

la curación. Además, puede aumentar la posibilidad de que se cree una bolsa periodontal relacionada con el segundo molar adyacente (10). Sin embargo, un metaanálisis reciente (4) concluye que no hay diferencias significativas en los resultados entre el cierre total o parcial de la herida y también refiere que los estudios disponibles son heterogéneos y no corresponden a un alto grado de evidencia científica.

Con el objetivo de controlar los efectos inmediatos y prevenir las complicaciones tras la extracción de terceros molares inferiores impactados, se han descrito otros métodos como la exéresis de una cuña de mucosa distal al segundo molar (15,20), que parece reducir la morbilidad postoperatoria, y el uso de métodos de drenaje (2,13,17-19), aunque existe cierta controversia en cuanto al efecto en las variables postoperatorias tras la cirugía del tercer molar.

El diseño del colgajo parece ser un factor que también puede afectar al curso postoperatorio. Algunos estudios (8,11) han comparado el uso de un colgajo envolvente con uno triangular y no han demostrado diferencias significativas en las variables postoperatorias. Sin embargo, en un estudio realizado por Baqain y cols. (6) se obtuvieron mejores resultados en relación al trismo y la inflamación con el uso de un colgajo envolvente. Del mismo modo, un estudio comparativo llevado a cabo por Sanchis-Bielsa y cols. (16) demostró que el curso postoperatorio era peor cuando se utilizaba un mayor levantamiento del colgajo para conseguir una cicatrización por primera intención que únicamente aproximando los bordes de la herida.

Los resultados de este estudio muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor, inflamación y trismo entre el cierre completo y el cierre parcial en el cual la técnica de sutura habitual se simplifica y no se sutura la descarga vestibular de forma completa. Sin embargo, estas variables se reducen efectuando el cierre parcial de la herida, y disminuyendo por tanto la duración de la cirugía.

## Bibliografía

1. Yuasa H, Sugiura M. Clinical postoperative findings after removal of impacted mandibular third molars: Prediction of postoperative facial swelling and pain based on preoperative variables. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42:209-14.
2. Cerqueira PR, Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV. Comparative study of the effect of a tube drain in impacted lower third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:57-61.
3. Waite PD, Cherala S. Surgical outcomes for suture-less surgery in 366 impacted third molar patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:669-73.
4. Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Yanine N, Araya I, Guyatt G. Secondary versus primary closure techniques for the prevention of postoperative complications following removal of impacted mandibular third molars: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:441-57.
5. Bello SA, Olaitan AA, Ladeinde AL. A randomized comparison of the effect of partial and total wound closure techniques on postoperative morbidity after mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:24-30.
6. Baqain ZH, Al-Shafii A, Hamdan AA, Sawair FA. Flap design and mandibular third molar surgery: A split mouth randomized clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41:1020-4.

7. Danda AK, Krishna Tatiparthi M, Narayanan V, Siddareddi A. Influence of primary and secondary closure of surgical wound after impacted mandibular third molar removal on postoperative pain and swelling. A comparative and split mouth study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:309-12.
8. Dolanmaz D, Esen A, Isik K, Candirli C. Effect of 2 flap designs on postoperative pain and swelling after impacted third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116:244-6.
9. Hashemi HM, Beshkar M, Aghajani R. The effect of sutureless wound closure on postoperative pain and swelling after impacted mandibular third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50:256-8.
10. Osunde OD, Adebola RA, Saheeb BD. A comparative study of the effect of suture-less and multiple suture techniques on inflammatory complications following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;1:1275-9.
11. Sandhu A, Sandhu S, Kaur T. Comparison of two different flap designs in the surgical removal of bilateral impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:1091-6.
12. Maria A, Malik M, Virang P. Comparison of primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;11:276-83.
13. Ordulu M, Aktas I, Yalcin S, Azak AN, Evlioglu G, Disçi R, et al. Comparative study of the effect of tube drainage versus methylprednisolone after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:96-100.
14. Osunde OD, Saheeb BD, Adebola RA. Comparative study of effect of single and multiple suture techniques on inflammatory complications after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:971-6.
15. Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: A comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:52-7.
16. Sanchis Bielsa JM, Hernández-Bazán S, Peñarrocha Diago M. Flap repositioning versus conventional suturing in third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13:E138-42.
17. Holland CS, Hindle MO. The influence of closure or dressing of third molar sockets on post-operative swelling and pain. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1984;22:65-71.
18. Rakprasitkul S, Pairuchvej V. Mandibular third molar surgery with primary closure and tube drain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26:187-90.
19. Sağlam AA. Effects of tube drain with primary closure technique on postoperative trismus and swelling after removal of fully impacted mandibular third molars. *Quintessence Int.* 2003;34:143-7.
20. de Brabander EC, Cattaneo G. The effect of surgical drain together with a secondary closure technique on postoperative trismus, swelling and pain after mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17:119-21.

## Agradecimientos

Este estudio se ha realizado por el grupo de investigación "Terapéutica y Patología Bucal y Maxilofacial" del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). El apoyo económico fue otorgado por un acuerdo educacional entre la Universidad de Barcelona (Cirugía Bucal, el Consorcio Sanitario Integral y el Instituto Catalán de la Salud (Generalitat de Catalunya). Los autores desean agradecer a la Dra. Marta Abad por su ayuda en la selección de pacientes y al Dr. Joaquín Alvira por el análisis estadístico.

## Estudio piloto randomizado a doble ciego del papel del gel bioadhesivo de clorhexidina en la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia en el cáncer de cabeza cuello

Rosa-Maria Diaz-Sanchez <sup>1</sup>, Jerónimo Pachón-Ibáñez <sup>2</sup>, Fátima Marín-Conde <sup>1</sup>, Ángela Rodríguez-Caballero <sup>1</sup>, Jose-Luis Gutierrez-Perez <sup>1,2</sup>, Daniel Torres-Lagares <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla

<sup>2</sup> Hospital Universitario Virgen del Rocío

### Correspondencia:

Dept. de Estomatología.

Facultad de Odontología - Universidad de Sevilla

Hospital Universitario «Virgen del Rocío»

C/ Avicena s/n 41009. Sevilla. España

danieltl@us.es

### Indexed in:

- Science Citation Index Expanded
- Journal Citation Reports
- Index Medicus, MEDLINE, PubMed
- Excerpta Medica, Embase, SCOPUS,
- Índice Médico Español
- DIALNET
- LATINDEX

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar, de manera inicial, la eficacia del gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2% versus placebo como intervención preventiva y terapéutica de la mucositis oral inducida por la radioterapia y la quimioterapia en pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia.

**Material y método:** En este estudio piloto se estudiaron 7 pacientes (rango de edad: 18 – 65), con diagnóstico histológico documentado de carcinoma escamoso en la región de cabeza y cuello en estadios III y IV, y en tratamiento combinado de radiación y quimioterapia (cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> intravenoso los días 1, 22 y 43 de irradiación). Simultáneamente, se realizó una aplicación tópica de gel bioadhesivo de clorhexidina al 0,2% en el grupo de estudio y de gel de placebo para el grupo de control, en un régimen de 5 aplicaciones por día, desde el momento de la iniciación de tratamiento contra el cáncer hasta dos semanas después de la terminación del tratamiento de quimio-radioterapia (11 semanas de seguimiento). Se midieron la gradación de la mucositis, el dolor, el consumo de analgésicos, las complicaciones infecciosas y la tolerancia del tratamiento.

**Resultados:** Finalizado el protocolo en 7 pacientes, no se observó ninguna diferencia entre los grupos. La intensidad y duración de la mucositis, el dolor y la tolerancia fue similar en ambos grupos.

**Conclusión:** Nuestros resultados deben interpretarse con cautela debido al tamaño de la muestra reducida, pero según nuestra experiencia, el uso de gel bioadhesivo de clorhexidina al 0.2% no contribuye a la mejora clínica de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia oncológica.

**Palabras clave:** Clorhexidina, mucositis, cáncer de cabeza y cuello.

## Introducción

La mucositis oral (MO) es considerada como uno de los principales efectos indeseables de la terapia oncológica, debida a la radiación directa de la mucosa por efecto de la radioterapia o de la quimioterapia (1, 2). Esta enfermedad se describe como el resultado de los cambios inflamatorios producidos en las células epiteliales y subepiteliales irradiadas o afectadas por el tratamiento, causando malestar en los pacientes debido a un eritema generalizado, ulceración

Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Estudio piloto randomizado a doble ciego del papel del gel bioadhesivo de clorhexidina en la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia en el cáncer de cabeza cuello. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20 (Ed. esp.):318-25  
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

Originally cited as: 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 May 1;20 (3):e378-85.  
Full article in ENGLISH:  
URL: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v20i3/medoralv20i3p378.pdf>

clara y denudación epitelial, asociado a dolor local, las cuales constituyen las manifestaciones clínicas más importantes de la mucositis orofaríngea (1, 3). El dolor inducido hace difícil para los pacientes comer, tragar, hablar o realizar medidas de higiene oral, lo que da lugar a pérdida de peso, deshidratación y un aumento del riesgo de aparición de infecciones orales (1).

Hoy en día, la radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) constituyen una de las combinaciones más comúnmente

utilizadas para la terapia del cáncer para cáncer cabeza y cuello (H&NC). Se ha demostrado en estudios anteriores que la asociación de estos tratamientos da lugar a resultados más alentadores que con el uso de radioterapia sola. Actualmente el tratamiento más frecuente son las sesiones programadas de QT y RT, siendo necesario en la mayoría de los casos la intervención quirúrgica también. El tratamiento debe ser ininterrumpido; se ha demostrado que el riesgo de proliferación de las células del tumor residual se incrementa cuando la radioterapia o la quimioterapia programada es abandonada o interrumpida, causando recurrencias del tumor y afectando a la calidad de vida del paciente (4).

El noventa por ciento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben quimiorradioterapia y radioterapia estándar desarrollará mucositis orofaríngea (3), variando la incidencia según el tipo de tratamiento oncológico (5).

Las lesiones intraorales comúnmente se localizan en mucosa oral no queratinizada: labio y mucosa bucal, mucosa lateral y anterior de la lengua, suelo de boca y paladar blando. El paladar duro y encías parecen ser menos susceptibles a los efectos de la quimioterapia y la radioterapia (6).

En una radioterapia convencional, la primera dosis de la radiación (10 Gy) causa una lesión hiperqueratinizada. Un signo temprano de MO es el eritema, que aparece después de aproximadamente 20 Gy de dosis acumulativa de radiación para tumores de cabeza y cuello. Después de 7 - 10 días o una dosis acumulada de 30 Gy, se detectan úlceras cubiertas por una pseudomembrana; estas pseudomembranas se colonizarán por bacterias con un alto riesgo de sobreinfección, y se asocian a malestar y cambios en los hábitos dietéticos de los pacientes. La MO radio-inducida dura al menos de 2 a 6 semanas tras la finalización de la radioterapia (7, 8).

LA MO inducida por quimioterapia es generalmente más agresiva que la causada por la radioterapia. Después de 5 a 8 días de tratamiento aparece eritema, y 2 días después se observan edema y ulceración (7). Se observa eritema alrededor del quinto, octavo día de tratamiento y en los días siguientes, se puede observar edema y ulceración. Al finalizar el tratamiento de quimioterapia, la mucosa tarda unos 7-10 días para recuperarse completamente (7).

Hoy en día hay un gran número de tratamientos que podemos elegir, pero las estrategias para reducir la mucositis oral aún no están claras. Debido a la importancia de la MO se han realizado muchos estudios. Se han descrito diferentes técnicas como el protocolo de cuidado oral intensivo, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes citoprotectores, suplementos nutricionales, agentes bioestimulantes o agentes naturales y homeopáticos. Aunque todas estas opciones de tratamiento existen (6, 9 - 11) para prevenir y tratar la mucositis, no hay ningún protocolo gold-standard que sea mejor que el resto porque hay no hay pruebas suficientes que describan un tratamiento con eficacia probada superior a los otros tratamientos para esta enfermedad (6, 9, 12 - 14).

La clorhexidina está aprobada para su uso como un enjuague bucal antibacteriano en una concentración de 0.12% y 0.2% para prevenir la acumulación de placa dental y para prevenir la gingivitis (9,15). Su amplio espectro de actividad antibacteriana, una mínima absorción sistémica y su capacidad para permanecer en las superficies orales dio pie a la utilización de este producto en un intento de prevenir el desarrollo de la mucositis oral (16). Sin embargo, la clorhexidina tiene algunas desventajas tales como decoloración de los dientes, sabor amargo y sensación desagradable (17, 18).

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar, de forma inicial, la eficacia del gel bioadhesivo de clorhexidina 0.2% versus placebo como intervención preventiva y terapéutica ante la mucositis oral inducida por radioterapia y quimioterapia en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia.

### Material y Métodos

#### - Características de los pacientes y de estudio

El estudio piloto se realizó en el Departamento de Oncología del Hospital universitario "Virgen del Rocío" en Sevilla tras la aprobación del Comité Ético. Éste fue un estudio piloto prospectivo, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 18-65 años, que tuvieran diagnóstico confirmado histológicamente de carcinoma escamoso en la región de cabeza y cuello en etapa III y IV según la clasificación TNM y que recibieran tratamiento combinado de radioterapia (fraccionamiento convencional 70 Gy en el tumor y ganglios linfáticos afectados, 50 Gy en las áreas nodales de drenaje en 9 semanas) y quimioterapia (cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> IV los días 1, 22 y 43 de irradiación). Los pacientes voluntariamente expresaron su intención de participar en el ensayo clínico mediante su consentimiento informado antes de incluirse en el estudio. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes que tuvieran hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes incluidos en el estudio, pacientes con VIH, diabetes y enfermedades autoinmunes y los que no satisfacían todos los criterios de inclusión mencionados.

Después de llevar este estudio piloto, realizado en 7 pacientes, 4 en el grupo de estudio y 3 en el grupo control, el estudio fue parado. Todos los pacientes cumplieron el pilotaje.

#### - Grupos de estudio

Grupo de estudio experimental: en el protocolo de tratamiento, estos pacientes realizaron aplicaciones tópicas con gel bioadhesivo de clorhexidina al 0.2%. En el grupo control, estos pacientes utilizaron un gel placebo en vez del gel de clorhexidina. Ambos geles y su contenedor estuvieron enmascarado para el paciente y el evaluador.

#### - Diseño del estudio

El protocolo de estudio consistió en la administración de un complejo multivitamínico con vitamina E y sulfato de cinc, realización de enjuagues con 15 ml de bencidamina por 2 minutos, 5 veces al día y la aplicación local de hielo en la

mucosa oral por lo menos por 20 minutos en los días 1, 22 y 43 de tratamiento (después de la quimioterapia con cisplatino). Este protocolo se realizó durante 9 semanas.

Al mismo tiempo, se realizaron aplicaciones tópicas de gel bioadhesivo clorhexidina al 0.2% en el grupo de estudio y placebo para el grupo control en 5 aplicaciones al día desde el momento de la iniciación del tratamiento del cáncer hasta dos semanas después de la terminación del tratamiento (el tiempo total del estudio fue de 77 días, 11 semanas). El paciente fue instruido en la colocación del gel (placebo o clorhexidina) con una jeringa extrayendo una dosis de 10 ml para cada aplicación, 5 veces al día, después de enjuagarse con bencidamina.

La asignación al azar y el ensayo doble ciego se llevó a cabo como sigue. Ambos geles fueron preparados por los laboratorios LACER en Barcelona (España). Se tomaron las medidas necesarias para que todas las muestras tuvieran idéntico color, sabor y textura, y a su vez fueran cómodas para el paciente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o clorhexidina por selección de un sobre sellado (lista al azar generada por computadora).

El paciente anotó en un diario la aparición de dolor y su intensidad antes de aplicar el gel, inmediatamente después y 3 horas más adelante (utilizando una escala visual analógica numerada de 0 a 100) en la primera aplicación de el gel durante el día. También señaló en el diario el uso y número de analgésicos o anti-inflamatorios orales (número de pastillas y dosis) tomados en relación con las molestias producidas por la mucositis oral.

El estudio fue planeado y llevado a cabo cumpliendo la Declaración de Helsinki y las consideraciones Buena Práctica Clínica. El protocolo del estudio piloto fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Sevilla y financiado por el Servicio Andaluz de salud (código SIGI - S0095).

#### - Protocolo de evaluación clínica

Gradación, aparición y remisión de la mucositis oral  
La integridad de la mucosa se evaluó con los criterios de la OMS para la clasificación de la mucositis oral en una escala de 0 - 4, donde 0 es "ningún cambio," 1 corresponde a "eritema y/o dolor", 2 "ulceración pero se mantiene la capacidad para comer", 3 "ulceración y limitada capacidad para comer", 4 "ulceración con hemorragia y necrosis." El examinador es siempre el mismo para evitar la variabilidad entre los criterios.

La exploración inicial de la oral mucosa se realizó antes del inicio de la quimio-radioterapia y se realizaron revisiones semanalmente hasta 2 semanas después de que el tratamiento oncológico fuera completado por los pacientes.

#### - Dolor

Los pacientes valoraron la sensación de dolor mediante una escala visual analógica (VAS) con valores que van desde 0 ("sin dolor") a 100 ("dolor insoportable"). Esta anotación era hecha en casa una vez al día durante todo el estudio, antes de aplicar el gel, inmediatamente después, y 3 horas después de la aplicación (en la primera aplicación del día del gel).

#### - Analgésicos adyuvantes

Los pacientes registraron en el mismo diario si tomaron analgésicos o antiinflamatorios debido a la mucositis y especificaron la cantidad de medicamentos necesarios consumidos a diario.

#### - Tolerancia del tratamiento

La evaluación de la tolerancia se basó en la frecuencia con la que los pacientes presentaban al menos un evento adverso durante el estudio. El paciente y el investigador marcaron la tolerancia global al final del tratamiento a través de una escala de cinco puntos: 5 = muy buena, 4 = buena, 3 = moderado, 2 = pobre y 1 = muy pobre.

#### - Complicaciones infecciosas

El investigador evaluó la ocurrencia de complicaciones debido a la infección de las lesiones de la mucositis en las revisiones realizadas semanalmente durante el tratamiento.

#### - Análisis de datos

Los datos se analizaron utilizando SPSS 9 para Windows de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario "Virgen del Rocío." Utilizamos la prueba de Chi cuadrado para el análisis de los datos cualitativos y el test de U de Mann-Whitney para la comparación de datos cuantitativos.

### Resultados

En este estudio piloto, 7 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con quimio-radioterapia se aleatorizaron y se incluyeron en un estudio de eficacia que siguió los principios del análisis por intención de tratar. Los pacientes fueron 5 hombres y 2 mujeres con una edad media de  $59.57 \pm 10.97$  años. En el grupo control, 3 pacientes fueron tratados con una media de edad de  $63.3 \pm 15.89$  años. En el grupo experimental, 4 pacientes fueron tratados con una edad media de  $56.75 \pm 6.90$  años (Tabla 1). Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento con quimio-radioterapia.

Con respecto a la frecuencia de los hábitos higiénicos, 4 pacientes tenían una frecuencia de cepillado de 3 veces al día, 2 pacientes 2 veces por día, y 1 de ellos 1 vez al día. Sin embargo, en términos de hábitos nocivos, sólo 2 pacientes no fumaban, 3 eran fumadores y 2 de ellos eran ex fumadores (Tabla 2).

La integridad de la mucosa, siguiendo la escala de la OMS, fue ligeramente mayor en el grupo de estudio que en el grupo control, pero sin obtener diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) (Tabla 3).

En relación al dolor asociado con la aplicación de gel, se observó un mayor grado de dolor antes de la colocación del gel en el grupo de estudio que en el grupo control (Figura 1), aunque el dolor en el momento de aplicación del gel y 1 hora después de la colocación fue menor en el grupo de estudio versus el grupo control (Figura 2 y 3). Sin embargo, entre el uso de clorhexidina y placebo no se observaron diferencias.

La tolerancia del tratamiento desde el punto de vista de los pacientes y los investigadores tuvo la misma puntuación en la escala de 1 a 5. En el grupo de estudio, la tolerancia fue

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

	EDAD (años)	SEXO		TOTAL DE PACIENTES
		Hombres	Mujeres	
CHX 0.2%	56.75 ± 6.90	3	1	4
Con placebo	63.33 ± 15.89	2	1	3
<b>Total</b>	59.57 ± 10.97	5	2	7

Tabla 2. Hábitos de los pacientes incluidos en el estudio.

	HÁBITO DE FUMAR					HÁBITO HIGIÉNICO			
	No fumador	10-20 cigarrillos	20 cigarrillos ≥	Ex-fumador	Total	1 lavarse los dientes	Lavarse los 2 dientes	Lavarse los 3 dientes	Total
CHX 0.2%	1	1	0	2	4	0	2	2	4
Con placebo	1	1	1	0	3	1	0	2	3
<b>Total</b>	2	2	1	2	7	1	2	4	7

Tabla 3. Integridad de la mucosa a lo largo del estudio (escala OMS para valoración de la mucositis).

	CHX 0.2%					Con placebo					Significación estadística (p)
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Semana 1	4(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.999
Semana 2	2(50%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.350
Semana 3	0(0%)	2(50%)	0(0%)	2(50%)	0(0%)	1(33%)	1(33%)	1(33%)	0(0%)	0(0%)	0.233
Semana 4	0(0%)	1(25%)	0(0%)	3(75%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.030
Semana 5	0(0%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0.268
Semana 6	0(0%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0.268
Semana 7	0(0%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0.268
Semana 8	1(25%)	0(0%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0.268
Semana 9	1(25%)	0(0%)	2(50%)	0(0%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0.072
Semana 10	0(0%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0.268
Semana 11	1(25%)	0(0%)	2(50%)	0(0%)	1(25%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.072

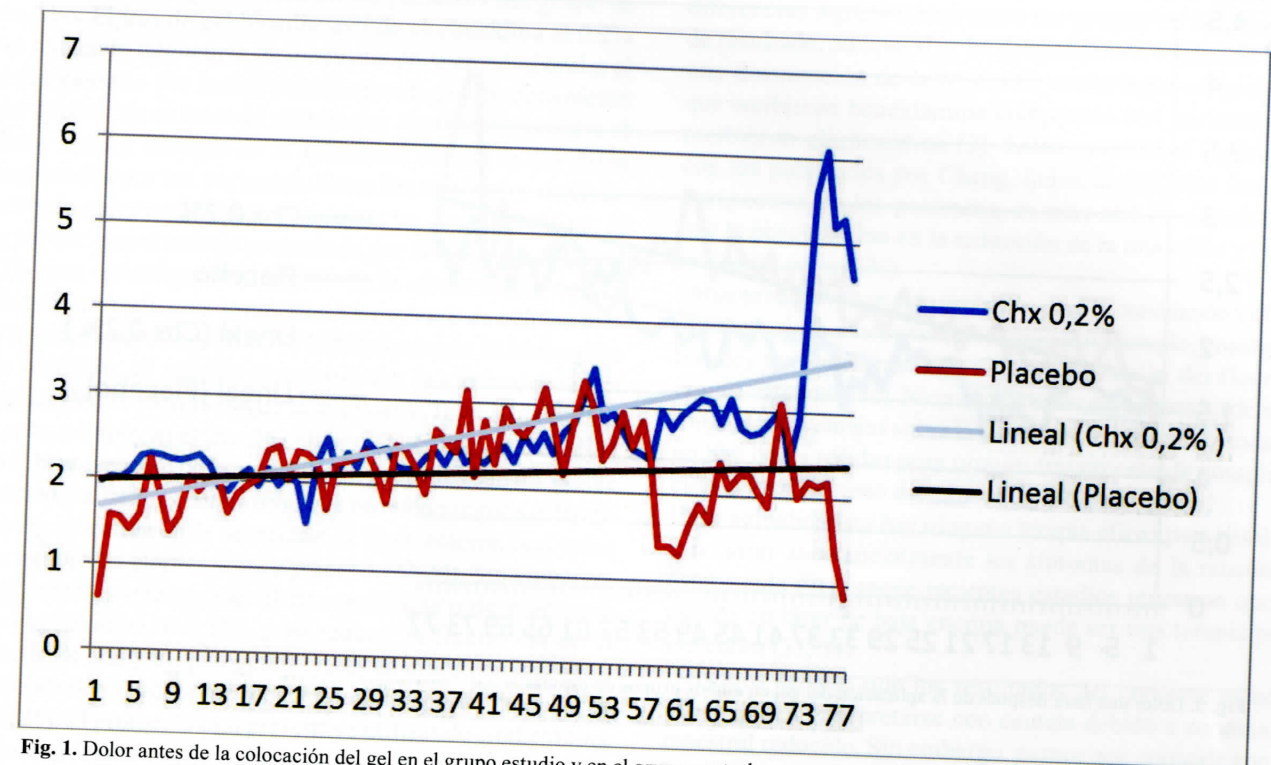


Fig. 1. Dolor antes de la colocación del gel en el grupo estudio y en el grupo control.

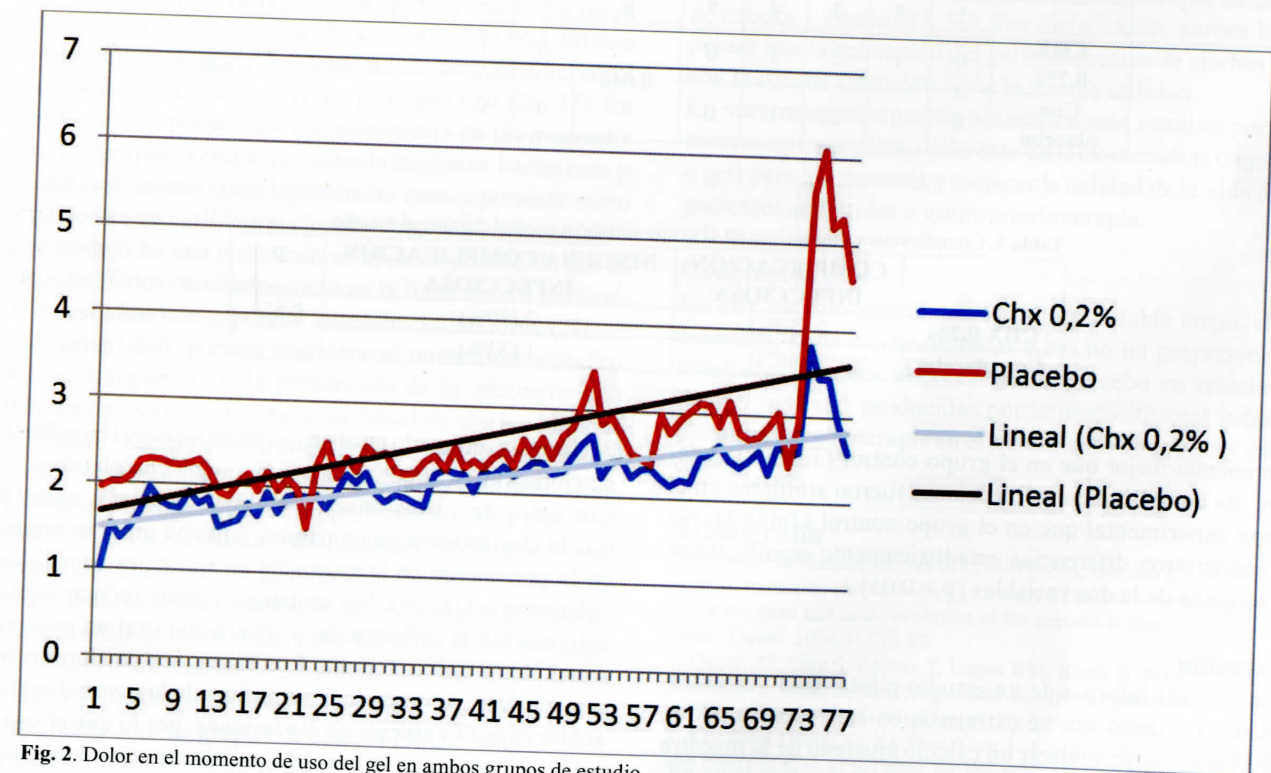


Fig. 2. Dolor en el momento de uso del gel en ambos grupos de estudio.

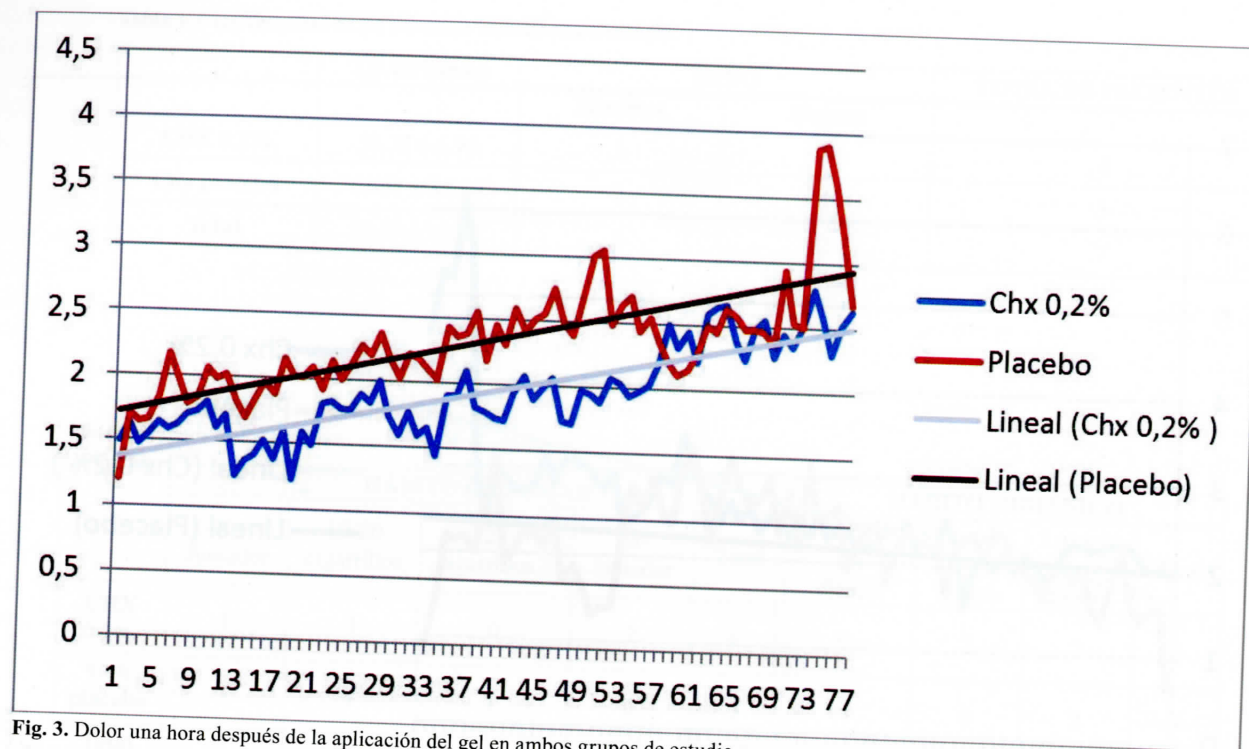


Fig. 3. Dolor una hora después de la aplicación del gel en ambos grupos de estudio.

Tabla 4. Tolerancia del tratamiento desde el punto de vista del investigador y del paciente.

	Observación del paciente					p	Observación del investigador					p
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5	
CHX 0.2%	0	1	2	1	0	0.646	0	1	2	1	0	0.646
Con placebo	0	0	2	1	0		0	0	2	1	0	

Tabla 5. Complicaciones infecciosas en el grupo estudio y control durante el estudio.

	COMPLICACIÓN INFECCIOSA	NINGUNA COMPLICACIÓN INFECCIOSA	p
CHX 0.2%	2 (50%)	2 (50%)	0.659
Con placebo	2 (66%)	1 (33%)	

ligeramente mejor que en el grupo control (Tabla 4). Además, las complicaciones infecciosas fueron similares en el grupo experimental que en el grupo control (Tabla 5). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos variables ( $p > 0.05$ ).

### Discusión

Este artículo informa de un estudio piloto. Una vez extrapolados los datos que se extrajeron en este estudio piloto, con el objetivo de realizar un cálculo ajustado de la muestra necesaria para llevar a cabo un ensayo clínico fue de un número total de pacientes de 96. Sin embargo, los autores han decidido no avanzar en este estudio final. Las razones para esta decisión son la efectividad muy limitada (si es que existe

del fármaco utilizado en el grupo de estudio (gel bioadhesivo de clorhexidina al 0.2%) en comparación con placebo. Los datos de varios ensayos clínicos aleatorios muestran que la clorhexidina en enjuagues no tiene un gran impacto en la prevención de la mucositis en pacientes sometidos a radioterapia (18, 19). Sin embargo, parece reducir significativamente la inflamación y ulceración oral en pacientes sometidos a quimioterapia. Los enjuagues de clorhexidina son aplicados a través de la superficie de la cavidad oral sin actuar específicamente en las lesiones, por lo que el uso de gel bioadhesivo de clorhexidina podría ser más ventajoso en la indicación para el tratamiento de las lesiones de mucositis causadas por quimiorradionecrosis, debido a su aplicación localizada (20).

En oposición a esta hipótesis inicial, nuestros resultados no muestran una mejora clínica en los pacientes del grupo de estudio. El uso de gel bioadhesivo de clorhexidina al 0.2% no reduce la frecuencia de mucositis en la cavidad oral o el dolor causado por la mucositis inducida por el tratamiento del cáncer, no existiendo diferencias significativas entre el dolor antes y después de la aplicación del gel en los datos registrados por los pacientes. Estos los resultados están de acuerdo con otros trabajos con enjuague de clorhexidina, al igual que con el trabajo presentado por Rutkauskas y David (21), que investigaron el efecto de la clorhexidina versus placebo en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) o quimioterapia de indicación de remisión. El estudio demostró que la clorhexidina era ineficaz en la prevención de la mucositis. También, Raether y cols. no apoyan el uso de enjuague bucal de clorhexidina para la prevención de la mucositis en pacientes con trasplante de médula ósea, y encontraron que no hubo ninguna diferencia significativa en la severidad de la ulceración oral entre los grupos de clorhexidina y placebo (22-24). Sin embargo, hay estudios que apoyan el uso profiláctico de gluconato de clorhexidina al 0.12% para reducir la frecuencia de la mucositis oral y los patógenos orales en niños con leucemia linfoblástica aguda sometidos a quimioterapia antineoplásica (25, 26). El protocolo oral preventivo utilizando clorhexidina enjuague bucal puede reducir la incidencia y la severidad de las lesiones orales en niños con leucemia que reciben quimioterapia, según estos estudios (25). Sin embargo, se podría sugerir que la clorhexidina, si juega un papel determinado en la reducción del daño oral durante la radio-quimioterapia, posiblemente sea a través del control de la placa y la reducción de la microflora oral (26, 27). En nuestro estudio piloto no hubo diferencias en las mucositis entre los grupos, aunque las sobreinfecciones bacteriana y micóticas se encontraron ligeramente menos presente entre los pacientes que utilizaron clorhexidina. Sin embargo, esto no se tradujo en una reducción en el dolor producido por la mucositis. Estos resultados están en la línea a otros publicados en estudios con enjuague bucal de clorhexidina (21). En la actualidad, pueden encontrarse numerosos estudios sobre el tratamiento o la prevención de la mucositis con diferentes productos. El enjuague bucal de clorhexidina es un producto común en el tratamiento de esta enfermedad y no sólo en comparación con placebo. Dodd y cols. han publicado un estudio en el que se comparó clorhexidina con agua estéril (28), así como Benadryl y Maalox (29) compararon en otro estudio una solución de lidocaína frente al colutorio de clorhexidina. En estos estudios, no se encontraron diferencias en la gravedad de la mucositis entre los grupos. Sin embargo, sí hubo una disminución en el número de microorganismos hallados sobre las lesiones en los grupos de clorhexidina comparados con los grupos de control (30). La clorhexidina se ha comparado también con enjuagues orales de clorhidrato de bencidamina para la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por la irradiación en

pacientes con cáncer de cabeza y cuello (3). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en las medidas de resultado, aunque sí se ha detectado una tendencia hacia una disminución de la mucositis orofaríngea en pacientes que recibieron bencidamina comparado con pacientes que recibieron clorhexidina (3). Estos resultados contrastan con los publicados por Cheng, quien declaró que desde la perspectiva de los pacientes, es más útil la clorhexidina que la bencidamina en la reducción de la mucositis y de las molestias orales (31).

Otros productos han sido probados para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral, como por ejemplo, enjuagues bucales que contienen zinc (25) o na solución del fluoruro amino-estañoso (32). Ninguno de estos enjuagues ha demostrado claras ventajas sobre la clorhexidina, por tanto, todavía no hay bases sólidas para ningún tratamiento de complicación del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

En la actualidad no hay ninguna terapia eficaz para resolver o mejorar substancialmente los síntomas de la mucositis establecida (9), aunque recientes estudios muestran que el uso de un láser de baja energía puede ser una terapia prometedora (33, 34).

Debemos señalar que los resultados del presente estudio piloto deben interpretarse con cautela debido a su tamaño muestral reducido. Sin embargo, parece que coincide con la evidencia publicada y que indica que la clorhexidina en enjuague no es útil para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimiorradioterapia de cáncer de cabeza y cuello (27, 30). Por dicha razón, parece lógico pensar que la aplicación del gel bioadhesivo de clorhexidina con la misma intención tiene la misma utilidad.

En nuestra opinión, serán necesarios más estudios para encontrar un tratamiento diferente de la clorhexidina (enjuague o gel) para la mucositis y mejorar la calidad de la vida de los pacientes sometidos a quimiorradioterapia.

### Conclusión

En este estudio piloto aleatorizado y a doble ciego, el gel bioadhesivo de clorhexidina al 0.2% no ha proporcionado resultados clínicos mejores que el placebo en relación al dolor y malestar producidas por la mucositis oral inducida por quimiorradioterapia en el tratamiento de cabeza y cuello cáncer.

### Bibliografía

1. Posner MR, Haddad RI, Wirth L, Norris CM, Goguen LA, Mahadevan A, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: evolution of the sequential treatment approach. *Semin Oncol.* 2004;31:778-85.
2. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol.* 2013;49:102-7.
3. 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;29:423-30.
4. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treat-

- ment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:654-61.
5. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66:253-62.
  6. Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006;85:690-700.
  7. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:277-84.
  8. Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, et al. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:e732-8.
  9. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41:225-38.
  10. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD000978.
  11. Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD004845.
  12. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98:1531-9.
  13. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100:2026-46.
  14. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-31.
  15. Yates R, Shearer BH, Huntington E, Addy M. A method to compare four mouthrinses: time to gingivitis level as the primary outcome variable. *J Clin Periodontol*. 2002;29:519-23.
  16. Matthijs S, Adriaens PA. Chlorhexidine varnishes: a review. *J Clin Periodontol*. 2002;29:1-8.
  17. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD000978.
  18. Potting CMJ, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15:431-9.
  19. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69:331-8.
  20. Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Flores-Ruiz R, Magallanes-Abad N, Basallote-Gonzalez M, Gutierrez-Perez JL. Effectiveness of Chlorhexidine Gel Versus Chlorhexidine Rinse in Reducing Alveolar Osteitis in Mandibular Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:441-5.
  21. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76:441-8.
  22. Raether D, Walker PO, Bostrum B, Weisdorf D. Effectiveness of oral chlorhexidine for reducing stomatitis in a pediatric bone marrow transplant population. *Pediatr Dent*. 1989;11:37-42.
  23. Nashwan AJ. Use of chlorhexidine mouthwash in children receiving chemotherapy: a review of literature. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011;28:295-9.
  24. Mehdipour M, Taghavi Zenoz A, Asvadi Kermani I, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouth-

## Exodoncia en pacientes que reciben terapia dual antiplaquetaria

Paulino Sánchez-Palomino <sup>1</sup>, Paulino Sánchez-Cobo <sup>2</sup>, Alberto Rodríguez-Archilla <sup>3</sup>, Maximino González-Jaranay <sup>4</sup>, Gerardo Moreu <sup>4</sup>, José-Luis Calvo-Guirado <sup>5</sup>, Miguel Peñarrocha-Diago <sup>6</sup>, Gerardo Gómez-Moreno <sup>7</sup>

- <sup>1</sup> Doctor en Odontología, Master de Periodoncia e Implantes, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, Granada, España
- <sup>2</sup> Doctor en Odontología, Jefe del Servicio de Estomatología del Hospital Princesa de Jaén, Jaén, España
- <sup>3</sup> Profesor Titular de Medicina Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, Granada, España
- <sup>4</sup> Profesor Titular de Periodoncia, Director del Master de Periodoncia e Implantes, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, Granada, España
- <sup>5</sup> Catedrático de Odontología, Director de la Cátedra Internacional de Investigación en Odontología, Universidad Católica de San Antonio de Murcia, UCAM, Murcia, España
- <sup>6</sup> Catedrático de Cirugía Oral, Departamento de Estomatología, Universidad de Valencia, Facultad de Medicina y Odontología, España
- <sup>7</sup> Profesor Titular de Odontología en Pacientes Especiales, Director del Master de Periodoncia e Implantes, Director del Grupo de Investigación Farmacológica en Odontología, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, Granada, España

Correspondencia:  
Dept. de Odontología en Pacientes Especiales  
Master de Periodoncia e Implantes y  
Grupo de Investigación Farmacológica en Odontología  
Facultad de Odontología, Universidad de Granada  
Colegio Máximo s/n  
E18071, Granada, España  
ggomez@ugr.es

### Indexed in:

- Science Citation Index Expanded
- Journal Citation Reports
- Index Medicus, MEDLINE, PubMed
- Excerpta Medica, Embase, SCOPUS,
- Índice Médico Español
- DIALNET
- LATINDEX

### Resumen

**Antecedentes:** La terapia dual antiplaquetaria consiste en administrar fármacos antiplaquetarios (antiagregantes) (clopidogrel y aspirina) para prevenir procesos trombóticos, como una medida preventiva en pacientes con enfermedad coronaria aguda, o en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de un protocolo para la realización de exodoncias en pacientes que reciben terapia antiplaquetaria dual.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio 32 pacientes en tratamiento antiagregante dual a los que se le realizaron exodoncias. Las variables incluidas en el estudio fueron: fracción colágeno-epinefrina, fracción colágeno-ADP, superficie quirúrgica, medidas postquirúrgicas y efectos adversos. A todos los pacientes se les aplicó como medida postquirúrgica la sutura del alveolo y una gasa impregnada en un agente antifibrinolítico (ácido tranexámico) que el paciente comprimía durante 30 minutos. Se realizó una estadística descriptiva y analítica en la que se utilizó el test de t-Student para la comparación de dos medias en variables cuantitativas; se realizó un análisis de regresión simple mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró como nivel mínimo de significación un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** El valor de la fracción colágeno/epinefrina fue  $264,53 \pm 55,624$  segundos con un rango comprendido entre 135 y 300 segundos, y el de la fracción colágeno/ADP fue  $119,41 \pm 44,216$  segundos, ambos valores fueron más elevados que las cifras normales. Ningún paciente presentó sangrado postoperatorio, hematoma o infección con las medidas postquirúrgicas instauradas.

**Conclusiones:** La exodoncia en pacientes bajo terapia antiagregante dual fue segura utilizando sutura y aplicación de una gasa impregnada con ácido tranexámico, que el paciente comprimió durante 30 minutos.

**Palabras clave:** Ácido acetil salicílico, clopidogrel, ácido tranexámico, exodoncia, función plaquetaria.