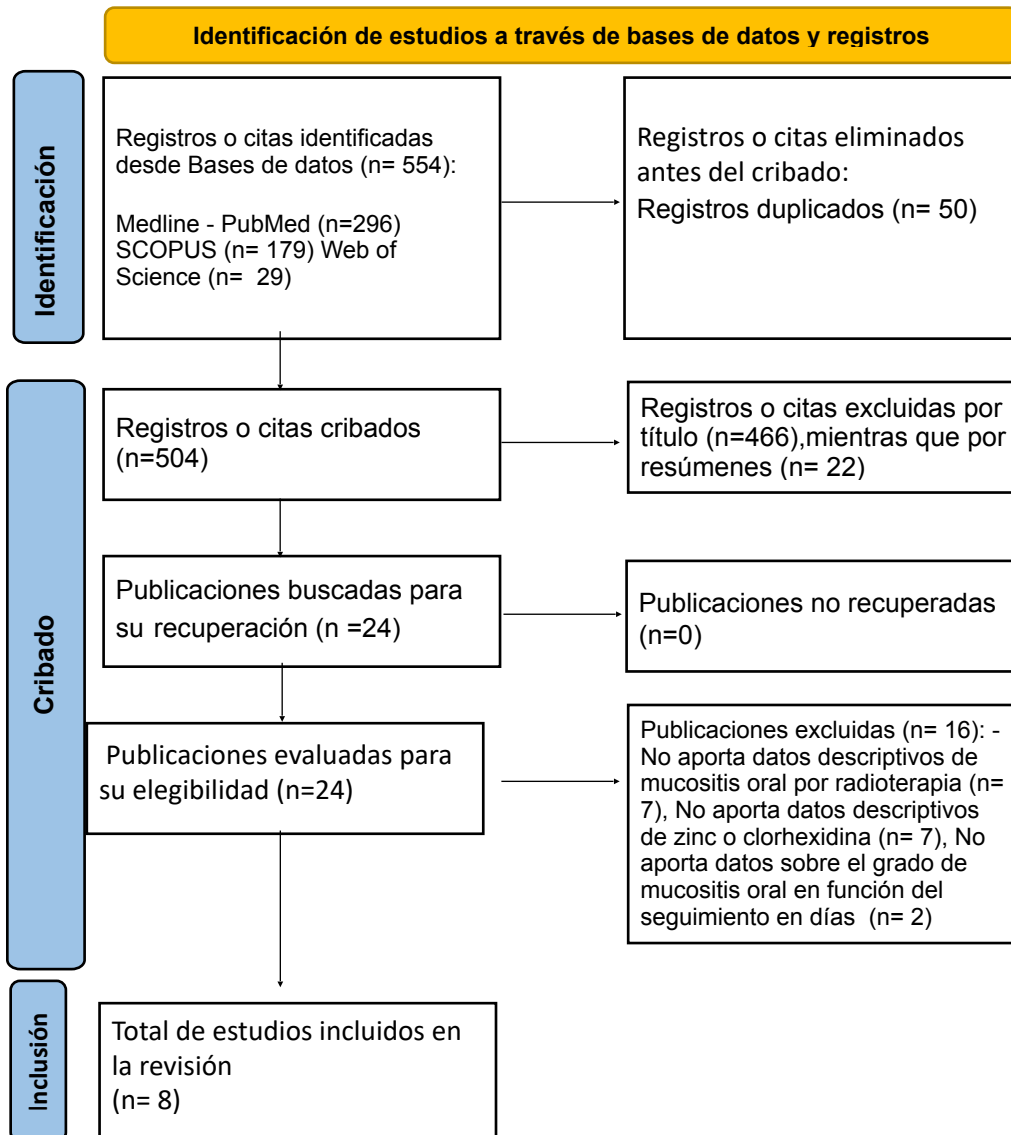


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 2:** Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

<b>Autor. Año</b>	<b>Publicación</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Epstein J. 1991	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	No aporta datos descriptivos de mucositis oral por radioterapia
Rao S. 2022	Journal of Cancer Research and Therapeutics	No aporta datos descriptivos de mucositis oral por radioterapia
El-Sayed S. 2002	Journal of clinical Oncology	No aporta datos descriptivos de zinc o clorhexidina
Colella G. 2023	Current Oncology	No aporta datos descriptivos de zinc o clorhexidina
Diaz-Sanchez R. 2015	Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal	No aporta datos descriptivos de mucositis oral por radioterapia
Maria O. 2017	Frontiers in Oncology	No aporta datos descriptivos de zinc o clorhexidina
Karthaus M. 1999	Bone marrow transplantation	No aporta datos descriptivos de mucositis oral por radioterapia
Patel M. 2010	Journal of the South African Dental Association	No aporta datos descriptivos de zinc o clorhexidina
Sangthawan D. 2015	Nutrition and cancer-an International Journal	No aporta datos descriptivos de mucositis oral por radioterapia
Spijkervet F. 1991	Journal of Surgical Oncology	No aporta datos descriptivos de zinc o clorhexidina
McCullough R. 2017	European Journal of Oncology Pharmacy	No aporta datos descriptivos de zinc o clorhexidina
Mossman K. 1983	Radiology	No aporta datos descriptivos de mucositis oral por radioterapia
Jozić G. 2018	Infektoloski Glasnik	No aporta datos descriptivos de zinc o clorhexidina
Cabrera-Jaime S. 2018	European Journal of Oncology Nursing	No aporta datos descriptivos de mucositis oral por radioterapia
Watanabe T. 2010	International Journal of Cancer	No aporta datos sobre el grado de mucositis oral en función del seguimiento en días
Samaranayake L. 1988	Clinical Radiology	No aporta datos sobre el grado de mucositis oral en función del seguimiento en días

## 9.2 Analisis de las características de los estudios revisados

De los 8 artículos seleccionados en la presente revisión, 5 informaron sobre el tratamiento de la mucositis oral por la radioterapia con productos de Clorhexidina mientras que 3 con productos a base de Zinc. Todos los artículos son ensayos clínicos aleatorizados (23-25, 28, 34, 35, 36, 37). En los estudios, el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se evaluaron en total de 305 pacientes, cada uno de los cuales tenía un tumor en la zona de la cabeza o cuello y que como tratamiento de su forma tumoral ha recibido tratamiento radioterapéutico. De todos los pacientes 156 fueron en tratamiento con productos base de Clorhexidina o Zinc. En concreto 95 pacientes recibieron un tratamiento a base de Clorhexina por la mucositis oral y 61 un tratamiento con productos a base de Zinc. Estos datos fueron comparados entre ellos y con los datos de los pacientes de los mismos estudios en tratamiento con placebo, en concreto fueron 93 por el grupo placebo en relación con la Clorhexidina y 56 por el grupo placebo en relación con el grupo Zinc. Cada uno de los estudios tiene un seguimiento mínimo de 28 días o con productos a base de Clorhexidina o a base de Zinc. La edad de los pacientes estaba comprendida entre 7 y 65 años. Todos los participantes en los estudios presentaron un grado de mucositis entre 0 y 4 en la escala WHO y se sometieron a un tratamiento con radiaciones ionizantes entre 30 y 71 Gy. En cada estudio se evalúa el grado de mucositis durante el seguimiento del estudio, evaluando además el grado de eritema, la intensidad de dolor y la presencia o ausencia de úlceras en función del grado de mucositis asignado según la escala WHO.

**Tabla 3:** Características de los estudios revisados

Autor. Año	Publicación	Tipo de estudio	Muestra en tratamiento	Muestra placebo	Edad Media	Tipología de tratamiento	Dose radiaciones ionizantes	Seguimiento
Ferretti A. 1990 (34)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	Ensayo clínico aleatorizado	16	14	58.9	Digluconato de Clorhexidina 0,12%	60-70 Gy	28 días
Spijkervet F. 1989 (28)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	Ensayo clínico aleatorizado	15	15	61.9	Programa de pulverización/lavado con clorhexidina al 0,1%.	50- 68 Gy	35 días
Lanzós I. 2011 (35)	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	Ensayo clínico aleatorizado	14	12	49.4	Enjuagues de Clorhexidina 0.12%	50-80 Gy	28 días
Foote L. 1994 (36)	Journal of Clinical Oncology	Ensayo clínico aleatorizado	25	27	64.5	Enjuagues de Clorhexidina 15 ml	30-45 Gy	80 días
Konuk D. 2019 (24)	Journal of Pediatric Nursing	Ensayo clínico aleatorizado	25	25	7.8	Enjuagues de Gluconato de Clorhexidina 0,12%	50 Gy	35 días
Chaitanya N. 2020 (23)	Journal of Nutritional Science and Vitaminology	Ensayo clínico aleatorizado	25	25	54	Oxido de zinc topico 5%	60-70 Gy	35 días
Ertekin M. 2004 (37)	International Journal of radiation oncology biology physics	Ensayo clínico aleatorizado	15	12	53	Sulfato de Zinc en capsulas de 50 mg	64 Gy	42 días
Lin Y. 2010 (25)	Nutrition and cancer-an International Journal	Ensayo clínico aleatorizado	21	19	51	Pro-zinc	60-70 Gy	56 días

### 9.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

**Tabla 4:** Evaluación de la calidad metodologica y riesgo de sesgo según la guía Cochrane

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Ferretti A. 1990 (34)	+	+	+	+	+	-
Spijkervet F. 1989 (28)	+	+	+	-	+	-
Lanzós I. 2011 (35)	+	+	+	+	+	-
Foote L. 1994 (36)	+	+	+	-	+	-
Konuk D. 2019 (24)	+	?	-	+	+	-
Chaitanya N. 2020 (23)	+	+	?	-	+	-
Ertekin M. 2004 (37)	+	+	?	+	+	-
Lin Y. 2010 (25)	+	+	+	+	+	-

**+** = bajo sesgo    **?** = sesgo incierto    **-** = alto sesgo

Los ensayos clínicos controlados incluidos en la siguiente revisión sistemática, fueron sometidos a un proceso de análisis de la calidad según la guía Cochrane. Para los siguientes estudios se ha puesto el círculo verde, cuando se tenía bajo riesgo de sesgo, rojo cuando se tenía un alto riesgo de sesgo y amarillo si el

artículo no especificaba el dato. Un alto riesgo de sesgo fue considerado en 4 estudios (Tabla 4). 3 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo y 1 de medio riesgo de sesgo (Tabla 4). El riesgo de sesgo deserción (seguimiento y exclusiones) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo encontrado (Tabla 4).

#### 9.4. Síntesis de resultados

**Tabla 5.** Datos sobre incidencia y severidad mucositis oral en pacientes en tratamiento con Clorhexidina en función del grado, eritema, dolor y úlceras.

<i>Autor y Año</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Grado mucositis pacientes en tratamiento con CHX</i>	<i>Grado mucositis pacientes con placebo</i>	<i>% N° de pacientes con mucositis en tratamiento con CHX</i>	<i>% N° de pacientes con mucositis en tratamiento con placebo</i>	<i>Grado de eritema pacientes en tratamiento con CHX</i>	<i>Grado de eritema pacientes en tratamiento con placebo</i>	<i>Dolor pacientes en tratamiento con CHX</i>	<i>Dolor pacientes en tratamiento con placebo</i>	<i>Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con CHX</i>	<i>Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con placebo</i>
<b>Ferretti A. 1990 (34)</b>											
	Día 0	0,8	0,6	35%	25%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Día 7	1	1,5	50%	70%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Día 14	1,7	1,9	65%	62%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Día 21	1,5	1,6	65%	80%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Día 28	1,9	1,7	65%	70%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
<b>Spijker vet F. 1989 (28)</b>											

	Dia 0	0,08	0,12	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 7	0,12	0,16	-	-	No eritema	No eritema	No Dolor	No Dolor	Ausente	Ausente
	Dia 14	0,8	0,9	-	-	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 21	1,7	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Presente	Presente
	Dia 28	1,6	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 35	2,3	2,3	-	-	Eritema Moderado	Eritema Moderado	Dolor moderado	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
<b>Lanzós I. 2011 (35)</b>											
	Dia 0	1	1,5	85%	90%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 7	1	1,5	85%	90%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 14	1	1,5	85%	90%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 21	1	2	83%	70%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 28	1	2	83%	70%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
<b>Foote L. 1994 (36)</b>											
	Dia 0	0,2	0,4	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 20	2	2.2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 40	2.8	2.5	-	-	Eritema avanzado	Eritema avanzado	Dolor avanzado	Dolor avanzado	Presente	Presente
	Dia 60	2.3	1.8	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 80	1.9	1.6	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
<b>Konuk D. 2019 (24)</b>											



	Dia 1	2	2	100%	100%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor avanzado	Dolor avanzado	Ausente	Ausente
	Dia 3	2	2	100%	100%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor avanzado	Dolor avanzado	Ausente	Ausente
	Dia 6	1	1	80%	100%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 9	1	1	56%	68%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 12	1	0,5	32%	52%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 15	1	0,5	20%	20%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 18	1	0	8%	8%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 21	1	0	4%	4%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	No dolor	Ausente	Ausente

**Tabla 6.** Datos sobre incidencia y severidad mucositis oral en pacientes en tratamiento con Zinc en función del grado, eritema, dolor y úlceras.

<i>Autor y Año</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Media Grado mucositis pacientes en tratamiento con Zinc</i>	<i>Media grado mucositis pacientes con placebo</i>	<i>% N° de pacientes con mucositis en tratamiento con Zinc</i>	<i>% N° de pacientes con mucositis en tratamiento con placebo</i>	<i>Grado de eritema pacientes en tratamiento con Zinc</i>	<i>Grado de eritema pacientes en tratamiento con placebo</i>	<i>Dolor pacientes en tratamiento con Zinc</i>	<i>Dolor pacientes en tratamiento con placebo</i>	<i>Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con Zinc</i>	<i>Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con placebo</i>
<b>Chaitanya N. 2020 (23)</b>											
	Día 0	0,08	0,04	0,3%	0,2%	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausentes	Ausente
	Día 7	0,32	0,64	32%	52%	No eritema	Eritema leve	No dolor	Dolor leve	Ausente	Presente
	Día 14	0,8	1,16	68%	84%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Presente	Presente
	Día 21	1,4	1,64	92%	88%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor moderado	Presente	Presente
	Día 28	1,12	1,68	100%	88%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor moderado	Presente	Presente
	Día 35	1,76	1,68	100%	88%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Presente	Presente
<b>Ertekin M. 2004 (37)</b>											
	Día 14	-	3	-	100%	-	Eritema Avanzado	-	Dolor Avanzado	-	Presente
	Día 21	1	-	87.5%	-	Eritema leve	-	Dolor leve	-	Ausente	-

	Dia 42	-	-	6,7%	83%	-	-	-	-	-	-
<b>Lin Y. 2010 (25)</b>											
	Dia 14	0,1	0,3	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 21	0,1	0,3	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 28	0,5	1	-	-	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 35	1,5	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 42	1,5	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 49	2	3	-	-	Eritema moderado	Eritema avanzado	Dolor moderado	Dolor avanzado	Ausente	Presente
	Dia 56	2,3	3	-	-	Eritema moderado	Eritema Avanzado	Dolor moderado	Dolor avanzado	Ausente	Presente

## 9.5 Resultados relativos al grado de mucositis oral

La tabla 5 muestra los datos de los pacientes tratados con Clorhexidina de los artículos seleccionados (24, 28, 34-36) sobre la incidencia y la gravedad del grado de mucositis oral utilizado como referencia la escala clínica de la mucositis oral WHO (0-4), considerando como valor 0 todos los datos medios comprendidos entre 0 y 0,4, el valor 1 todos los datos medios comprendidos entre 0,5 y 1,4, el valor 2 todos los datos medios comprendidos entre 1,5 y 2,4, el valor 3 todos los datos medios comprendidos entre 2,5 y 3,4 y por último como valor 4 todos los datos medios comprendidos entre 3,5 y 4. Una vez analizados los datos clínicos sobre el grado medio de la mucositis oral en los pacientes en seguimiento, se han asignado valores medios de grado de eritema, intensidad de dolor y presencia o ausencia de úlceras calculando exclusivamente casos de úlceras graves, en comparación con

los datos de los pacientes en tratamiento con placebo comunicados en los mismos estudios.

Los artículos (28, 34-36) no aportan datos estadísticamente relevantes sobre los beneficios de la Clorhexidina para minimizar el grado de mucositis oral. Sin embargo en la publicación de Ferretti A. y cols. (34) aparece un menor grado de mucositis en los primeros 20 días de tratamiento con Clorhexidina en comparación con el grupo placebo. Se han encontrado datos similares en otros artículos como en las publicaciones de Spijkervet F. y cols. (28), Foote L. y cols. (36) y Lanzós I. y cols. (35). De hecho, Spijkervet F. y cols. (28) y Lanzós I. y cols. (35) en los días 7-14-21 informaron de un grado medio de mucositis inferior, entre los pacientes en tratamiento con Clorhexidina, en comparación con el grupo placebo, que se equilibró en el día 35, además Foote L. y cols. (36) comunicaron datos similares, observando un ligero beneficio de la Clorhexidina en comparación con el grupo placebo hasta el día 20 del estudio, comunicando un grado medio de mucositis oral de 2, en el grupo de Clorhexidina, en comparación con un grado ligeramente superior en el grupo placebo, sin embargo no se consideran datos estadísticamente relevantes para poder afirmar una superioridad relevante de la Clorhexidina en el manejo de la mucositis oral. De estos datos se deduce un efecto beneficioso inicial de la Clorhexidina, probablemente debido al efecto antiséptico, que no se mantiene en el tiempo, todavía se necesita un nivel de estadística superior para poder afirmar este control por parte de la Clorhexidina.

Todavía en el estudio de Konuk D. et al (24) se reportan datos contradictorios con respecto a los autores anteriormente mencionados; los datos son iguales en cuanto al grado de mucositis entre los dos grupos analizados en los primeros 9 días del estudio, pero mostraron datos estadísticamente significativos del día 18 al 21, reportando un mayor grado de mucositis oral en el grupo Clorhexidina que en el grupo placebo, refutando los datos de los estudios (28, 34-36).

Por otra parte, en la tabla 6 se muestran los datos relativos a la incidencia y severidad de la mucositis oral en pacientes en tratamiento con productos a base de Zinc, en función del grado de eritema, intensidad de dolor y presencia o ausencia de úlceras en comparación con los datos de los pacientes en tratamiento con placebo comunicados en los mismos estudios. Los autores Chaitanya N. y cols. (23), Lin Y. y cols. (25) y Ertekin M. y cols. (37) muestran datos relativamente completos en los

estudios, sobre el grado de mucositis en función del seguimiento en los días. Puede observarse, que en estos estudios (23, 25, 37) el curso general de la mucositis está más controlado a lo largo de la duración del tratamiento en el grupo en tratamiento con Zinc que en el grupo placebo.

Ertekin M. y cols. (37) informan de un hallazgo importante sobre el grado medio de mucositis, informan que se mantiene el grado 1 en el grupo de tratamiento con Zinc hasta el día 21, mientras que en el grupo placebo, ya en el día 14 presenta un grado medio de mucositis oral de grado 3 entre los pacientes analizados. Otro hallazgo estadísticamente relevante, comunicado por el mismo autor (37), es la incidencia absolutamente inferior de pacientes con mucositis oral en el día 42 en los pacientes tratados por Zinc (6,7%) en comparación con (83%) en los pacientes tratados con placebo. Además otros autores como Lin Y. y cols (25) indican que el grado de mucositis oral presenta un mejor control, en todo el seguimiento del estudio con respecto al grupo placebo, indicándonos datos estadísticamente relevantes sobre el efecto beneficioso que los productos a base de Zinc pueden proporcionar en el control del grado de mucositis oral. Datos similares se han encontrados también en el estudio de Chaitanya N. y cols. (23) pero las diferencias en cuanto al grado de mucositis en pacientes tratados con productos de Zinc con respecto a los tratados con productos placebo no son estadísticamente relevantes y también si se portan datos ligeramente más bajos en cuanto al grado de mucositis en los pacientes en tratamiento con Zinc el porcentaje de pacientes con mucositis al final del tratamiento era ligeramente superior con respecto al grupo placebo.

Por lo tanto, analizando los datos extrapolados de las diversas publicaciones, no es posible asegurar una ventaja en la aplicación de la clorhexidina para prevenir y tratar la aparición de mucositis, aunque los autores reporten datos positivos en los primeros 20 días debido a la falta de una base estadística concreta. Sin embargo, sí es posible afirmar la superioridad de los productos de Zinc, que parecen ser no sólo una buena alternativa de tratamiento para la aparición inicial de mucositis, sino también una alternativa válida para controlar el grado de esta ,misma durante períodos más largos.

## 9.6 Resultados relativos al grado de eritema oral

Con respecto al eritema, se han atribuido valores de leve, moderado o grave en función del grado de mucositis (0-4) obtenido en los distintos días, considerando el grado de 0 a 0,5 sin eritema, de 0,5 a 1,4 eritema leve, de 1,5 a 2,4 eritema moderado y de 2,5 a 4 eritema grave. De los datos analizados en la tabla, se concluye que el grado de eritema en los pacientes tratados con Zinc (23, 25, 37) no supera el grado moderado en contraste con los pacientes tratados con Clorhexidina (24, 28, 34-36), que mencionan datos de eritema avanzado, lo que nos lleva a sostener un mayor control del eritema por los productos a base de Zinc, a pesar de que la muestra de personas analizadas en el grupo Zinc fue significativamente inferior a la analizada en el grupo de Clorhexidina, indicándonos precisamente que son necesarios estudios adicionales sobre el Zinc.

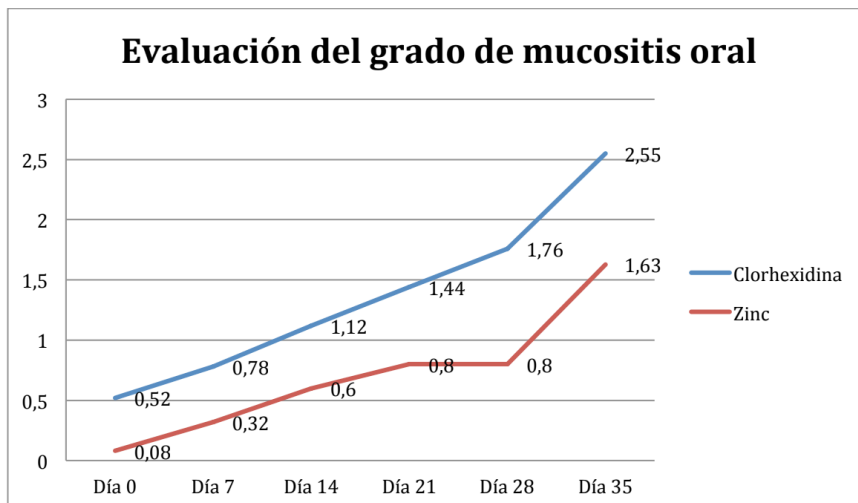
## 9.7 Resultados relativos al intensidad de dolor oral

En cuanto a la aparición del dolor se evaluó a lo largo de los días la media de dolor encontrado en los pacientes, se encontraron valores más elevados en los pacientes tratados con Clorhexidina que en los tratados con Zinc, en ambos grupos los niveles tendieron a ser en general más bajos que en los respectivos grupos de placebo con los que se compararon. En los estudios con Zinc (23, 25, 37), el dolor permaneció controlado durante aproximadamente los primeros 25 días, mientras que en el grupo de pacientes tratados con Clorhexidina (24, 28, 34-36) el dolor moderado apareció en todos los estudios ya en los primeros días después de la aplicación del producto, llegando incluso a manifestar datos sobre la necesidad de utilizar un analgésico.

El dolor avanzado no se encontró en ninguno de los estudios con Zinc (23, 25, 37) pero solo en 1 con Clorhexidina (24) en los 3 primeros días.

## 9.8 Resultados relativos a la presencia o ausencia de úlceras

Por último la presencia o ausencia de úlceras, se analizó según el grado de mucositis, y sólo se enumeraron como presentes, aquellos casos en los que la media de los pacientes en tratamiento con ambos productos presentaban úlceras graves de más de 1 cm con o sin pseudomembranas, que necesitan analgésicos o que obligaban a los pacientes a alimentación líquida. Debido a que se encontraron úlceras en sólo 2 estudios para la Clorhexidina (25, 36) y 1 para el Zinc (23) no se obtienen suficientes informaciones para concluir datos significativamente relevantes.



**Fig. 2** Representación gráfica de la evolución de la media del grado de mucositis oral en los primeros 35 días de seguimiento en pacientes en tratamiento con Clorhexidina y Zinc utilizando la escala WHO y los primeros 35 días de seguimiento de los estudios.

## 10 DISCUSIÓN

---

La presente revisión sistemática, proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de la evolución de la mucositis oral en pacientes con tumor en la región de la cabeza y del cuello, en tratamiento con radioterapia, los cuales se han proporcionado productos a base de Zinc o Clorhexidina para el control de los síntomas secundarios al tratamiento. El objetivo de esta revisión fue evaluar ambos productos en función del grado de mucositis utilizando la escala WHO y de forma secundaria estudiar la evolución del eritema, dolor y úlceras siguiendo su evolución a lo largo de los días de estudio.

La radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, puede inducir mucositis oral, una inflamación aguda de la mucosa oral de la cual hasta ahora, no se ha desarrollado ninguna intervención eficaz para prevenir la mucositis oral en la radioterapia (3). Se supone que en el desarrollo de la mucositis intervienen varios mecanismos: cambios a nivel celular de la capa de células basales, proceso inflamatorio en el epitelio e influencia de las bacterias en la superficie de la mucosa (39). Autores como Peng T. y cols. y Wilairat P. (26, 27) escribieron meta-análisis en la cuales comparaban muchos productos con sus respectivos placebos, para intentar ver cuáles eran los más eficaces para controlar la mucositis oral, informando de datos a favor de varios productos, incluidos la Clorhexidina y el Zinc.

En cuanto a la Clorhexidina los autores reportan datos positivos en el control de la mucositis oral, sobre todo en los primeros días de evolución, de hecho, Spijkervet F. et al. (28) en los días 7-14-21 informaron de un grado medio de mucositis inferior entre los pacientes en comparación con el grupo placebo, que se equilibró en las semanas siguientes, aunque el autor informa también de la aparición de grados mayores de mucositis oral en el 80% de los pacientes que toleraban el tratamiento con Clorhexidina en comparación con el 90% en el grupo placebo al final del estudio de 5 semanas. Todavía la mayoría de los datos de los estudios analizados, informan sobre los grados 1 y 2 de mucositis oral y indican datos a favor de la Clorhexidina, sobre todo en las primeras semanas de tratamiento (24, 26-28, 34, 35).



Sin embargo en el artículo de Foote L. et al. (36), aunque parece que el placebo funcione mejor que la Clorhexidina durante el seguimiento, se informa que se produjeron mucositis de grados 1 y 2 en 12 pacientes del grupo de tratamiento con Clorhexidina, frente a 19 del grupo placebo ofreciendo datos similares a estudios como lo de Lanzós I. et al. (35) que especifica que los pacientes que no experimentaron un aumento del grado de mucositis oral en los primeros catorce días fueron 7 en el grupo Clorhexidina y 2 en el grupo placebo. También los estudios (39-41) mostraron efectos positivos en la reducción de la aparición de mucositis, sin embargo según las guías de práctica clínica recientemente publicadas enseñadas en la publicación (28,42) no se recomienda la Clorhexidina para la prevención o el tratamiento de la mucositis oral inducida por radioterapia. Además, refieren que el enjuague bucal con Clorhexidina se ha asociado con un aumento de la inflamación de la mucosa oral y de las puntuaciones de evaluación de la mucositis, malestar general en la boca, alteraciones del gusto y manchas en los dientes.

Todavía otros autores confirman también la efectividad de los productos a base de Zinc, en el control del grado de mucositis oral como Chaitanya N. et al (23) que especifican que la mucositis de grado 2 era menor en el grupo de Zinc en el día 7 y en el día 14. También indican que la gravedad de la mucositis de grado 3 fue menor en el grupo de zinc que en el grupo de control en el día 7, seguida de resultados similares en los días 14, 21 y 28. Por último, especifica que la gravedad de la mucositis de grado 4 fue menor en el grupo Zinc en los días 14, 21, 28 y 35 en comparación con el grupo de control con un valor significativo, por lo tanto, el estudio mostró que la gravedad de la mucositis general fue menor en el grupo de Zinc en comparación con el grupo placebo. Chaitanya N. et al. (23) no es el único autor que aporta datos positivos sobre el uso del Zinc para controlar la progresión de la mucositis oral.

De hecho, autores como Lin Y. et al., Watanabe T. et al. y Ertekin M. et al. (25, 37, 42) comunican datos igualmente positivos. Lin Y. et al. (23) especifican de hecho que la mucositis de grado 2 y la mucositis de grado 3 de todo el grupo de pacientes con tumores de cabeza y cuello, analizados en el estudio aparecieron antes en el grupo placebo que en el grupo experimental que recibió Pro-Z, especificando sin embargo datos más relevantes en los pacientes analizados con tumores orales que en aquellos pacientes que tenían en cambio carcinoma nasofaríngeo. Esto se debió

al hecho de que los pacientes con cánceres orales parecen tener una mayor predisposición al desarrollo de mucositis.

También hubo una diferencia significativa en la duración media de la mucositis grave entre los grupos experimental y de control en el caso de los pacientes con cáncer oral que notificaron datos positivos sobre el uso de Pro-Z. Además en la publicación (42) el tratamiento con Polaprezinc redujo el riesgo de mucositis oral en un 56,7% (grado 2) y en un 90,6% (grado 3), manifestando numerosas estadísticas, a favor de la utilización de este producto para limitar las secuelas de la mucositis oral.

Por último también Ertekin M. (37) comunica que se desarrolló mucositis en 13 de los 15 pacientes del grupo de Sulfato de Zinc, observándose mucositis de grado 1 en 8 pacientes y de grado 2 en 5 pacientes, especificando que la mucositis de grado 3 y 4 no se desarrolló en ninguno de los pacientes, en el grupo en tratamiento con Sulfato de Zinc. Mientras que en los 12 pacientes del grupo placebo se desarrollaron varios grados de mucositis entre los cuales de grado 2 en 4 pacientes y de grado 3 en 8 pacientes. También Raza A. (43) demostró que los pacientes que recibieron Zinc tuvieron un 95% menos de probabilidades de desarrollar mucositis grave (grado 3-4) que los que recibieron placebo. Comparando los dos productos (Clorhexidina y Zinc) con los respectivos placebos de los estudios, parece que se han obtenido datos relativamente similares en el control del grado de mucositis oral en los primeros 20 días, no obstante parece que los pacientes tratados con Zinc mantienen el control de la mucositis por un periodo de tiempo más largo disminuyendo así las posibles complicaciones.

Sobre el eritema en sí, son pocos los datos encontrados en los artículos de esta misma revisión sistemática. Los únicos datos son extrapolados en función del grado de mucositis asignado en la escala WHO, todavía Chaitanya N. y cols concluyen datos de mejoría del eritema utilizando productos a base de Zinc en concreto en 20 pacientes desde el pico de grado de eritema encontrado en el día 7, en comparación con el mínimo encontrado en el día 35, también estudios como lo de Watanabe T. (42) que confirman datos positivos sobre el uso de productos a base de Zinc en el control del eritema informando que el grado de eritema es mayor o igual a 2, se ha encontrado en solamente el 40% de los pacientes en tratamiento con Polaprezinc informando sobre datos de incidencia significativos con respecto al

grupo placebo del estudio. En cuanto a la Chlorexidina no se aportan muchos datos en concreto sobre el grado de eritema en los estudios de esta misma revisión pero en la publicación de Spijkervet F. (28) y Symonds R. (44) reportan una reducción de eritema en el área interesada utilizando Chlorexidina sin embargo en el estudio (44), el campo de irradiación era muy pequeño debido a que el 88% de los participantes al estudio tenían carcinoma de laringe, además datos positivos en cuanto al uso de Chlorexidina se mostraron en el estudio de Samaranayake L. (45) que en una escala de 0 a 100, manifestó datos de 11, en los pacientes en tratamientos con Chlorexidina en función de la aparición del eritema, pero no podemos calcularlo como datos relevantes de momento, dado que en el grupo placebo de este mismo estudio, se han obtenido una puntuación de 12.

En cuanto al dolor son muchos los autores (23, 25-27, 37, 42, 43) que afirman la superioridad de los productos a base de Zinc en el control del dolor con respecto a la Clorhexidina. Uno de los datos estadísticamente relevantes lo aportan Watanabe T. y cols (42) refiriendo que el porcentaje de pacientes en tratamientos con Zinc que han manifestado dolor, es del 87,5 % mientras que en el grupo placebo un 100%, datos que han sido constatados también en el artículo (24), donde se ha analizado una disminución del número de los pacientes con dolor, utilizando productos a base de Zinc, desde 40 en el pico de porcentaje al día 7 hasta 20 durante todo el seguimiento del estudio. Mientras que sobre la Clorhexidina ningún estudio ha aportado datos relevantes sobre una mejoría del dolor con respecto a los grupos placebos estudiados.

Por último sobre la úlceras se ha visto una superioridad en la aparición de úlceras en los productos a base de Clorhexidina con respecto a los que son a base de Zinc en función del grado de mucositis medio encontrado en los resultados de los estudios de esta revisión sistemática (23-25, 28, 34-37), pero en concreto estudiados solo por Chaitanya (23) indicando datos a favor del uso de Zinc pero que no se pueden considerar relevantes.

## 10.1 Limitaciones

En la presente revisión sistemática, un factor que complica la comparación de los resultados de los diferentes estudios es el método de evaluación de la mucositis oral. Algunos estudios utilizan la puntuación de la OMS, que es un método ampliamente aceptado, pero esta puntuación es una combinación de signos clínicos locales de mucositis y síntomas generales, mientras que otros estudios utilizan puntuaciones personales utilizando escalas propias que tuvieron que volver a calcularse con la puntuación de la escala WHO utilizada en esta misma revisión sistemática.

Otra limitación encontrada fue la variabilidad en el tiempo de seguimiento de los estudios y la escasa especificación del estado de mucositis oral, en días específicos del seguimiento sobre todo en artículos que reportaban datos relativos a productos a base de Zinc, hecho que llevó a la necesaria eliminación de algunos estudios.

Además, otra limitación fue que los estudios a menudo no especificaban si la radioterapia era simultánea al tratamiento con Clorhexidina o productos de Zinc o si comienza al mismo tiempo que los pacientes iniciaban el tratamiento para la mucositis oral o si los pacientes ya habían sido sometidos a procedimientos radioterapéuticos, manifestando datos elevados de mucositis oral, en algunos estudios ya en el día 0 del seguimiento.

Por último, otra limitación según los autores es que la tipología de tumor y su localización puede influenciar la evolución del grado de mucositis en los pacientes.

## **10.2 Aplicación clínicas**

Esta revisión sistemática nace con la intención de aportar a los clínicos que trabajan con pacientes en tratamiento con radioterapia por algún tumor de cabeza y cuello, informaciones necesarias para ayudarlos a entender entre Clorhexidina y Zinc cual puede ser más efectivo en la prevención y tratamiento de la mucositis oral. Intenta ayudar a los médicos a comprender la evolución de los efectos secundarios de la mucositis y cómo prevenirlos de forma más eficaz comparando la evolución del grado de mucositis, durante todos los seguimientos de los estudios.

## **10.3 Futuras líneas de investigación**

Para conseguir conclusiones científicamente significativas sobre el tema tratado, las futuras investigaciones deberían incluir más estudios relativos a tratamientos basados en productos de Zinc, utilizando la misma escala de evaluación del grado de mucositis en todos los estudios. Además, los investigadores deberían proporcionar de forma más concreta el seguimiento en días por cada grado de mucositis encontrado, en los pacientes tratados y proporcionar de forma más detallada datos sobre el grado de eritema, especificando la zona en la cual se encuentra el eritema, su extensión en cm, el grado de dolor utilizando escalas concretas como la escala Lickert, el tamaño medio de las úlceras encontradas, su zona de aparición y la presencia o ausencia de pseudomembranas. Por último sería mejor utilizar muestras más amplias de pacientes y hacer seguimientos más largos para obtener datos más relevantes sobre los cuales los médicos se puedan basar para sus actuaciones clínicas futuras.

## **11 CONCLUSIÓN**

---

### **11.1 Conclusión general**

En conclusión, el uso de tratamientos a base de Zinc mostró ser más efectivo que la Clorhexidina en la prevención y el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la mucositis oral por radioterapia. Los productos basados en Zinc proporcionan datos relevantes, en cuanto a su mayor control del grado de mucositis oral encontrado en la revisión de los estudios. Sin embargo parece que la Clorhexidina también mostró una efectividad en un plazo máximo de 20 días pero no suficientemente relevante para poderlo considerar un tratamiento efectivo.

### **11.2 Conclusiones específicas**

- El uso de productos a base de Zinc mostrò un mayor control del eritema con respecto al grupo Clorhexidina a pesar de que la muestra de personas analizadas en el grupo Zinc fue significativamente inferior a la analizada en el grupo de Clorhexidina, indicándonos precisamente que son necesarios estudios adicionales sobre el Zinc.
- El uso de productos a base de Zinc mostrò una menor intensidad de dolor en los pacientes analizados con respecto al grupo Clorhexidina.
- No se han obtenido suficientes informaciones para concluir datos significativamente relevantes sobre la presencia o ausencia de úlceras graves debidas a mucositis oral en pacientes en tratamiento con Clorhexidina o Zinc para poder elegir la mejor opción entre los dos productos.

## 12. BIBLIOGRAFÍA:

---

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884-11894.
2. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet.* 2008;371(9625):1695-1709.
3. Bagàn J. *Medicina y Patología bucal, Medicina oral* D.L. 2021;146-148.
4. Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study, *Biomed Res Int.* 2021
5. Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(2):239-247.
6. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46(6):414-417.
7. Sidrón M., Somacarrera P. ,Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. 2015;31(4):247-259.
8. Gharat SA, Momin M, Bhavsar C. Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Treatment Strategies and Nanotechnology-Based Approaches for Prevention and Therapy. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2016;33(4):363-400.
9. Parmar A, Macluskey M, Mc Goldrick N, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12
10. Citrin DE. Recent Developments in Radiotherapy. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1065-1075.
11. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2019;46(3):233-245.
12. Yeh SA. Radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Plast Surg.* 2010;24(2):127-136.
13. Brennan PA, Bradley KL, Brands M. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer - an update for oral and maxillofacial surgeons. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(8):770-774.
14. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Gómez-Font R. Oral secondary effects of radiotherapy and chemotherapy in cancer of the cervicofacial region. *Med Clinic.* 2013;141(2):77-81.

15. 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.
16. Ribeiro J., Borba AM, Guimaraes J., Prevention and treatment of oral mucositis: the fundamental role of dentist: review, 2010, 26(1): 57-62
17. Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;10.
18. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(3):378-385.
19. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3949-3967.
20. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(9):481-487.
21. Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008;35(7):614-620.
22. Kin-Fong Cheng K, Ka Tsui Yuen J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2006;29(5):423-430.
23. Chaitanya NC, Shugufta K, Suvarna C, et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Zinc in Oral Mucositis during Cancer Chemo and/or Radiotherapy-An Evidence-Based Approach. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(2):184-191
24. Konuk Sener D, Aydin M, Cangur S, Guven E. The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Nurs.* 2019;45:95-101.
25. Lin YS, Lin LC, Lin SW, Chang CP. Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutr Cancer.* 2010;62(5):682-691.
26. Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult



cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(2):103-110.

27. Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Effects of various treatments for preventing oral mucositis in cancer patients: A network meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(12)
28. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(2):154-161.
29. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003;53:283–91.
30. Mohammadi F, Oshvandi K, Kamallan SR, et al. Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy. *Nurs Open.* 2022;9(3):1602-1611.
31. Oshvandi K, Vafaei SY, Kamallan SR, Khazaei S, Ranjbar H, Mohammadi F. Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):364.
32. Menêses AG, Normando AGC, Porto de Toledo I, Reis PED, Guerra ENS. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(2):117-125.
33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Pre-ferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6.
34. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(3):331-338.
35. Lanzós I, Herrera D, Santos S, et al. Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(7):1036-1042.
36. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol.* 1994;12(12):2630-2633.
37. Ertekin MV, Koç M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):167-174.

38. Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EG, Roodenburg JL. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2003 Apr 7;88(7):1012-6.
39. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*. 2005;25(4):540-554.
40. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant*. 1988;3(5):483-493.
41. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:441-448.
42. 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;127(8):1984-1990.
43. Raza A, Karimyan N, Watters A, Emperumal CP, Al-Eryani K, Enciso R. Efficacy of oral and topical antioxidants in the prevention and management of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analyses. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8689-8703
44. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, Speekenbrink ABJ, McMurray A, Lindemann E, Thomas M (1996) The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 74: 312–317
45. Samaranyake LP, Robertson AG, MacFarlane TW, et al. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol*. 1988;39(3):291-294.

### 13. ANEXOS:

**Tabla 1:** Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Numero de artículos	Fecha
Pubmed	((((((mucositis[MeSH Terms]) OR (stomatitis)) OR (oral mucositis)) AND (radiotherapy [MeSH Terms])) OR (therapeutic irradiation)) AND (((((((((((zinc[MeSH Terms]) ) OR (zinc products)) OR (topic zinc))) OR (chlorhexidine[MeSH Terms])) ) OR (chlorhexidine mouthwash)) OR (chlorhexidine gel)) OR (topic Chlorhexidine))	289	01.02.2023
Scopus	( ( ALL ( mucositis ) OR ALL ( stomatitis ) OR ALL ( oral AND mucositis ) AND ALL ( radiotherapy ) OR ALL ( therapeutic AND irradiation ) ) ) AND ( ( ALL ( zinc ) OR ALL ( zinc AND products ) OR ALL ( topic AND zinc ) AND ALL ( chlorhexidine ) OR ALL ( chlorhexidine AND mouthwash ) OR ALL ( chlorhexidine AND gel ) OR ALL ( topic AND chlorhexidine ) ) )	177	01.02.2023
Web of Science	(ALL=((((((mucositis) OR (stomatitis)) OR (oral mucositis)) AND (radiotherapy)) OR (therapeutic irradiation)))) AND ALL=((((((((((((zinc) ) OR (zinc products)) OR (topic zinc))) OR (chlorhexidine)) ) OR (chlorhexidine mouthwash)) OR (chlorhexidine gel)) OR (topic Chlorhexidine))) limit to oncology and dentistry	91	01.02.2023

## GUIA PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	6,7
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	23,24
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	25
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	27,28
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	28,29
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	28,29
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30,31
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	32
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	30,31
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	32
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	32
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	30-32

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	-
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	30-32
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	32
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	-
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	33-35
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	35
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	36,37
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	38,39
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	39-46
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	39-46
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	-
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	47-50
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	51
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	51
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	52
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-



## EFFICACY OF CHLORHEXIDINE VS. ZINC-BASED PRODUCTS IN HEAD AND NECK CANCER RADIOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS. SYSTEMATIC REVIEW

**Authors: Lorenzo Filanti <sup>1</sup>, Marta Maria Ros Villanueva <sup>2</sup>.**

*1 Student at the European University of Valencia. Faculty of Health Sciences.  
Department of Dentistry.*

*2 Lecturer at the Universidad Europea de Valencia. Faculty of Health Sciences.  
Department of Dentistry*

### **Correspondence**

Lorenzo Filanti

Avenida Primado Reig 181

46010, Valencia

Lorenzofilanti15@gmail.com



## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Head and neck cancer is a public health concern due to its high prevalence and impact on quality of life. Radiotherapy is a common therapeutic option, but it can cause a number of complications at the level of the stomatognathic apparatus among which the best known complication is oral mucositis, characterised by painful inflammation of the oral mucosa.

### **Materials and methods:**

A systematic review of articles published up to January 2023 in databases Medline-PubMed, Web of Science and Scopus was performed. Eight studies were selected that met the inclusion criteria, evaluating the use of Chlorhexidine and Zinc-based products for the treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer.

### **Results:**

Of the eight selected articles, five reported on treatment with Chlorhexidine, while three evaluated Zinc-based products. The studies included a total of 305 patients with head or neck tumours undergoing radiotherapy. The Chlorhexidine studies did not provide statistically significant data on benefits in the control of oral mucositis. On the other hand, studies with Zinc demonstrated better control of the degree of mucositis throughout treatment, showing better control of oral erythema and lower levels of pain compared to those treated with Chlorhexidine. However, no significant conclusions were drawn on the presence of ulcers due to lack of sufficient data.

### **Conclusion:**

In conclusion, Zinc-based products showed greater efficacy compared to Chlorhexidine in the treatment and control of the degree of oral mucositis, as well as the degree of erythema and lower pain intensity.

**Key words:** Mucositis ,Radiotherapy, Head and neck cancer, Chlorhexidine, Zinc

**Introduction:**

Head and neck cancer is a common neoplasm in humans, accounting for about 6% of all cancers (1,2).

Radiotherapy is a treatment option used for benign and malignant disease, either alone or in combination with other treatments such as chemotherapy and surgery. It is administered from outside the patient, and is based on the concept of fractionated total dose, with a radiation dose of 2 Gy per day for 5 days and 2 days off, for 5-7 weeks (3). Radiotherapy can cause oral complications, which are divided into two groups: early complications that occur during or after treatment (mucositis, dysgeusia, hyposialgia) and late complications that may appear months or years later (radiation caries, periodontal disease, osteoradionecrosis, trismus and craniofacial alterations). Oral mucositis is a painful, ulcerative inflammation of the oral mucosa, which may manifest with erythema, ulcers and pain (4).

There are several treatment alternatives to reduce oral mucositis, such as basic or intensive oral care, topical antimicrobial agents, anti-inflammatory agents, nutritional supplements, biostimulant agents and natural agents (5). Chlorhexidine is a topical antiseptic frequently used in the treatment of oral mucositis due to its antibacterial properties, but may cause a burning sensation, bitter taste and discolouration of the teeth (6-8). Zinc has recently been used due to its anti-inflammatory and antioxidant properties. Several interventions to prevent and treat oral mucositis have been investigated, but none have shown significant success in eliminating its sequelae (9, 10). Chlorhexidine is not recommended according to recent systematic reviews and clinical guidelines despite its wide clinical use (11-13). However, zinc-based products are showing positive effects in the prevention and treatment of oral mucositis, according to several reviews and meta-analyses (14-16). Therefore, a comparison between Chlorhexidine and Zinc-based products in terms of efficacy and influence on the degree of oral mucositis is proposed, using the WHO scale as the main objective. We seek to understand which product might be the product of choice in the treatment of mucositis and why, as there are no systematic reviews comparing these products in a unique way and with adequate follow-up (9, 10,14-16).

**Material and method:**

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) guideline statement (17).

The question format was set according to the PICO structured question:

**P:** patients with oral mucositis after radiotherapy for head and neck cancer.

**I:** Zinc-based products

**C:** Chlorhexidine

**O:** Efficacy. To be evaluated on the basis of:

O1: Degree of oral mucositis

O2: Degree of erythema

O3: Intensity of pain

O4: Occurrence of ulcers

**Eligibility criteria:**

Inclusion criteria were:

**Type of study:**

Randomised controlled clinical trials, quasi-experimental studies (uncontrolled or non-randomised clinical trials, cohort studies), studies on human individuals, number of participants  $\geq 5$  patients; publications in any language; published until January 2023.

**Patient type:**

Patient with head or neck tumour who has received radiotherapy and subsequently developed oral mucositis as a complication of oncological treatment and who was treated with Chlorhexidine or Zinc based products.

**Type of intervention:**

Treatment of oral mucositis caused by radiotherapy through the use of local or systemic acting products based on Chlorhexidine or Zinc.

Minimum follow-up of 28 days up to a maximum of 80 days in treatment with products based on Chlorhexidine or Zinc.

### **Type of outcome variables:**

Studies that will provide data related to the degree of mucositis in patients undergoing radiotherapy treated with Zinc-based or Chlorhexidine-based products as a general variable. As secondary variables, data related to the control of the occurrence of secondary symptoms, such as the degree of erythema, the intensity of pain and the presence of ulcers as a consequence of oral mucositis due to radiotherapy treated with Zinc-based or Chlorhexidine-based products, as specific variables.

### **Exclusion criteria were:**

Duplicate studies, single case studies, meta-analyses, systematic reviews.

Studies in patients exclusively treated with chemotherapy treatments who have developed oral mucositis.

Studies of patients who exclusively develop mucositis of the gastrointestinal tract.

In vitro studies where results are collected on the typology or quantity of bacteria, viruses or fungi found in situ of mucositis.

No restrictions were imposed on the year of publication.

### **Information sources and search strategy:**

An automated search of the three databases (PubMed, Scopus and Web of Science) was carried out using the following keywords: 'mucositis', 'stomatitis', 'oral mucositis', 'radiotherapy', 'therapeutic irradiation', 'zinc', 'zinc products', 'Topic zinc', 'chlorhexidine', 'chlorhexidine mouthwash', 'chlorhexidine gel', 'topic chlorhexidine'.

Keywords were combined with AND and OR boolean operators as well as controlled terms ("MeSH" for Pubmed) in an attempt to obtain the best and broadest search results. The search in Pubmed was as follows: (((((mucositis [MeSH Terms]) OR (stomatitis)) OR (oral mucositis)) AND (radiotherapy [MeSH Terms])) OR

(therapeutic irradiation)) AND (((((((((((zinc [MeSH Terms]))) OR (zinc products)) OR (topic zinc)))))) OR (chlorhexidine [MeSH Terms])))) ) OR (chlorhexidine mouthwash)) OR (chlorhexidine gel)) OR (topic Chlorhexidine))).

### **Article selection process:**

A three-stage process carried out by a reviewer (LF) was used to select the studies. Firstly, the articles were reviewed on the basis of the title and those that could not be clearly integrated into the paper were eliminated, in the second stage the abstracts of each of the previously selected articles were reviewed and finally all the full texts of each of the remaining articles were reviewed. From the articles found in the search, we selected the articles that had the necessary information to answer the objectives. All articles that included treatments for oral mucositis, caused by radiotherapy in patients with head and neck tumours, in treatment with Zinc-based or Chlorhexidine-based products were selected. Fig. 2. Assessment of methodological quality and risk of bias according to the Cochrane guidelines.

### **Data extraction:**

The following information was extracted from the studies and arranged in tables according to the product used in the treatment of oral mucositis: authors with year of publication, journal in which the various articles have been published, study design (Randomised Controlled Clinical Trials, Non-Randomised Controlled Clinical Trials), sample size in treatment with the products from the studies, sample size of participants in treatment with placebo from the studies, mean age of participants, type of product used (Zinc, Chlorhexidine), dose of ionising radiation (30-80 Gy), degree of oral mucositis according to the WHO scale (0-4), degree of erythema according to the degree of oral mucositis (mild, moderate, severe), intensity of pain according to the degree of mucositis (mild, moderate, severe), presence or absence of ulcer.

**Quality assessment:**

The risk of bias assessment was assessed by one reviewer (LF) in order to analyse the methodological quality of the included articles following the recommendations of Cochrane Risk of bias tool.

The parameters assessed were selection bias including random sequence generation and allocation concealment, conduct bias including blinding of participants and staff, detection bias including blinding of outcome assessment, attrition bias including missing data on the results obtained during study assessment, selective reporting bias including selective reporting of the results obtained and other sources of bias detected during the assessment of article results. Publications were considered "low risk of bias" when they met all criteria, "high risk of bias" when one or more criteria were not met and therefore the study was considered to have a possible bias that weakened the reliability of the results, and "uncertain bias" (either due to lack of information or uncertainty about the potential for bias).

**Data synthesis:**

In order to summarise and compare the outcome variables between the different studies, the means of the values of the main variables were grouped according to the study group (Chlorhexidine and Zinc) with supporting data relating to the placebo groups, with which the products selected by the studies were compared. For the calculation of descriptive statistics (mean degree of oral mucositis over the days of follow-up), these were weighted in order to obtain more representative results.

**Results:****Selection of studies. Flow chart:**

A total of 553 articles were obtained from the initial search process:

Medline - Pubmed (n= 295), SCOPUS (n=179) and the Web of Science (n=29).

We began to select the articles found by following a screening process, starting by eliminating any exact duplicates among the articles, thus eliminating 50 duplicate articles. Next, potential publications that could be used were selected by screening by title, resulting in a total of 45. As an additional step, 24 publications were obtained by screening by abstracts. Finally, all articles were analysed in depth, resulting in a

total of 8 articles selected by full article, which met the established inclusion criteria for inclusion in this systematic review. Fig. 1. Search flow diagram and title selection process during the systematic review.

### **Analysis of the characteristics of the studies reviewed:**

Of the 8 articles selected in the present review, 5 reported on the treatment of oral mucositis from radiotherapy with Chlorhexidine products while 3 with Zinc-based products. All articles are randomised clinical trials (8, 12, 18, 19-23). In the studies, the patient was the unit of randomisation. A total of 305 patients were evaluated, each of whom had a tumour in the head or neck area and who as treatment of their tumour form had received radiotherapeutic treatment. Of all the patients, 95 patients received Chlorhexine-based treatment for oral mucositis and 61 patients received treatment with zinc-based products. These data were compared with each other and with the data of patients from the same studies in placebo treatment, namely 93 for the placebo group in relation to the Chlorhexidine group and 56 for the placebo group in relation to the Zinc group. Each of the studies had a minimum follow-up of 28 days. All participants in the studies had a degree of mucositis between 0 and 4 on the WHO scale and underwent treatment with ionising radiation between 30 and 71 Gy. In each study, the degree of mucositis is evaluated during the follow-up of the study, assessing also the degree of erythema, the intensity of pain and the presence or absence of ulcers according to the degree of mucositis assigned according to the WHO scale. Table 1. Characteristics of reviewed studies

### **Assessment of methodological quality and risk of bias:**

The randomised clinical trials included in the following systematic review underwent a quality analysis process according to the Cochrane guideline. A high risk of bias was considered in 4 studies, 3 were considered at low risk of bias and 1 at medium risk of bias (Table 4). The risk of bias attrition (follow-up and exclusions) was the item with the highest risk of bias found (Table 4).

### **Summary of results:**

#### Results regarding the degree of oral mucositis:

Table 2 presents data from patients treated with Chlorhexidine in different studies (12, 18, 20-22) on the incidence and severity of oral mucositis, using the WHO oral mucositis clinical scale. However, the selected articles do not provide statistically relevant data to support the benefits of Chlorhexidine in reducing the degree of oral mucositis. Although some studies (12, 20-22) show a lower degree of oral mucositis in the first 20 days of treatment with Chlorhexidine compared to the placebo group, these results are not statistically significant. It is suggested that the initial beneficial effect of Chlorhexidine may be due to its antiseptic effect, but more statistical data are needed to confirm its long-term effectiveness.

On the other hand, data on the incidence and severity of oral mucositis in patients treated with zinc-based products compared to the placebo group are presented in table 3. Several studies (8, 19 , 23) show that Zinc treatment better controls the overall course of mucositis over the course of treatment compared to the placebo group. It is observed that the Zinc treatment group maintains a grade 1 mucositis until day 21, while the placebo group reaches an average oral mucositis grade 3 on day 14. In addition, a lower incidence of oral mucositis is reported at day 42 in the Zinc-treated patients compared to the placebo group. These findings support the effectiveness of Zinc-based products in controlling the degree of oral mucositis over longer periods. In summary, based on data from several studies, no significant advantage can be claimed for the use of Chlorhexidine to prevent and treat oral mucositis due to the lack of a solid statistical basis. However, Zinc-based products appear to be a good alternative for the initial treatment and long-term control of oral mucositis. Fig. 3. Graphical representation of the evolution of the mean oral mucositis grade in the first 35 days of follow-up in patients treated with Chlorhexidine and Zinc using the WHO scale and the first 35 days of follow-up studies.

#### Results regarding the degree of oral erythema:

According to the data analysed in the table, it is observed that patients treated with Zinc (8, 19, 23) show a moderate or lower degree of erythema, in contrast to patients treated with Chlorhexidine (12, 18, 20-22), who show data of advanced erythema. These results suggest greater control of oral erythema by Zinc-based products. However, it is important to note that the sample of people tested in the Zinc



group was significantly smaller than that of the Chlorhexidine group, indicating the need for further studies on Zinc.

#### Results regarding oral pain intensity:

In terms of pain intensity, higher values were found in patients treated with Chlorhexidine compared to those treated with Zinc. Overall, in both the Zinc (8, 19, 23) and Chlorhexidine (12, 18, 20-22) groups, pain levels tended to be lower than in the respective placebo groups with which they were compared. In the Zinc studies, pain remained controlled for approximately the first 25 days, whereas in the Chlorhexidine group of patients, moderate pain appeared in the first few days after application of the product, and even the need for analgesics was mentioned. No cases of advanced pain were found in the Zinc studies, but in one study with Chlorhexidine it was reported in the first three days.

#### Results regarding the presence or absence of ulcers:

Regarding the presence or absence of ulcers, this was analysed according to the degree of mucositis and only cases of severe ulcers larger than 1 cm, with or without pseudomembranes, requiring analgesics or forcing patients to consume liquid food were listed. The available data are limited, as reports of ulcers were only found in two studies for Chlorhexidine (19, 22) and one for Zinc (8), making it difficult to draw significantly relevant conclusions on this aspect.

#### **Discussion:**

The present systematic review, provides information based on scientific evidence on the results of the evolution of oral mucositis in patients with tumour in the head and neck region, in treatment with radiotherapy, which have been given products based on Zinc or Chlorhexidine for the control of symptoms secondary to treatment. As for Chlorhexidine, the authors report positive data on the control of oral mucositis, especially in the first days of evolution, they report on grades 1 and 2 of oral mucositis and indicate data in favour of Chlorhexidine, especially in the first weeks of treatment (9, 10, 12, 18, 20, 21). However, in the article by Foote L. et al. (22), although placebo seems to work better than Chlorhexidine during follow-up, it is reported that grade 1 and 2 mucositis occurred in 12 patients in the Chlorhexidine

treatment group, compared to 19 in the placebo group, offering similar data to studies such as Lanzós I. et al. (21). Studies (24-26) also showed positive effects in reducing the occurrence of mucositis, however according to recently published clinical practice guidelines taught in the literature (12, 27) Chlorhexidine is not recommended for the prevention or treatment of oral mucositis induced by radiotherapy. Still other authors also confirm the effectiveness of zinc-based products in controlling the degree of oral mucositis such as Chaitanya N. et al (8) who specify that grade 2 mucositis was lower in the zinc group on day 7 and on day 14. They also indicate that the severity of grade 3 mucositis was lower in the zinc group than in the control group on day 7, followed by similar results on days 14, 21 and 28. Authors such as Lin Y. et al., Watanabe T. et al. and Ertekin M. et al. (19, 23, 27) report similarly positive data. Lin Y. et al. (19) specify in fact that grade 2 mucositis and grade 3 mucositis of the whole group of patients with head and neck tumours analysed in the study appeared earlier in the placebo group than in the experimental group that received Pro-Z. Furthermore, in the publication (27), treatment with Polaprezinc reduced the risk of oral mucositis by 56.7% (grade 2) and 90.6% (grade 3), showing numerous statistics in favour of the use of this product to limit the sequelae of oral mucositis. Finally, Ertekin M. (23) also reports that mucositis developed in 13 of the 15 patients in the zinc sulphate group. Comparing the two products (Chlorhexidine and Zinc) with the respective placebos of the studies, it appears that relatively similar data have been obtained in the control of the degree of oral mucositis in the first 20 days, however it seems that patients treated with Zinc maintain control of oral mucositis for a longer period of time thus reducing possible complications. Regarding erythema, the only data are extrapolated according to the degree of mucositis assigned on the WHO scale, although Chaitanya N. et al. conclude that erythema improved when using Zinc-based products in 20 patients. Also studies such as Watanabe T. et al (27) confirm positive data on the use of Zinc-based products, reporting that erythema grade 2 or higher was found in only 40% of patients treated with Polaprezinc. As for Chlorhexidine in the publication by Spijkervet F. (12) and Symonds R. (28) report a reduction in erythema in the area of interest using Chlorhexidine. With regard to pain, many authors (8-10, 19, 23, 27, 29) affirm the superiority of Zinc-based products in pain control compared to Chlorhexidine. One of the statistically relevant data is provided by Watanabe T. et al (27), who

report that the percentage of patients treated with Zinc who reported pain was 87.5%, while in the placebo group it was 100%. On the other hand, no study on Chlorhexidine has provided relevant data on an improvement in pain compared to the placebo groups studied. Finally, on ulcers, a superiority in the appearance of ulcers has been seen in Chlorhexidine-based products compared to Zinc-based products according to the average degree of mucositis found in the results of the studies in this systematic review (8, 12, 18-23), but specifically studied only by Chaitanya (8), indicating data in favour of the use of Zinc but which cannot be considered relevant.

### **Conclusions:**

#### Overall conclusion:

Isummary, Zinc-based treatments proved to be more effective than Chlorhexidine in the prevention and treatment of complications associated with oral mucositis due to radiotherapy. Zinc products offer greater control of the degree of oral mucositis.

#### Specific conclusions:

Zinc was more effective than Chlorhexidine in controlling erythema.

Zinc reduced pain intensity compared to Chlorhexidine.

Insufficient data were obtained to conclusively determine the presence or absence of severe ulcers due to oral mucositis in patients treated with Chlorhexidine or Zinc.

### **Bibliography:**

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. Int J Clin Exp Pathol.2015;8(9):11884-11894
2. Bagàn J. Medicina y Patología bucal, Medicina oral D.L. 2021;146-148.
3. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol. 2019;46(3):233-245.
4. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Gómez-Font R. Efectos secundarios bucales de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer en la región cervicofacial [Oral secondary effects of radiotherapy and chemotherapy in cancer of the cervicofacial region]. Med Clin (Barc). 2013;141(2):77-81.
5. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced

by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(3):378-385.

6. Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2008;35(7):614-620.

7. Kin-Fong Cheng K, Ka Tsui Yuen J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs*. 2006;29(5):423-430.

8. Chaitanya NC, Shugufta K, Suvarna C, et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Zinc in Oral Mucositis during Cancer Chemo and/or Radiotherapy-An Evidence-Based Approach. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2019;65(2):184-191

9. Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(2):103-110.

10. Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Effects of various treatments for preventing oral mucositis in cancer patients: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(12)

11. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949-3967.

12. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(2):154-161.

13. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003;53:283–91.

14. Mohammadi F, Oshvandi K, Kamallan SR, et al. Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy. *Nurs Open*. 2022;9(3):1602-1611.

15. Oshvandi K, Vafaei SY, Kamallan SR, Khazaei S, Ranjbar H, Mohammadi F. Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):364.
16. Menêses AG, Normando AGC, Porto de Toledo I, Reis PED, Guerra ENS. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(2):117-125.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Pre-ferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6.
18. Konuk Sener D, Aydin M, Cangur S, Guven E. The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Nurs*. 2019;45:95-101.
19. Lin YS, Lin LC, Lin SW, Chang CP. Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutr Cancer*. 2010;62(5):682-691.
20. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69(3):331-338.
21. Lanzós I, Herrera D, Santos S, et al. Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(7):e1036-e1042.
22. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2630-2633.
23. Ertekin MV, Koç M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):167-174.
24. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*. 2005;25(4):540-554.
25. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant*. 1988;3(5):483-493.

26. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:441–8.
27. 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;127(8):1984-1990.
28. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, Speekenbrink ABJ, McMurray A, Lindemann E, Thomas M. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer*. 1996;74: 312–317
29. Raza A, Karimyan N, Watters A, Emperumal CP, Al-Eryani K, Enciso R. Efficacy of oral and topical antioxidants in the prevention and management of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analyses. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8689-8703

**Table 1.** Characteristics of reviewed studies

Author. Year	Publication	Type of study	Sample with treatment	Sample with placebo	Median age	Type of treatment	Ionising radiation dose	Follow-up
Ferretti A. 1990 (20)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	Randomized Clinical Trial	16	14	58.9	Chlorhexidine digluconate 0.12%.	60-70 Gy	28 days
Spijkervet F. 1989 (12)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	Randomized Clinical Trial	15	15	61.9	chlorhexidine spray/rinse programme 0.1%.	50- 68 Gy	35 days
Lanzós I. 2011 (21)	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	Randomized Clinical Trial	14	12	49.4	Chlorhexidine rinses 0.12%.	50-80 Gy	28 days
Foote L. 1994 (22)	Journal of Clinical Oncology	Randomized Clinical Trial	25	27	64.5	Chlorhexidine rinses 15 ml.	30-45 Gy	80 days
Konuk D. 2019 (18)	Journal of Pediatric Nursing	Randomized Clinical Trial	25	25	7.8	Chlorhexidine Gluconate rinses 0.12%.	50 Gy	35 days

Chaitanya N. 2020 (8)	Journal of Nutritional Science and Vitaminology	Randomized Clinical Trial	25	25	54	Topical zinc oxide 5%.	60-70 Gy	35 days
Ertekin M. 2004 (23)	International Journal of radiation oncology biology physics	Randomized Clinical Trial	15	12	53	Zinc Sulphate in 50 mg capsules	64 Gy	42 days
Lin Y. 2010 (19)	Nutrition and cancer-an Internacional Journal	Randomized Clinical Trial	21	19	51	Pro-zinc	60-70 Gy	56 days

**Table 2.** Data on incidence and severity of oral mucositis in patients treated with Chlorhexidine according to degree, erythema, pain and ulcers.

<i>Author . Year</i>	<i>Follo w-up</i>	<i>Grad e muco sitis patie nts under going CHX treat ment</i>	<i>Grad e muco sitis place bo patie nts</i>	<i>% N° of patie nts with muco sitis on CHX treat ment</i>	<i>% N° of patie nts with muco sitis on place bo treat ment</i>	<i>Degr ee of eryth ema in patie nts on CHX treat ment</i>	<i>Degr ee of eryth ema in patie nts on place bo treat ment</i>	<i>Pain in patie nts on CHX treat ment</i>	<i>Pain patie nts on place bo treat ment</i>	<i>Prese nce/ abse nce of ulcers in patie nts on CHX treat ment</i>	<i>Prese nce/ abse nce of ulcers patie nts on place bo treat ment</i>
<b>Ferretti A. 1990 (20)</b>											
	Day 0	0,8	0,6	35%	25%	Slight erythe ma	Slight erythe ma	Slight pain	Slight pain	Absent	Absent
	Day 7	1	1,5	50%	70%	Slight erythe ma	Moderate erythe ma	Slight pain	Moderate pain	Absent	Absent

	Day 14	1,7	1,9	65%	62%	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 21	1,5	1,6	65%	80%	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 28	1,9	1,7	65%	70%	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
<b>Spijkervet F. 1989 (12)</b>											
	Day 0	0,08	0,12	-	-	No erythema	No erythema	No pain	No pain	Absent	Absent
	Day 7	0,12	0,16	-	-	No erythema	No erythema	No pain	No pain	Absent	Absent
	Day 14	0,8	0,9	-	-	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	Slight pain	Absent	Absent
	Day 21	1,7	2	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Present	Present
	Day 28	1,6	2	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 35	2,3	2,3	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
<b>Lanzós I. 2011 (21)</b>											
	Day 0	1	1,5	85%	90%	Slight erythema	Moderate erythema	Slight pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 7	1	1,5	85%	90%	Slight erythema	Moderate erythema	Slight pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 14	1	1,5	85%	90%	Slight erythema	Moderate erythema	Slight pain	Moderate pain	Absent	Absent



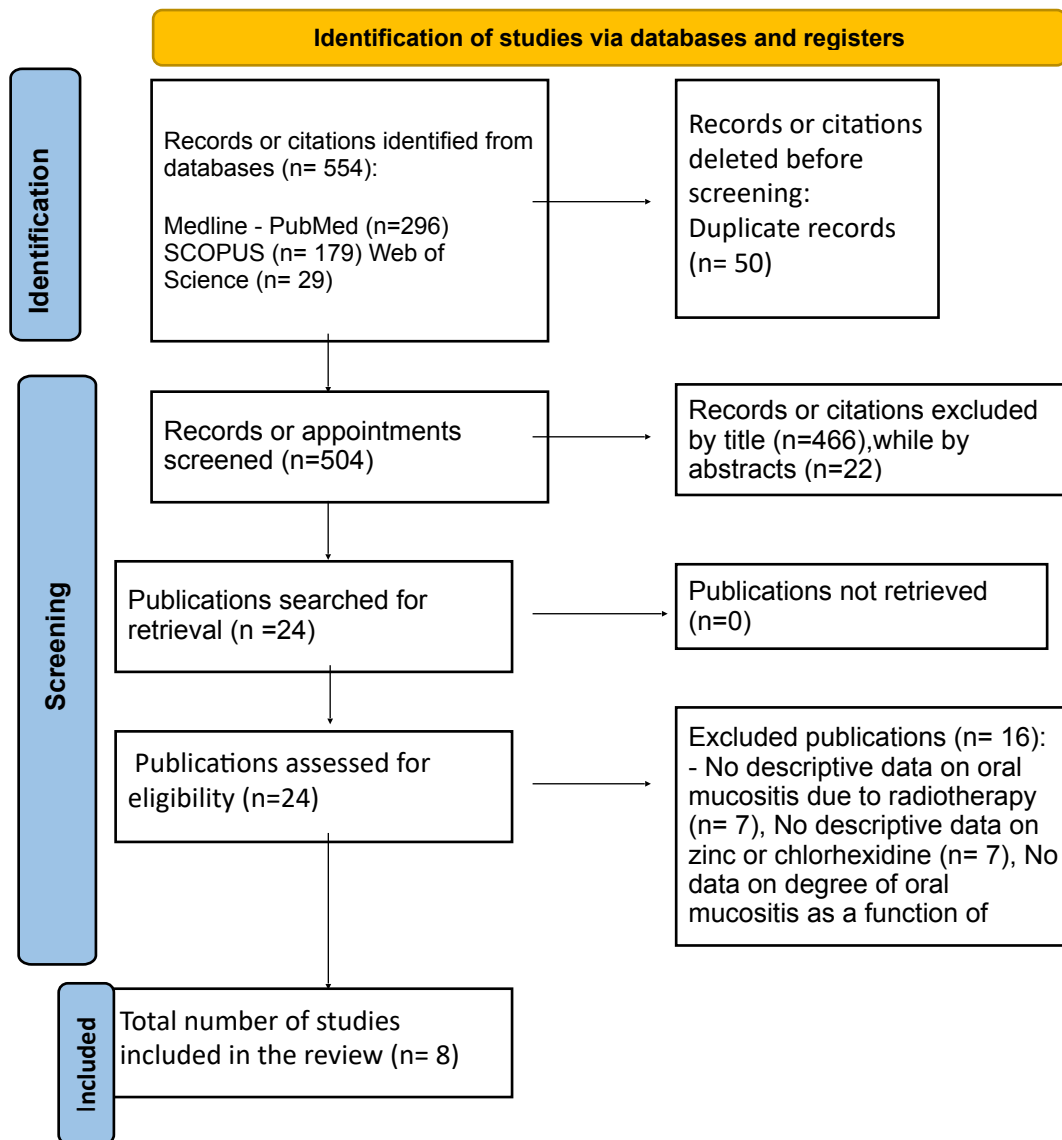
	Day 21	1	2	83%	70%	Slight erythema	Moderate erythema	Slight pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 28	1	2	83%	70%	Slight erythema	Moderate erythema	Slight pain	Moderate pain	Absent	Absent
<b>Foote L. 1994 (22)</b>											
	Day 0	0,2	0,4	-	-	No erythema	No erythema	No pain	No pain	Absent	Absent
	Day 20	2	2.2	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 40	2.8	2.5	-	-	Advanced erythema	Advanced erythema	Advanced pain	Advanced pain	Present	Present
	Day 60	2.3	1.8	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 80	1.9	1.6	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
<b>Konuk D. 2019 (18)</b>											
	Day 1	2	2	100%	100%	Moderate erythema	Moderate erythema	Advanced pain	Advanced pain	Absent	Absent
	Day 3	2	2	100%	100%	Moderate erythema	Moderate erythema	Advanced pain	Advanced pain	Absent	Absent
	Day 6	1	1	80%	100%	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	Slight pain	Absent	Absent
	Day 9	1	1	56%	68%	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	Slight pain	Absent	Absent
	Day 12	1	0,5	32%	52%	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	Slight pain	Absent	Absent
	Day 15	1	0,5	20%	20%	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	Slight pain	Absent	Absent

	Day 18	1	0	8%	8%	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	No pain	Absent	Absent
	Day 21	1	0	4%	4%	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	No pain	Absent	Absent

**Table 3.** Data on incidence and severity of oral mucositis in patients treated with Zinc according to degree, erythema, pain and ulcers.

<i>Author. Year</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Median Grade mucositis patients on Zinc treatment</i>	<i>Median grade mucositis patients with placebo</i>	<i>% N° of patients with mucositis treated with Zinc</i>	<i>% N° of patients with mucositis on placebo treatment</i>	<i>Degree of erythema in patients on Zinc treatment</i>	<i>Degree of erythema in patients on placebo treatment</i>	<i>Pain in patients treated with Zinc</i>	<i>Pain patients on placebo treatment</i>	<i>Presence/absence of ulcers in patients treated with zinc.</i>	<i>Presence/absence of ulcers patients on placebo treatment</i>
<b>Chaitanya N. 2020 (8)</b>											
	Day 0	0,08	0,04	0,3%	0,2%	No erythema	No erythema	No pain	No pain	Absent	Absent
	Day 7	0,32	0,64	32%	52%	No erythema	Slight erythema	No pain	Slight pain	Absent	Present
	Day 14	0,8	1,16	68%	84%	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	Slight pain	Present	Present
	Day 21	1,4	1,64	92%	88%	Slight erythema	Moderate erythema	Slight pain	Moderate pain	Present	Present

	Day 28	1,12	1,68	100%	88%	Slight erythema	Moderate erythema	Slight pain	Moderate pain	Present	Present
	Day 35	1,76	1,68	100%	88%	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Present	Present
<b>Ertekin M. 2004 (23)</b>											
	Day 14	-	3	-	100%	-	Advanced erythema	-	Advanced pain	-	Present
	Day 21	1	-	87.5%	-	Slight erythema	-	Slight pain	-	Absent	-
	Day 42	-	-	6,7%	83%	-	-	-	-	-	-
<b>Lin Y. 2010 (19)</b>											
	Day 14	0,1	0,3	-	-	No erythema	No erythema	No pain	No pain	Absent	Absent
	Day 21	0,1	0,3	-	-	No erythema	No erythema	No pain	No pain	Absent	Absent
	Day 28	0,5	1	-	-	Slight erythema	Slight erythema	Slight pain	Slight pain	Absent	Absent
	Day 35	1,5	2	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 42	1,5	2	-	-	Moderate erythema	Moderate erythema	Moderate pain	Moderate pain	Absent	Absent
	Day 49	2	3	-	-	Moderate erythema	Advanced erythema	Moderate pain	Advanced pain	Absent	Present
	Day 56	2,3	3	-	-	Moderate erythema	Advanced erythema	Moderate pain	Advanced pain	Absent	Present

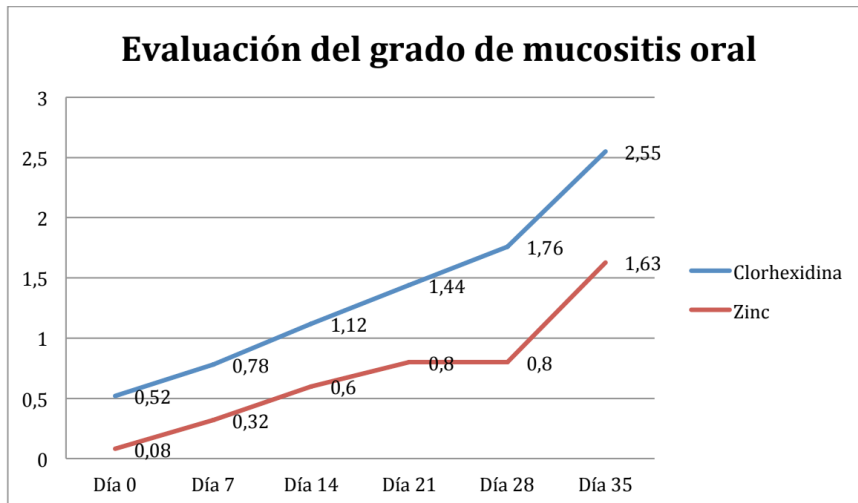


**Fig. 1.** Search flow diagram and title selection process during the systematic review.

	Generate randomised sequence (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding outcome assessment (detection bias)	Follow-up and exclusions (attrition bias)	Selective description (reporting bias)	Other biases
Ferretti A. 1990 (20)	+	+	+	+	+	-
Spijkervet F. 1989 (12)	+	+	+	-	+	-
Lanzós I. 2011 (21)	+	+	+	+	+	-
Foote L. 1994 (22)	+	+	+	-	+	-
Konuk D. 2019 (18)	+	?	-	+	+	-
Chaitanya N. 2020 (8)	+	+	?	-	+	-
Ertekin M. 2004 (23)	+	+	?	+	+	-
Lin Y. 2010 (19)	+	+	+	+	+	-

= Low bias   = Question   = High bias

**Fig. 2.** Assessment of methodological quality and risk of bias according to the Cochrane guidelines.



**Fig. 3.** Graphical representation of the evolution of the mean oral mucositis grade in the first 35 days of follow-up in patients treated with Chlorhexidine and Zinc using the WHO scale and the first 35 days of follow-up studies.



**EFICACIA DE LA CLORHEXIDINA VS PRODUCTOS A BASE DE ZINC EN LA  
MUCOSITIS ORAL INDUCIDA POR RADIOTERAPIA DE CÁNCER DE CABEZA Y  
CUELLO. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Autores: Lorenzo Filanti <sup>1</sup>, Marta Maria Ros Villanueva <sup>2</sup>.**

*<sup>1</sup> Estudiante de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología*

*<sup>2</sup> Profesora de la Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología*

**Correspondencia**

Lorenzo Filanti

Avenida Primado Reig 181

46010, Valencia

lorenzofilanti15@gmail.com

**RESUMEN:**

**Introducción:**



El cáncer de cabeza y cuello es una preocupación de salud pública debido a su alta prevalencia y su impacto en la calidad de vida. La radioterapia es una opción terapéutica común, pero puede causar una serie de complicaciones a nivel del aparato estomatognático entre las cuales la complicación más conocida es la mucositis oral, caracterizada por inflamación dolorosa de la mucosa oral.

**Materiales y métodos:**

Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados hasta enero de 2023 en bases de datos: Medline-PubMed, Web of Science y Scopus. Se seleccionaron ocho estudios que cumplieran los criterios de inclusión, evaluando el uso de productos a base de Clorhexidina y Zinc para el tratamiento de la mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

**Resultados:**

De los ocho artículos seleccionados, cinco informaron sobre el tratamiento con Clorhexidina, mientras que tres evaluaron productos a base de Zinc. Los estudios incluyeron un total de 305 pacientes con tumores en la cabeza o cuello sometidos a radioterapia. Los estudios con Clorhexidina no proporcionaron datos estadísticamente significativos sobre los beneficios en el control de la mucositis oral. Por otro lado, los estudios con Zinc demostraron un mejor control del grado de mucositis a lo largo del tratamiento, mostrando un mayor control del eritema oral y niveles más bajos de dolor en comparación con los tratados con Clorhexidina. Sin embargo, no se obtuvieron conclusiones significativas sobre la presencia de úlceras debido a la falta de datos suficientes.

**Conclusión:**

En conclusión, los productos a base de Zinc mostraron una mayor eficacia en comparación con la Clorhexidina en el tratamiento y control del grado de mucositis oral, así como del grado de eritema y una menor intensidad de dolor.

**Palabras Claves:** Mucositis ,Radiotherapy, Head and neck cancer, Chlorhexidine, Zinc

## Introducción:

El cáncer de cabeza y cuello es una neoplasia común en los seres humanos, representando alrededor del 6% de todos los cánceres (1,2).

La radioterapia es una opción de tratamiento utilizada para enfermedades benignas y malignas, ya sea sola o combinada con otros tratamientos como quimioterapia y cirugía. Se administra desde el exterior del paciente, y se basa en el concepto de dosis total fraccionada, con una dosis de radiación de 2 Gy al día durante 5 días y 2 días de descanso, durante 5-7 semanas (3). La radioterapia puede causar complicaciones orales, que se dividen en dos grupos: complicaciones tempranas que ocurren durante o después del tratamiento (mucositis, disgeusia, hiposialia) y complicaciones tardías que pueden aparecer meses o años después (caries por radiación, enfermedades periodontales, osteorradionecrosis, trismus y alteraciones craneofaciales). La mucositis oral es una inflamación dolorosa y ulcerada de la mucosa oral, que puede manifestarse con eritema, úlceras y dolor (4). Existen diversas alternativas de tratamiento para reducir la mucositis oral, como el cuidado bucal básico o intensivo, agentes antimicrobianos tópicos, agentes antiinflamatorios, suplementos nutricionales, agentes bioestimulantes y agentes naturales (5). La clorhexidina es un antiséptico tópico utilizado frecuentemente en el tratamiento de la mucositis oral debido a sus propiedades antibacterianas, pero puede causar sensación de ardor, sabor amargo y decoloración de los dientes (6-8).

El zinc ha sido utilizado recientemente debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Varias intervenciones para prevenir y tratar la mucositis oral han sido investigadas, pero ninguna ha demostrado un éxito significativo en eliminar sus secuelas (9, 10). La Clorhexidina no se recomienda según unas revisiones sistemáticas y guías clínicas recientes a pesar de su amplio uso clínico (11-13). Sin embargo, los productos a base de zinc están mostrando efectos positivos en la prevención y tratamiento de la mucositis oral, según diversas revisiones y metaanálisis (14-16). Por lo tanto, se plantea la comparación entre la Clorhexidina y los productos a base de Zinc en términos de eficacia e influencia en el grado de mucositis oral, utilizando la escala WHO como objetivo principal. Se busca comprender qué producto podría ser la elección en el tratamiento de la mucositis y

por qué, ya que no existen revisiones sistemáticas que comparen estos productos de manera única y con un seguimiento adecuado (9, 10,14-16)

**Material y metodo:**

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (17).

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

**P:** pacientes con mucositis oral tras radioterapia por cáncer de cabeza y cuello

**I:** productos a base de Zinc

**C:** Clorhexidina

**O:** Eficacia. Se evaluará en base a:

O1: Grado de mucositis oral

O2: Grado de eritema

O3: Intensidad de dolor

O4: Aparición de úlceras

**Criterios de elegibilidad:**

Los criterios de inclusión fueron:

**Tipo de estudio:**

Ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios cuasiexperimentales (ensayos clínicos no controlados o no aleatorizado, estudios de cohortes), estudios sobre individuos humanos, número de participantes  $\geq 5$  pacientes; publicaciones en cualquier idioma; publicados hasta Enero de 2023.

**Tipo de paciente:**

Paciente con tumor de cabeza o cuello que ha recibido radioterapia y que posteriormente ha desarrollado mucositis oral como complicación del tratamiento oncológico y que fue tratado con productos a base de Clorhexidina o Zinc.

### **Tipo de intervención:**

Tratamiento de la mucositis oral causada por radioterapia a través del uso de productos de actuación local o sistémica, basados en Clorhexidina o Zinc.

Seguimiento mínimo de 28 días hasta un máximo de 80 días en tratamiento con productos a base de Clorhexidina o Zinc.

### **Tipo de variables de resultados:**

Estudios que proporcionarán datos relacionados con el grado mucositis en pacientes sometidos a radioterapia tratados con productos a base de Zinc o a base de Clorhexidina como variable general.

Como variables secundarias, los datos relacionados con el control de la aparición de los síntomas secundarios, como el grado de eritema, la intensidad de dolor y la presencia de úlceras como consecuencia de la mucositis oral por radioterapia tratados con productos a base de Zinc o a base de Clorhexidina, como variables específicas

### **Los criterios de exclusión fueron:**

- Estudios duplicados, a propósito de un caso, metaanálisis, revisiones sistemáticas. Estudios en paciente exclusivamente tratados con tratamientos de quimioterapia que han desarrollado mucositis oral. Estudios de pacientes que desarrollan exclusivamente mucositis del tracto gastrointestinal. Estudios in vitro donde se recogen resultados sobre la tipología o cantidad de bacterias, virus o hongos encontrados in situ de la mucositis. No se impusieron restricciones según el año de publicación.

### **Fuentes de información y estrategia de la búsqueda:**

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “mucositis”, “stomatitis”, “oral mucositis”, “radiotherapy”, “therapeutic irradiation”, “zinc”, “zinc products”, “Topic zinc”, “clhorhexidine”, “clhorhexidine mouthwash”, “clhorhexidine gel”, “topic clhorhexidine”.

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de

obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: ((((((mucositis [MeSH Terms]) OR (stomatitis)) OR (oral mucositis)) AND (radiotherapy[MeSH Terms])) OR (therapeutic irradiation)) AND (((((((((((zinc[MeSH Terms]) ) OR (zinc products)) OR (topic zinc))) OR (chlorhexidine[MeSH Terms])) ) OR (chlorhexidine mouthwash)) OR (chlorhexidine gel)) OR (topic Chlorhexidine)).

### **Proceso de selección de los artículos:**

Para la selección de los estudios se utilizó un proceso realizado en tres etapas y llevada a cabo por un revisor (LF). En primer lugar, se revisaron los artículos en función del título y se eliminaron los que con claridad no se podrían integrar en el trabajo, en la segunda fase se han revisados los resúmenes de cada uno de los artículos precedentemente seleccionados y por último se revisaron todos los textos completos de cada uno de los artículos restantes. Se seleccionaron todos los artículos que incluían tratamientos para la mucositis oral, causada por la radioterapia en pacientes con tumor de cabeza y cuello, en tratamiento con productos o a base de Zinc o a base de Clorhexidina.

### **Extracción de datos:**

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el producto utilizado en el tratamiento de la mucositis oral: autores con año de publicación, revista en la cual se han publicados los varios artículos, el diseño del estudio (Ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos no controlados aleatorizado), tamaño de la muestra en tratamiento con los productos de los estudios, tamaño de la muestra de los participantes en tratamiento con placebo de los estudios, la edad media de los participantes, tipo de producto usado (Zinc, Clorhexidina), dosis de radiaciones ionizantes (30-80 Gy), el grado de mucositis oral según la escala WHO (0-4), el grado del eritema en función del grado de mucositis oral (leve, moderado, grave), la intensidad de dolor en función del grado de mucositis (leve, moderado, grave), la presencia o ausencia de úlcera.

Tabla 1: Características de los estudios revisados

### **Valoración de la calidad:**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LF) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos siguiendo las recomendaciones de Cochrane Risk of bias tool. Fig. 2. Evaluación de la calidad metodologica y riesco de sesgo según la guía Cochrane

Los parámetros evaluados fueron el sesgo de la selección que incluye la generación de la secuencia aleatoria y el ocultamiento de la asignación, el sesgo de realización que incluye el cegamiento de los participantes y del personal, el sesgo de detección que incluye el cegamiento de la evaluación de los resultados, el sesgo de atrición que incluye la falta de datos sobre los resultados obtenidos durante la evaluación de los estudios, el sesgo de informes selectivos que incluye un reporte selectivo de los resultados obtenidos y otras fuentes de sesgo detectadas durante la evaluación de los resultados de los artículos. Las publicaciones fueron consideraras de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y “sesgo incierto”

### **Síntesis de datos:**

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables, principales fueron agrupadas según el grupo de estudio (Clorhexidina y Zinc) poniendo como datos de apoyo, los relativos a los grupos placebos, con el que estaban comparados los productos seleccionados por los estudios. Para el cálculo de la estadística descriptiva (medias de grado de mucositis oral a lo largo de los días de seguimiento) se realizó una ponderación de los mismos con el fin de obtener unos resultados más representativos.

### **Resultados:**

#### **Selección de estudios. Flow chart:**

Se obtuvieron un total de 553 artículos del proceso de la búsqueda inicial:  
Medline - Pubmed (n= 295), SCOPUS (n=179) y la Web of Science (n=29).

Se empezaron a seleccionar los artículos encontrados siguiendo un proceso de cribado, empezando por eliminar cualquier duplicado exacto entre los artículos, eliminando así 50 artículos duplicados. A continuación se seleccionaron las posibles publicaciones que podrían utilizarse mediante el cribado por título, lo que dio como resultado un total de 45.

Como paso adicional, se obtuvieron 24 publicaciones mediante el cribado por resúmenes. Por último, todos los artículos fueron analizados por artículo completo resultando un total de 8 artículos seleccionados, que cumplían los criterios de inclusión establecidos para incluirlos en esta revisión sistemática. Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

### **Análisis de las características de los estudios revisados:**

De los 8 artículos seleccionados en la presente revisión, 5 informaron sobre el tratamiento de la mucositis oral por la radioterapia con productos de Clorhexidina mientras que 3 con productos a base de Zinc. Todos los artículos son ensayos clínicos aleatorizados (8, 12, 18, 19-23). En los estudios, el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se evaluaron en total de 305 pacientes, cada uno de los cuales tenía un tumor en la zona de la cabeza o cuello y que como tratamiento de su forma tumoral ha recibido tratamiento radioterapéutico. De todos los pacientes 95 pacientes recibieron un tratamiento a base de Clorhexina por la mucositis oral y 61 un tratamiento con productos a base de Zinc. Estos datos fueron comparados entre ellos y con los datos de los pacientes de los mismos estudios en tratamiento con placebo. Cada uno de los estudios tiene un seguimiento mínimo de 28 días. Todos los participantes en los estudios presentaron un grado de mucositis entre 0 y 4 en la escala WHO y se sometieron a un tratamiento con radiaciones ionizantes entre 30 y 71 Gy. En cada estudio se evalúa el grado de mucositis durante el seguimiento del estudio, evaluando además el grado de eritema, la intensidad de dolor y la presencia o ausencia de úlceras en función del grado de mucositis asignado según la escala WHO.

### **Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo:**

En los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la siguiente revisión sistemática fueron sometidos a un proceso de análisis de la calidad según la guía Cochrane. Un alto riesgo de sesgo fue considerado en 4 estudios, 3 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo y 1 de medio riesgo de sesgo (Tabla 4). El riesgo de sesgo de deserción (seguimiento y exclusiones) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo encontrado (Tabla 4).

### **Síntesis de resultados:**

#### Resultados relativos al grado de mucositis oral:

La tabla 2 presenta los datos de pacientes tratados con Clorhexidina en diferentes estudios (12, 18, 20-22) sobre la incidencia y gravedad de la mucositis oral, utilizando la escala clínica de la mucositis oral de la WHO. Sin embargo, los artículos seleccionados no aportan datos estadísticamente relevantes que respalden los beneficios de la Clorhexidina en la reducción del grado de mucositis oral. Aunque algunos estudios (12, 20-22) muestran un menor grado de mucositis oral en los primeros 20 días de tratamiento con Clorhexidina en comparación con el grupo placebo, estos resultados no son estadísticamente significativos.

Por otro lado, en la tabla 3 se presentan los datos sobre la incidencia y severidad de la mucositis oral en pacientes tratados con productos a base de Zinc en comparación con el grupo placebo. Varios estudios (8, 19, 23) muestran que el tratamiento con Zinc controla mejor el curso general de la mucositis a lo largo del tratamiento en comparación con el grupo placebo. Se observa que el grupo de tratamiento con Zinc mantiene un grado 1 de mucositis hasta el día 21, mientras que el grupo placebo alcanza un grado medio de mucositis oral de grado 3 en el día 14. Además, se informa de una menor incidencia de mucositis oral en el día 42 en los pacientes tratados con Zinc en comparación con el grupo placebo. Estos hallazgos respaldan la efectividad de los productos a base de Zinc para controlar el grado de mucositis oral durante períodos más largos.

En resumen, según los datos de varios estudios, no se puede afirmar una ventaja significativa en el uso de Clorhexidina para prevenir y tratar la mucositis oral debido a la falta de base estadística sólida. Sin embargo, los productos a base de Zinc parecen ser una buena alternativa para el tratamiento inicial y el control a largo plazo de la mucositis oral. Fig. 3 Representación gráfica de la evolución de la media del grado de mucositis oral en los primeros 35 días de seguimiento en pacientes en



tratamiento con Clorhexidina y Zinc utilizando la escala WHO y los primeros 35 días de seguimiento de los estudios.

#### Resultados relativos al grado de eritema oral:

Según los datos analizados en la tabla, se observa que los pacientes tratados con Zinc (8, 19, 23) presentan un grado de eritema moderado o inferior, en contraste con los pacientes tratados con Clorhexidina (12, 18, 20-22), quienes muestran datos de eritema avanzado. Estos resultados sugieren un mayor control del eritema oral por parte de los productos a base de Zinc. Sin embargo, es importante destacar que la muestra de personas analizadas en el grupo Zinc fue significativamente menor que la del grupo de Clorhexidina, lo que indica la necesidad de realizar estudios adicionales sobre el Zinc.

#### Resultados relativos a la intensidad de dolor oral:

En cuanto a la intensidad del dolor, se encontraron valores más elevados en los pacientes tratados con Clorhexidina en comparación con los tratados con Zinc. En general, tanto en el grupo de Zinc (8, 19, 23) como en el de Clorhexidina (12, 18, 20-22), los niveles de dolor tendieron a ser más bajos que en los respectivos grupos de placebo con los que se compararon. En los estudios con Zinc, el dolor se mantuvo controlado durante aproximadamente los primeros 25 días, mientras que en el grupo de pacientes tratados con Clorhexidina, el dolor moderado apareció en los primeros días después de la aplicación del producto, e incluso se mencionó la necesidad de utilizar analgésicos. No se encontraron casos de dolor avanzado en los estudios con Zinc, pero en un estudio con Clorhexidina se informó sobre su presencia en los primeros tres días.

#### Resultados relativos a la presencia o ausencia de úlceras:

En cuanto a la presencia o ausencia de úlceras, los datos disponibles son limitados, ya que solo se encontraron informes de úlceras en dos estudios para la Clorhexidina (19, 22) y en uno para el Zinc (8), lo que dificulta obtener conclusiones significativamente relevantes sobre este aspecto.

## Discusión:

La presente revisión sistemática, proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de la evolución de la mucositis oral en pacientes con tumor en la región de la cabeza y del cuello, en tratamiento con radioterapia, los cuales se han dado productos a base de Zinc o Clorhexidina para el control de los síntomas secundarios al tratamiento. En cuanto a la Clorhexidina los autores reportan datos positivos en el control de la mucositis oral, sobre todo en los primeros días de evolución, informan sobre los grados 1 y 2 de mucositis oral y indican datos a favor de la Clorhexidina, sobre todo en las primeras semanas de tratamiento (9, 10, 12, 18, 20, 21). Sin embargo en el artículo de Foote L. et al. (22), aunque parece que el placebo funcione mejor que la Clorhexidina durante el seguimiento, se informa que se produjeron mucositis de grados 1 y 2 en 12 pacientes del grupo de tratamiento con Clorhexidina, frente a 19 del grupo placebo ofreciendo datos similares a estudios como lo de Lanzós I. et al. (21). También los estudios (24-26) mostraron efectos positivos en la reducción de la aparición de mucositis, sin embargo según las guías de práctica clínica recientemente publicadas enseñadas en la publicación (12, 27) no se recomienda la Clorhexidina para la prevención o el tratamiento de la mucositis oral inducida por radioterapia. Todavía otros autores confirman también la efectividad de los productos a base de Zinc, en el control del grado de mucositis oral como Chaitanya N. et al. (8) que especifican que la mucositis de grado 2 era menor en el grupo de Zinc en el día 7 y en el día 14. También indican que la gravedad de la mucositis de grado 3 fue menor en el grupo de zinc que en el grupo de control en el día 7, seguida de resultados similares en los días 14, 21 y 28. Autores como Lin Y. et al., Watanabe T. et al. y Ertekin M. et al. (19, 23, 27) comunican datos igualmente positivos. Lin Y. et al. (19) especifican de hecho que la mucositis de grado 2 y la mucositis de grado 3 de todo el grupo de pacientes con tumores de cabeza y cuello, analizados en el estudio aparecieron antes en el grupo placebo que en el grupo experimental que recibió Pro-Z. Además en la publicación (27) el tratamiento con Polaprezinc redujo el riesgo de mucositis oral en un 56,7% (grado 2) y en un 90,6% (grado 3), manifestando numerosas estadísticas, a favor de la utilización de este producto para limitar las secuelas de la mucositis oral. Por último también Ertekin M. (23) comunica que se desarrolló mucositis en 13 de los 15 pacientes del grupo de Sulfato de Zinc. Comparando los dos productos

(Clorhexidina y Zinc) con los respectivos placebos de los estudios, parece que se han obtenido datos relativamente similares en el control del grado de mucositis oral en los primeros 20 días, no obstante parece que los pacientes tratados con Zinc mantienen el control de la mucositis oral por un periodo de tiempo mas largo disminuyendo así la posibles complicaciones. Sobre el eritema los únicos datos son extrapolados en función del grado de mucositis asignado en la escala WHO, todavía Chaitanya N. y cols concluyen datos de mejoría del eritema utilizando productos a base de Zinc en concreto en 20 pacientes. También estudios como lo de Watanabe T. y cols (27) confirman datos positivos sobre el utilizo de productos a base de Zinc, informando que el grado de eritema mayor o igual a 2, se ha encontrado en solamente el 40% de los pacientes en tratamiento con Polapezinc. En cuanto a la Clorhexidina en la publicación de Spijkervet F. (12) y Symonds R. (28) reportan una reducción de eritema en el área interesada utilizando Clorhexidina. En cuanto al dolor son muchos los autores (8-10, 19, 23, 27, 29) que afirman la superioridad de los productos a base de Zinc en el control del dolor con respecto a la Clorhexidina. Uno de los datos estadísticamente relevantes lo aportan Watanabe T. y cols (27) referendo que el porcentaje de pacientes en tratamientos con Zinc que han manifestado dolor, es del 87,5 % mientras que en el grupo placebo un 100%. Mientras que sobre la Clorhexidina ningún estudio ha aportado datos relevantes sobre una mejoría del dolor con respecto a los grupos placebos estudiados. Por ultimo sobre la úlceras se ha visto una superioridad en la aparición de úlceras en los productos a base de Clorhexidina con respecto a los que son a base de Zinc en función del grado de mucositis medio encontrado en los resultados de los estudios de esta revisión sistematica (8, 12, 18-23).

## **Conclusiones:**

### Conclusion general:

Los tratamientos a base de Zinc demostraron ser más efectivos que la Clorhexidina en la prevención y tratamiento de complicaciones asociadas con la mucositis oral por radioterapia. Los productos de Zinc ofrecen un mayor control del grado de mucositis oral.

### Conclusiones específicas:

- El Zinc fue más efectivo que la Clorhexidina en el control del eritema,

- El Zinc redujo la intensidad del dolor en comparación con la Clorhexidina.
- No se obtuvieron suficientes datos para determinar de manera concluyente la presencia o ausencia de úlceras graves debido a la mucositis oral en pacientes tratados con Clorhexidina o Zinc.

### **Bibliografía:**

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884-11894
2. Bagàn J. *Medicina y Patología bucal, Medicina oral D.L.* 2021;146-148.
3. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2019;46(3):233-245.
4. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Gómez-Font R. Efectos secundarios bucales de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer en la región cervicofacial [Oral secondary effects of radiotherapy and chemotherapy in cancer of the cervicofacial region]. *Med Clin (Barc).* 2013;141(2):77-81.
5. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(3):378-385.
6. Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008;35(7):614-620.
7. Kin-Fong Cheng K, Ka Tsui Yuen J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2006;29(5):423-430.
8. Chaitanya NC, Shugufta K, Suvarna C, et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Zinc in Oral Mucositis during Cancer Chemo and/or Radiotherapy-An Evidence-Based Approach. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(2):184-191
9. Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(2):103-110.

10. Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Effects of various treatments for preventing oral mucositis in cancer patients: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(12)
11. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949-3967.
12. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(2):154-161.
13. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003;53:283–91.
14. Mohammadi F, Oshvandi K, Kamallan SR, et al. Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy. *Nurs Open*. 2022;9(3):1602-1611.
15. Oshvandi K, Vafaei SY, Kamallan SR, Khazaei S, Ranjbar H, Mohammadi F. Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):364.
16. Meneses AG, Normando AGC, Porto de Toledo I, Reis PED, Guerra ENS. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(2):117-125.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6
18. Konuk Sener D, Aydin M, Cangur S, Guven E. The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Nurs*. 2019;45:e95-e101.
19. Lin YS, Lin LC, Lin SW, Chang CP. Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutr Cancer*. 2010;62(5):682-691.

20. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69(3):331-338.
21. Lanzós I, Herrera D, Santos S, et al. Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(7):e1036-e1042.
22. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2630-2633.
23. Ertekin MV, Koç M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):167-174.
24. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*. 2005;25(4):540-554.
25. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant*. 1988;3(5):483-493.
26. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:441-8.
27. 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;127(8):1984-1990.
28. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, Speekenbrink ABJ, McMurray A, Lindemann E, Thomas M (1996) The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 74: 312-317
29. Raza A, Karimyan N, Watters A, Emperumal CP, Al-Eryani K, Enciso R. Efficacy of oral and topical antioxidants in the prevention and management of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analyses. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8689-8703

**Tabla 1:** Características de los estudios revisados

Autor. Año	Publicación	Tipo de estudio	Muestra en tratamiento	Muestra placebo	Edad Media	Tipología de tratamiento	Dose radiaciones ionizantes	Seguimiento
Ferretti A. 1990 (20)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	Ensayo clínico aleatorizado	16	14	58.9	Digluconato de Clorhexidina 0,12%	60-70 Gy	28 días
Spijkervet F. 1989 (12)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	Ensayo clínico aleatorizado	15	15	61.9	Programa de pulverización/lavado con clorhexidina al 0,1%.	50- 68 Gy	35 días
Lanzós I. 2011 (21)	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	Ensayo clínico aleatorizado	14	12	49.4	Enjuagues de Clorhexidina 0.12%	50-80 Gy	28 días
Foote L. 1994 (22)	Journal of Clinical Oncology	Ensayo clínico aleatorizado	25	27	64.5	Enjuagues de Clorhexidina 15 ml	30-45 Gy	80 días
Konuk D. 2019 (18)	Journal of Pediatric Nursing	Ensayo clínico aleatorizado	25	25	7.8	Enjuagues de Gluconato de Clorhexidina 0,12%	50 Gy	35 días
Chaitanya N. 2020 (8)	Journal of Nutritional Science and Vitaminology	Ensayo clínico aleatorizado	25	25	54	Oxido de zinc topico 5%	60-70 Gy	35 días

Ertekin M. 2004 (23)	International Journal of radiation oncology biology physics	Ensayo clínico aleatorizado	15	12	53	Sulfato de Zinc en capsulas de 50 mg	64 Gy	42 dias
Lin Y. 2010 (19)	Nutrition and cancer-an Internacinal Journal	Ensayo clínico aleatorizado	21	19	51	Pro-zinc	60-70 Gy	56 dias

**Tabla 2. Datos sobre incidencia y severidad mucositis oral en pacientes en tratamiento con Clorhexidina en función del grado, eritema, dolor y úlceras.**

Autor y Año	Seguimiento	Grado mucositis pacientes en tratamiento con CHX	Grado mucositis pacientes con placebo	% N° de pacientes con mucositis en tratamiento con CHX	% N° de pacientes con mucositis en tratamiento con placebo	Grado de eritema pacientes en tratamiento con Clorhexidina	Grado de eritema pacientes en tratamiento con placebo	Dolor pacientes en tratamiento con clorhexidina	Dolor pacientes en tratamiento con placebo	Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con Clorhexidina	Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con placebo
<b>Ferretti A. 1990 (20)</b>											
	Día 0	0,8	0,6	35%	25%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Día 7	1	1,5	50%	70%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Día 14	1,7	1,9	65%	62%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente



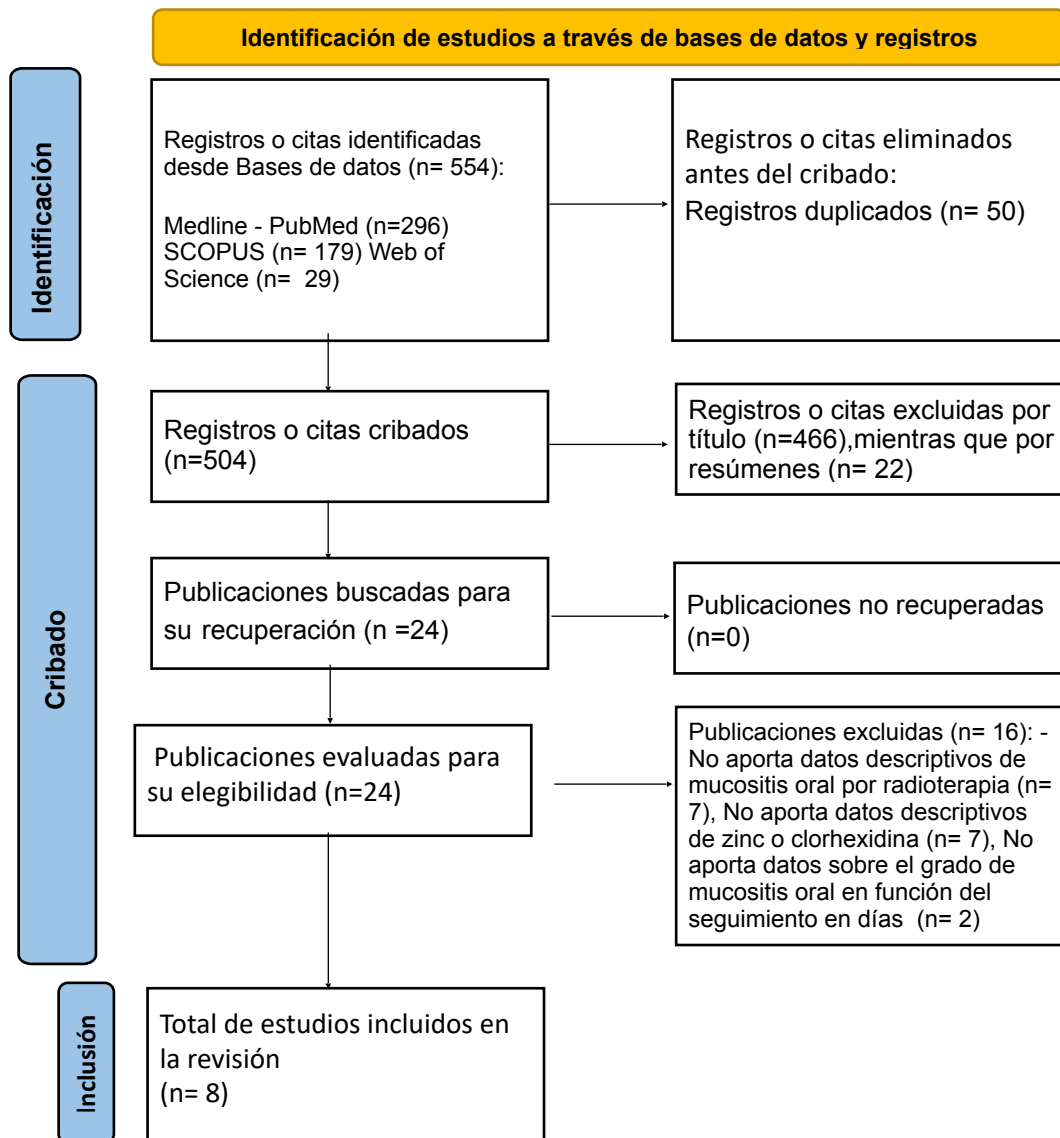
	Dia 21	1,5	1,6	65%	80%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 28	1,9	1,7	65%	70%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
<b>Spijker vet F. 1989 (12)</b>											
	Dia 0	0,08	0,12	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 7	0,12	0,16	-	-	No eritema	No eritema	No Dolor	No Dolor	Ausente	Ausente
	Dia 14	0,8	0,9	-	-	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 21	1,7	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Presente	Presente
	Dia 28	1,6	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 35	2,3	2,3	-	-	Eritema Moderado	Eritema Moderado	Dolor moderado	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
<b>Lanzós I. 2011 (21)</b>											
	Dia 0	1	1,5	85%	90%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 7	1	1,5	85%	90%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 14	1	1,5	85%	90%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 21	1	2	83%	70%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
	Dia 28	1	2	83%	70%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor Moderado	Ausente	Ausente
<b>Foote L. 1994 (22)</b>											
	Dia 0	0,2	0,4	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 20	2	2.2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente

	Dia 40	2.8	2.5	-	-	Eritema avanzado	Eritema avanzado	Dolor avanzado	Dolor avanzado	Presente	Presente
	Dia 60	2.3	1.8	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 80	1.9	1.6	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
<b>Konuk D. 2019 (18)</b>											
	Dia 1	2	2	100%	100%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor avanzado	Dolor avanzado	Ausente	Ausente
	Dia 3	2	2	100%	100%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor avanzado	Dolor avanzado	Ausente	Ausente
	Dia 6	1	1	80%	100%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 9	1	1	56%	68%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 12	1	0,5	32%	52%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 15	1	0,5	20%	20%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 18	1	0	8%	8%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 21	1	0	4%	4%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	No dolor	Ausente	Ausente

**Tabla 3. Datos sobre incidencia y severidad mucositis oral en pacientes en tratamiento con Zinc en función del grado, eritema, dolor y úlceras.**

Autor y Año	Seguimiento	Media Grado mucositis pacientes en tratamiento con Zinc	Media grado mucositis pacientes con placebo	% N° di pacientes con mucositis en tratamiento con Zinc	% N° di pacientes con mucositis en tratamiento con placebo	Grado de eritema pacientes en tratamiento con Zinc	Grado de eritema pacientes en tratamiento con placebo	Dolor pacientes en tratamiento con Zinc	Dolor pacientes en tratamiento con placebo	Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con Zinc	Presencia/Ausencia úlceras pacientes en tratamiento con placebo
<b>Chaitanya N. 2020 (8)</b>											
	Dia 0	0,08	0,04	0,3%	0,2%	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausentes	Ausente
	Dia 7	0,32	0,64	32%	52%	No eritema	Eritema leve	No dolor	Dolor leve	Ausente	Presente
	Dia 14	0,8	1,16	68%	84%	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Presente	Presente
	Dia 21	1,4	1,64	92%	88%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor moderado	Presente	Presente
	Dia 28	1,12	1,68	100%	88%	Eritema leve	Eritema moderado	Dolor leve	Dolor moderado	Presente	Presente
	Dia 35	1,76	1,68	100%	88%	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Presente	Presente
<b>Ertekin M. 2004 (23)</b>											
	Dia 14	-	3	-	100%	-	Eritema grave	-	Dolor grave	-	Presente
	Dia 21	1	-	87.5%	-	Eritema leve	-	Dolor leve	-	Ausente	-
	Dia 42	-	-	6,7%	83%	-	-	-	-	-	-
<b>Lin Y. 2010 (19)</b>											

	Dia 14	0,1	0,3	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 21	0,1	0,3	-	-	No eritema	No eritema	No dolor	No dolor	Ausente	Ausente
	Dia 28	0,5	1	-	-	Eritema leve	Eritema leve	Dolor leve	Dolor leve	Ausente	Ausente
	Dia 35	1,5	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 42	1,5	2	-	-	Eritema moderado	Eritema moderado	Dolor moderado	Dolor moderado	Ausente	Ausente
	Dia 49	2	3	-	-	Eritema moderado	Eritema avanzado	Dolor moderado	Dolor avanzado	Ausente	Presente
	Dia 56	2,3	3	-	-	Eritema moderado	Eritema Avanzado	Dolor moderado	Dolor avanzado	Ausente	Presente

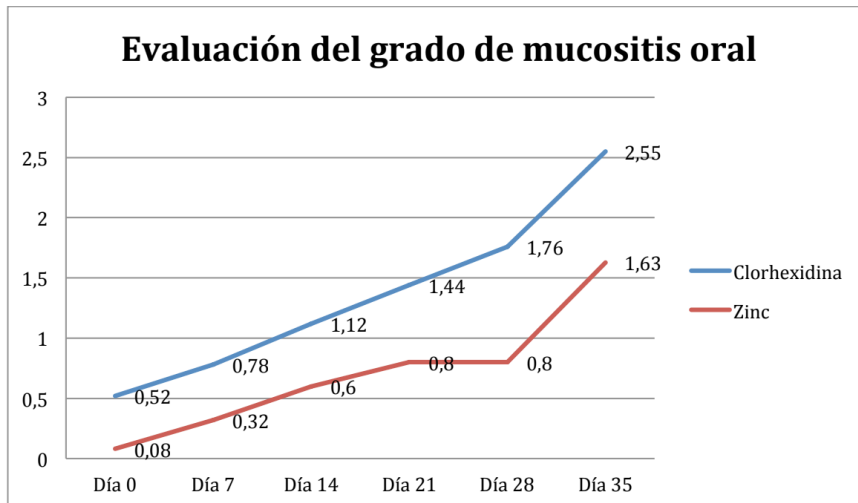


**Fig. 1.** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Ferretti A. 1990 (34)	+	+	+	+	+	-
Spijkervet F. 1989 (28)	+	+	+	-	+	-
Lanzós I. 2011 (35)	+	+	+	+	+	-
Foote L. 1994 (36)	+	+	+	-	+	-
Konuk D. 2019 (24)	+	?	-	+	+	-
Chaitanya N. 2020 (23)	+	+	?	-	+	-
Ertekin M. 2004 (37)	+	+	?	+	+	-
Lin Y. 2010 (25)	+	+	+	+	+	-

**+** = bajo sesgo    **?** = sesgo incierto    **-** = alto sesgo

**Fig. 2.** Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo según la guía Cochrane



**Fig. 3** Representación gráfica de la evolución de la media del grado de mucositis oral en los primeros 35 días de seguimiento en pacientes en tratamiento con Clorhexidina y Zinc utilizando la escala WHO y los primeros 35 días de seguimiento de los estudios.

