



FACULTAD DE MEDICINA  
Y ODONTOLOGÍA

# Papel de la vitamina E tópica en el tratamiento de la mucositis oral, una revisión sistemática.

Autora: Mencía Vázquez Rico

Tutora: Pilar Gándara Vila

Cotutora: Valeria Sanmartin Barragans

Departamento: Medicina Oral

Curso 2022/23

Trabajo de Fin de Grao presentado en la Facultade de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Odontología

# Índice

Resumen: .....	3
Abstract: .....	3
Resumo:.....	4
1.-Introducción .....	5
1.1.-Cáncer de cabeza y cuello .....	5
1.2.-Mucositis oral.....	6
1.2.1.-Concepto .....	6
1.2.2.-Epidemiología y etiopatogenia.....	6
1.2.3.-Clínica .....	7
1.3.-Tratamiento de la mucositis oral .....	11
1.4.-La vitamina E.....	11
1.4.1.-Propiedades de la vitamina E y sus usos .....	12
1.4.2.-Preparados comerciales.....	13
2.-Justificación .....	13
3.-Objetivos .....	14
4.-Material y métodos.....	14
4.1.-Criterios de inclusión y exclusión .....	15
5.-Resultados .....	15
6.-Discusión.....	21
7.-Conclusiones .....	25
8.-Bibliografía .....	25

## Resumen:

La vitamina E es un antioxidante que produce una mejoría en la respuesta inmunitaria, elimina los radicales libres liberados durante la inflamación y actúa como estabilizador de la membrana celular. Hasta la fecha no se han descrito efectos indeseables de la misma. Por esta razón ha sido empleada en el tratamiento de las mucositis orales en niños y adultos.

En esta revisión bibliográfica hemos llevado a cabo una búsqueda en tres bases de datos con los términos libres "oral mucositis" "vitamin E" con el fin de observar la eficacia de la vitamina E tópica como tratamiento de la mucositis oral inducida por radioterapia y/o quimioterapia.

En términos generales hemos observado que este tratamiento sí obtiene resultados positivos sobre la MO. Sin embargo, todavía existen dudas para la elección de la dosis ideal, el uso de otros fármacos complementarios o la recomendación de una higiene oral específica.

## Abstract:

Vitamin E is an antioxidant that enhances immune response, scavenges free radicals released during inflammation and acts as a cell membrane stabiliser. To date, no undesirable effects have been reported. For this reason it has been used in the treatment of oral mucositis in children and adults.

In this literature review we have carried out a search in three databases with the free terms "oral mucositis" "vitamin E" in order to observe the efficacy of topical vitamin E as a treatment for oral mucositis induced by radiotherapy and/or chemotherapy.

In general terms, we have observed that this treatment does have positive results on OM. However, there are still doubts about the choice of the ideal dose, the use of other complementary drugs or the recommendation of specific oral hygiene.

## Resumo:

A vitamina E é un antioxidante que mellora a resposta inmune, elimina os radicais libres liberados durante a inflamación e actúa como estabilizador da membrana celular. Ata a data, non foron descritos efectos indeseables. Por este motivo utilizouse no tratamento da mucosite oral en nenos e adultos.

Nesta revisión bibliográfica realizamos unha busca en tres bases de datos cos termos libres "oral mucositis" "vitamin E" co fin de observar a eficacia da vitamina E tópica como tratamento da mucosite oral inducida por radioterapia e/ou quimioterapia.

En termos xerais, observamos que este tratamento ten resultados positivos na MO. Non obstante, aínda quedan dúbidas sobre a elección da dose ideal, o uso doutros fármacos complementarios ou a recomendación dunha hixiene bucal específica.

# 1.-Introducción

## 1.1.-Cáncer de cabeza y cuello

Los cánceres de cabeza y cuello son un grupo de tumores malignos que pueden localizarse en la cavidad oral, la garganta, la laringe, las glándulas salivales y/o los senos nasales y paranasales. La cirugía y la radioterapia (RT), a veces combinada con quimioterapia (QT) son los principales enfoques terapéuticos de dicha patología.<sup>1</sup>

Los regímenes de tratamiento agresivos son eficaces para el control y la curación del tumor en algunas ocasiones, pero también causan efectos secundarios graves como sequedad bucal, mucositis y dificultades en la deglución.<sup>1</sup>

De acuerdo con la Agencia Nacional de Investigación del Cáncer en el año 2020 se registraron un total de 168.498 nuevos casos de cánceres de cabeza y cuello en Europa, provocando en ese mismo año 73.484 muertes. Asimismo, a nivel mundial se diagnosticaron un total de 931.931 nuevos casos, provocando 467.125 muertes.<sup>2</sup>

Por otra parte, a nivel mundial existe una incidencia del 4,1% y un índice de mortalidad del 1,9% en referencia al cáncer oral y de labio, es decir casi la mitad de los pacientes diagnosticados de este tipo de cánceres fallecen.<sup>3</sup>

Concretamente, el carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral y el octavo cáncer más prevalente en todo el mundo. Suele aparecer en varones, durante la sexta y séptima década de vida, con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol. Entre los individuos jóvenes, la aparición del COCE es poco frecuente, pero en diferentes cohortes se ha observado un aumento de la incidencia de esta neoplasia maligna en este grupo poblacional, que representa entre el 3,1% y el 18,8% de todos los casos. La patogénesis del COCE en pacientes jóvenes también representa una cuestión discutible. Dado que, por lo general, los individuos jóvenes están expuestos durante un periodo más corto a los efectos del tabaco y el alcohol, se ha especulado con la posibilidad de que la etiología del COCE difiera entre los pacientes más jóvenes y los de más edad. De hecho, se ha planteado la hipótesis de que otros

factores de riesgo desconocidos podrían estar asociados con el desarrollo del COCE en dicho grupo poblacional. Se ha sugerido que factores como el virus del papiloma humano, alteraciones epigenéticas y alteraciones genéticas pueden estar relacionados con la aparición de COCE en pacientes jóvenes, pero debido a la existencia de numerosas limitaciones para concluir la causa, no existe de momento un consenso.<sup>4</sup>

## 1.2.-Mucositis oral

### 1.2.1.-Concepto

La mucositis oral (MO) hace referencia a las lesiones, caracterizadas por la presencia de eritema y ulceración, de la mucosa oral observadas en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y/o radioterapia.<sup>5,6</sup>

La MO es una complicación dolorosa que provoca inflamación, disfagia, sequedad bucal, alteraciones del gusto, pérdida de peso, infecciones secundarias e incluso en algunas ocasiones halitosis y disgeusia. Estas complicaciones pueden afectar significativamente al tratamiento, prolongar la hospitalización y disminuir la calidad de vida del paciente.<sup>6,7</sup>

### 1.2.2.-Epidemiología y etiopatogenia

Esta complicación se produce hasta en el 80% de los pacientes que reciben quimioterapia de alta dosis, hasta en el 100% de los pacientes que reciben radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello y aproximadamente en el 20-40% de pacientes que reciben quimioterapia convencional.<sup>6</sup>

El desarrollo de la mucositis depende no sólo del tratamiento oncológico, las dosis y el número de ciclos, sino que también está vinculado a las características de los pacientes. En general, la edad avanzada, el sexo femenino, el elevado peso corporal, una eliminación reducida de fármacos y la susceptibilidad genética son factores de riesgo de desarrollo de la mucositis.<sup>8</sup>

Con respecto a la radioterapia se ha visto que los signos clínicos iniciales de la MO, incluyendo eritema de la mucosa y descamación superficial, pueden aparecer tras una dosis de radiación acumulada de 20 a 30 Gy tras un período de 8 a 15 días desde el inicio de este tratamiento.<sup>9,10</sup>

Por otro lado, los agentes antineoplásicos, empleados en la quimioterapia, que producen MO más frecuentemente son, de mayor a menor frecuencia: Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Doxirrubicina y 6-Mercaptopurina. Esta MO se desarrolla entre el 3º y 7º día postadministración del tratamiento.<sup>10</sup>

Por su parte, la etiología de la mucositis puede explicarse en una serie de etapas que ocurren de manera consecutiva y se encuentran vinculadas entre ellas.<sup>8</sup>

En primer lugar, la radioterapia y/o la quimioterapia inducen el daño celular y la generación de radicales libres que provocan la muerte de las células epiteliales basales. A esto le sigue el aumento de los factores inflamatorios, que exagera la muerte de las células. El aumento de las citoquinas proinflamatorias provoca ulceraciones en la mucosa, lo que acelera la infección secundaria. Tras esto, en la mayoría de los casos la MO es un proceso agudo que se resuelve por sí mismo una vez finalizado el tratamiento oncológico, llegando a la etapa final de cicatrización.<sup>6,11</sup>

Además, al dar comienzo la fase ulcerosa de la MO, la pérdida de integridad de la mucosa da lugar a lesiones extremadamente dolorosas propensas a la colonización bacteriana. En ocasiones incluso pueden llegar a producirse infecciones locales como la infección por el virus del herpes simple (VHS) y la candidiasis. En pacientes neutropénicos y/o inmunodeprimidos por la quimioterapia, estas lesiones ulcerosas pueden proporcionar una vía para la sepsis sistémica, que puede poner en peligro la vida del paciente.<sup>11,12</sup>

### 1.2.3.-Clínica

Actualmente, existen diferentes clasificaciones para la MO, cuyos parámetros varían entre ellas. La escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la evaluación de la mucositis oral tiene en cuenta criterios objetivos, como la presencia de eritema o ulceración. Se trata de criterios funcionales basados en la capacidad del paciente para comer.<sup>8</sup>

Por otra parte, el sistema de puntuación Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) mide el grado de ulceración/formación de pseudomembranas y eritema en nueve puntos de la cavidad oral (labio

superior e inferior, mejilla interna derecha e izquierda, lengua ventral y lateral derecha e izquierda, suelo de la boca, paladar blando/fauces y paladar duro). En cada zona, el eritema se evalúa utilizando una escala de 3 puntos, y la ulceración/formación de pseudomembrana se evalúa utilizando una escala de 4 puntos. El valor de OMAS se obtiene sumando las puntuaciones parciales de eritema y ulceración/pseudomembrana en cada zona y haciendo un promedio de estas puntuaciones en todas las zonas afectadas.<sup>13</sup>

En términos más subjetivos existe la Escala Internacional Infantil de Evaluación de la Mucositis (ChIMES) que valora la sintomatología de la MO en función a cuatro preguntas en una escala de 6 puntos.<sup>13</sup>

La OMS <sup>14</sup> propone la siguiente:

- Grado 0: No hay mucositis oral
- Grado 1: Eritema y dolor
- Grado 2: Úlceras, puede comer sólidos
- Grado 3: Úlceras, requiere dieta líquida (debido a la mucositis)
- Grado 4: Úlceras, no es posible la alimentación (debido a la mucositis)

El sistema OMAS <sup>15</sup> su puntuación en los siguientes valores:

- Ulceración/pseudomembrana:
  - 0: ausencia de lesión
  - 1: <1cm<sup>2</sup>
  - 2: 1cm<sup>2</sup>-3cm<sup>2</sup>
  - 3: >3cm<sup>2</sup>
- Eritema:
  - 0: ninguno
  - 1: no grave
  - 2: grave

La escala ChIMES <sup>13</sup> propone para su clasificación las siguientes cuestiones acompañadas de la imagen añadida:

- ¿Cuál de las siguientes caras describe mejor el dolor que sientes en la boca o en la garganta ahora?
  - 0: no duele
  - 1: duele muy poco
  - 2: duele un poco más
  - 3: duele bastante
  - 4: duele mucho
  - 5: duele muchísimo
  
- ¿Cuál de las siguientes caras muestra como de difícil es para ti tragar saliva/escupir debido al dolor de boca o garganta?:
  - 0: no es difícil
  - 1: muy poco difícil
  - 2: un poco más difícil
  - 3: bastante difícil
  - 4: muy difícil
  - 5: no puedo tragar
  - No sabe
  
- ¿Cuál de las siguientes caras muestra como de difícil es para ti comer debido al dolor de boca o garganta?:
  - 0: no es difícil
  - 1: muy poco difícil
  - 2: un poco más difícil
  - 3: bastante difícil
  - 4: muy difícil
  - 5: no puedo comer
  - No sabe
  
- ¿Cuál de las siguientes caras muestra como de difícil es para ti beber debido al dolor de boca o garganta?:
  - 0: no es difícil
  - 1: muy poco difícil
  - 2: un poco más difícil
  - 3: bastante difícil

- 4: muy difícil
- 5: no puedo beber
- No sabe

























Pain						
1. Which of these faces best describes how much pain you feel in your mouth or throat now? Circle one.						
						
0 No hurt	1 Hurts a little bit	2 Hurts a little more	3 Hurts even more	4 Hurts a whole lot	5 Hurts worst	
Function						
2. Which of these faces shows how hard it is for you to SWALLOW your saliva/spit today because of mouth or throat pain? Circle one.						
						<input type="checkbox"/> Can't tell
0 Not hard	1 Little bit hard	2 Little more hard	3 Even harder	4 Very hard	5 Can't swallow	
3. Which of these faces shows how hard it is for you to EAT today because of mouth or throat pain? Circle one.						
						<input type="checkbox"/> Can't tell
0 Not hard	1 Little bit hard	2 Little more hard	3 Even harder	4 Very hard	5 Can't eat	
4. Which of these faces shows how hard it is for you to DRINK today because of mouth or throat pain? Circle one.						
						<input type="checkbox"/> Can't tell
0 Not hard	1 Little bit hard	2 Little more hard	3 Even harder	4 Very hard	5 Can't drink	

Figura 1. Escala CHIMES para la clasificación de MO. <sup>13</sup>

Y finalmente, también se puede graduar el estado de la MO con los Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos versión 5 (NCI CTCEA v5):<sup>16</sup>

- Grado 1: asintomático o síntomas leves; intervención no indicada.
- Grado 2: dolor moderado o úlcera que no interfiere con la ingesta oral; dieta modificada indicada.
- Grado 3: dolor intenso, que interfiere con la ingesta oral.
- Grado 4: consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.
- Grado 5: fallecimiento.

### 1.3.-Tratamiento de la mucositis oral

Según Daugelaite <sup>6</sup> los métodos de tratamiento se clasifican, de forma general, en siete grupos:

1. Cuidado oral básico
2. Factores de crecimiento y citoquinas
3. Agentes antiinflamatorios
4. Antimicrobianos, agentes de recubrimiento anestésicos y analgésicos
5. Láser y otras terapias de luz
6. Crioterapia
7. Agentes naturales como jalea real, suplementos de zinc o *Lactobacillus brevis* CD2.

Por su parte en la revisión de Cochrane <sup>17</sup>, además, se ha estudiado la efectividad de otros tratamientos, de acuerdo con la evidencia científica, como: vitamina E, clorhexidina, enjuague de fenitoína, desbridamiento, alopurinol o sal y soda.

### 1.4.-La vitamina E

La vitamina E es un antioxidante que produce una mejoría en la respuesta inmunitaria <sup>18</sup> por lo que, éste y otros antioxidantes como la vitamina A han sido empleados para el tratamiento de diferentes lesiones de la cavidad oral por su inhibición de la peroxidación lipídica de la membrana celular.<sup>19</sup>

Los mecanismos a los que se le ha atribuido esta mejora en la respuesta inmunitaria incluirían la reducción de la producción de la prostaglandina E2 por la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa 2 (COX) mediada a través de la producción de monóxido de nitrógeno (NO), la mejora de la formación de sinapsis inmunológicas efectivas en las células T nativas y el inicio de las señales de activación de las células T y la modulación del equilibrio entre los linfocitos T Helper 1 y 2 (Th1/Th2). Además de una mayor actividad de las células natural killer (células NK) y cambios en la función dendrítica como una menor producción de interleuquina 12 (IL-12).<sup>18</sup>

Concretamente en la cavidad oral se ha empleado la vitamina E oleosa y el aceite de palma con el fin de proteger al esmalte contra el desgaste dental erosivo<sup>20</sup> y acetato de vitamina E para mejorar la inflamación en pacientes con *Candida Albicans* debido a la supresión de la activación de NF-kappaB (NF-kB).<sup>21</sup> Todo ello con estudios in vitro.

Por otra parte, se ha llevado a cabo un estudio en el que la vitamina E en combinación con la pentoxifilina administrada de manera sistémica, redujo la gravedad y la duración de la mucositis oral y la disfagia inducidas por la radioterapia, con una mejora significativa de la ingesta oral y la calidad de vida de los pacientes. La inhibición, producida por estos dos compuestos, del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ 1) como mediador inflamatorio, parece tener efecto para la protección contra la radiación.<sup>22</sup>

También, la asociación de pentoxifilina-tocoferol (vitamina E)-clodronato (PENTOCLO) resulta una opción, aunque relativamente nueva, eficaz en el tratamiento de la osteoradionecrosis mandibular, que necesita ser investigada en profundidad para la determinación de dosis óptimas de los fármacos mencionados y los posibles efectos secundarios a largo plazo.<sup>23,24</sup>

#### 1.4.1.-Propiedades de la vitamina E y sus usos

La vitamina E previene el daño tisular, contribuye a la regeneración celular y a la epitelización de las mucosas, protege a las células y tejidos especializados, como vasos, del daño oxidativo y refuerza el sistema inmunitario mediante la producción de leucocitos.<sup>25</sup>

Además, este antioxidante posee otras propiedades tan significativas como son la modulación de mediadores inflamatorios,<sup>26</sup> efectos neuroprotectores (empleada en enfermedades como el Alzheimer), prevención contra ciertas enfermedades cardiovasculares, fotoprotección<sup>27</sup> y mejora en la situación morfológica de agrandamiento gingivales inducidos por ciclosporina A.<sup>28</sup>

En lo referente a la MO, sabiendo que dicha patología se desarrolla debido al daño directo e indirecto a las células epiteliales y a la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), la vitamina E por su parte, ha demostrado efectos positivos en la reducción de la producción de ROS o en la mejora de su eliminación.<sup>29</sup>

#### 1.4.2.-Preparados comerciales

La vitamina E es una familia de compuestos liposolubles que consta de dos grupos principales: tocoferoles y tocotrienoles. Cada grupo puede dividirse a su vez en cuatro isómeros diferentes: alfa, beta, gamma y delta, dependiendo de la presencia y posición del grupo o grupos metilo como cadena lateral. La vitamina E, en particular el  $\alpha$ -tocoferol, se encuentra en una gran cantidad de alimentos como aceites vegetales, aceite de palma, germen de trigo, aceituna, cebada, soja, frutos secos y cereales.<sup>27</sup>

Podemos encontrar vitamina E en múltiples formas formando parte de un producto comercial, ya sea como ingrediente único <sup>27</sup> como es el caso del  $\alpha$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocotrienol y TRF (fracción rica en tocotrienol) o con diferentes formulaciones como el Succinato de vitamina E empleado con función anticarcinogénica <sup>30</sup> o el acetato de vitamina E. <sup>27</sup> Y como parte de otros productos como es el caso del aceite de palma.<sup>27</sup>

## 2.-Justificación

Como hemos expuesto previamente, en la actualidad no existe una terapia específica con la suficiente evidencia científica, para tratar las lesiones producidas por la MO y, por otro lado, en la literatura está descrito que los antioxidantes, como la vitamina E, son sustancias que pueden prevenir el daño oxidativo de las células <sup>31</sup> y limitar el daño tisular de los radicales libres, pudiendo reducir la gravedad de la MO durante los tratamientos contra el cáncer.<sup>32</sup>

Si bien existen diferentes estudios donde tratan la MO con vitamina E tópica y/o sistémica, decidimos encaminar la búsqueda bibliográfica hacia el uso de vitamina E tópica, ya que la suplementación sistémica con vitamina E no ha dado resultados clínicamente significativos en la reducción de la incidencia o la gravedad de la MO.<sup>29</sup>

### 3.-Objetivos

Teniendo esto en cuenta, nos planteamos como objetivo de este trabajo la realización de una revisión sistemática de alcance para comprobar qué estudios hay publicados respecto al uso de la vitamina E tópica en la mucositis oral. La revisión sistemática se llevará a cabo siguiendo la metodología PRISMA y la pregunta formulada en base al formato Concepto (C) Contexto (C) y Población (P). Cuál es la naturaleza y alcance de la literatura existente en el uso de la vitamina E tópica (C) en la mucositis oral (P) en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y radioterapia (C).

### 4.-Material y métodos

Se ha llevado a cabo una búsqueda en 3 bases de datos: PubMed, WOS y Scopus utilizando los términos libres: “oral mucositis” “vitamin e” sin operadores booleanos con artículos publicados desde enero del 1990 a diciembre del 2022. Cabe destacar que la ausencia del empleo de términos MESH se debe a la falta de artículos encontrados con este criterio, por lo que se decidió emplear en su lugar términos libres.

Dicha búsqueda se complementó con la búsqueda manual de referencias bibliográficas en los documentos encontrados con el fin de localizar más estudios no identificados con la búsqueda electrónica.

Siguiendo la metodología PRISMA una vez completada la búsqueda después de eliminar duplicados, la selección de artículos se realizó a partir de la revisión de sus títulos y resúmenes. Aquellas publicaciones que cumplían con los criterios de inclusión y no cumplían ninguno de exclusión fueron leídas y analizadas en su totalidad. La evaluación de la elegibilidad de los estudios fue realizada por dos revisores de manera independiente (MVR y VSB), estandarizada y no cegada, en caso de no coincidir en algún artículo se discutió con un tercer investigador (PGV) para toma de decisión final. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:<sup>33</sup>

#### 4.1.-Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de artículos se emplearon los siguientes criterios de exclusión e inclusión (tabla 1) según los intereses de la investigación de acuerdo con la metodología PRISMA.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Utilización de vitamina E tópica	Utilización de vitamina E sistémica
Utilización de otras vitaminas, pudiendo extraerse resultados sólo de vitamina E	Estudio donde no puedan extraerse resultados concretos sobre el uso de vitamina E tópica
Artículo en español/inglés	Artículo en otros idiomas
Paciente sometido a quimioterapia/radioterapia	Revisiones bibliográficas
	Estudio con animales

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.

#### 5.-Resultados

Tras llevar a cabo la búsqueda en las diferentes bases de datos encontramos un total de 167 artículos distribuidos según las bases de datos de la siguiente forma:

- 44 artículos en PubMed
- 79 artículos en WOS
- 44 artículos en Scopus

Del total de 167 artículos, 58 estaban duplicados, por lo que el total, tras eliminar estos, resultó ser de 109.

Entre los artículos de la base de datos PubMed fueron excluidos un total de 28 artículos por título y/o resumen (9 porque hacen referencia a vitamina E sistémica y 19 porque no tratan el tema de estudio) quedando 15 artículos para la siguiente selección. A continuación, fueron eliminados un total de 10 artículos por el contenido de los mismos (2 por el uso de vitamina E sistémica, 5 por

tener un formato de trabajo diferente a artículo, 1 porque no se obtiene un resultado aislado de la vitamina E tópica, 1 por llevar a cabo el estudio sobre animales y 1 por estar en un idioma diferente a inglés o español). Resultando un total de 5 artículos para la extracción de datos.

Entre los artículos de la base de datos WOS fueron excluidos un total de 49 artículos por título y/o resumen (13 porque hacen referencia a vitamina E sistémica, 30 porque no tratan el tema de estudio, 3 porque no se obtiene un resultado aislado de la vitamina E tópica, 2 por ausencia de resumen y 1 por un formato de trabajo diferente a artículo) quedando 1 artículo para la siguiente selección. Finalmente, este artículo cumplía los criterios de inclusión y se seleccionó para nuestro trabajo.

Entre los artículos de la base de datos Scopus fueron excluidos un total de 13 artículos por título y/o resumen (6 porque hacen referencia a vitamina E sistémica y 7 porque no tratan el tema de estudio) quedando 3 artículos para la siguiente selección. Se eliminaron un total de 2 artículos por el contenido de los mismos (por tener un formato de trabajo diferente a artículo). Resultando así 1 artículo interesante para este trabajo.

Todos estos datos aparecen reflejados en la figura 2 siguiendo la metodología PRISMA.

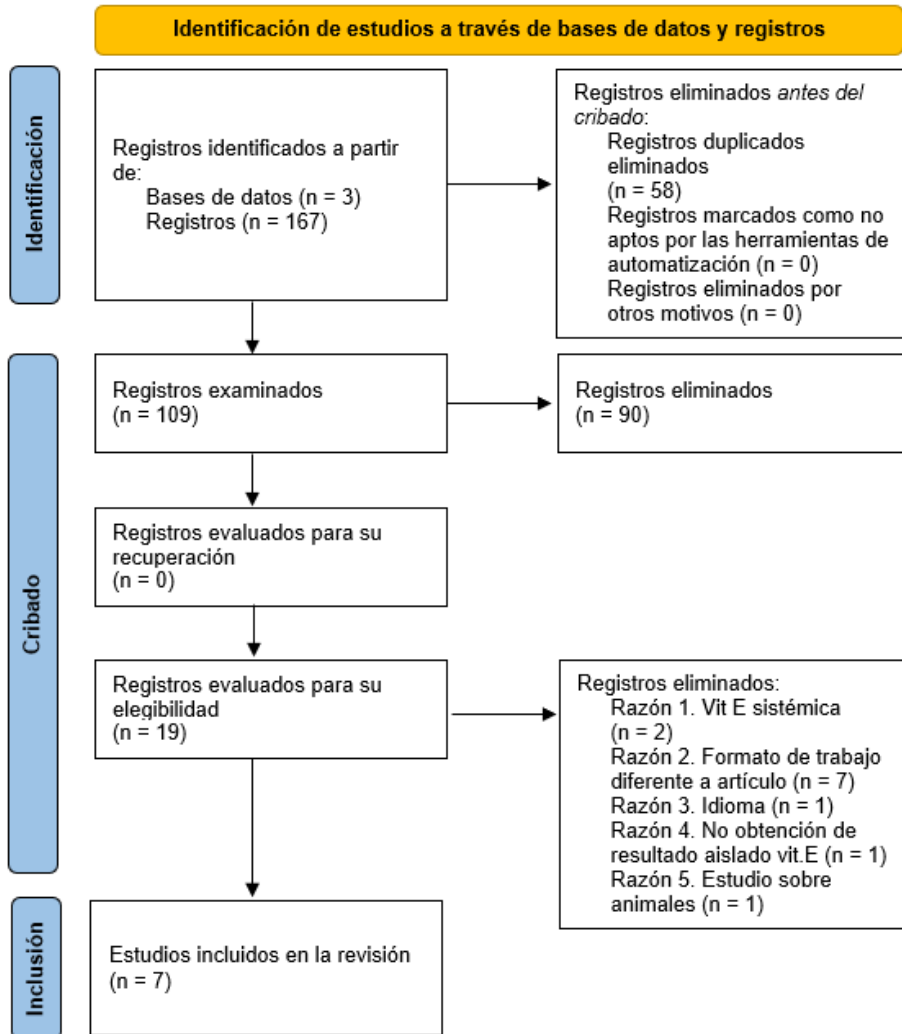


Figura 2. Diagrama de flujo siguiendo la metodología PRISMA.

	Estudio	País	Tipo de estudio	Edad de población	Sexo	Tamaño muestra	Tipo de cáncer	Estadío mucositis	Dosis TTO /tiempo	Intervención	Intervención comparativa	Resultados
QMT	El – Housseiny et al. 2007	Egipto	Ensayo aleatorizado	Pediátricos Menores de 12 años	-	80	-	0-IV Escala OMS	-	Cápsula de 100 mg de VE 2 v/d	Ingesta de cápsula de 100mg de VE 2 v/d	VE tópica tiene mejores resultados en el tto de la mucositis que la sistémica. VE tópica no mejora lesiones infectadas. Más estudios de vitamina E y antimicrobianos.
	Khurana et al. 2013	India	Ensayo aleatorizado	Pediátricos 6-15 años	57 V 15 F	72	ALL, AML, NHL	Escala OMS, OMAS, ChIMES	-	200mg de VE en solución acuosa diarios. 3 v/d 1 semana	Pycnogenol en solución acuosa 1mg/kg al día 3 v/d 1 semana. Glicerina en sol. Acuosa	VE y Pycnogenol son seguros para el tratamiento de la mucositis. Pycnogenol no tiene efecto en mucositis tipo IV. Más estudios para obtener unos resultados más sólidos.
	Solduzian et al.2021	Irán	Ensayo aleatorizado controlado con placebo a doble ciego	Adultos	-	80	ALL, AML	Escala NCICTCEA v5	16 dosis: Busulfan 0,8mg/kg IV 2 dosis: ciclofosfamida 60 mg/kg	400 IU de VE en solución acuosa 2 v/d (total de 14 días, empieza con el inicio de QMT y finaliza 7 días tras la transfusión)	Placebo 2 v/d (total de 14 días)	Efecto beneficioso de la VE para acortar el tiempo de la mucositis oral. Necesario más estudios para consolidar una rutina de administración de la VE en estos pacientes.
	Sung et al. 2007	Canadá	Ensayo aleatorizado controlado con placebo a doble ciego	Pediátricos, Media de 12.7 años	-	45 : 22 VE 23 placebo	Sarcoma de Ewing (+ común)	Escala OMS	2-6 ciclos de doxorubicina en cada ciclo 60mg/m <sup>2</sup>	800 mg de VE en aceite una vez al día durante 2 semanas.	Placebo una vez al día durante 2 semanas.	La VE no reduce la MO en niños que reciben quimioterapia con doxorubicina.
	Wadleigh et al. 1992	EEUU	Ensayo aleatorizado controlado con placebo a doble ciego	Adultos Edad media 61,3 años	-	18	OC, AML, ORP, HCC	Escala OMS	Cisplatino, Doxorubicina, 5fluorouracilo, citarabina	Aceite de VE 400mg 2 veces al día durante 5 días.	Placebo: aceite de soja y de coco.	La VE acelera la curación de estas lesiones. La VE no tiene efectos tóxicos. Son necesarios más estudios.
N/C	Sener et al. 2019	Turquía	Ensayo aleatorizado controlado con diseño de grupos paralelo	Pediátricos Mínimo 2 años	77 V 73 F	150 75 con MO 75 sin	-	Escala OMS	-	100 IU de VE 2 veces al día de forma tópica	Miel 1-1,5 g por kg diario: 2v/d Clorhexidina 2v/d	Ninguno de los 3 compuestos muestra total efectividad. La VE presenta mayor efectividad seguida de la miel. Se recomienda VE para el manejo de MO.
RTP	Ferreira et al. 2004	Brasil	Ensayo aleatorizado a doble ciego	55,4 años de media	48 V 6 F	54: 28VE 26 Placebo	OC, ORP	I-IV Escala OMS, RTOG/EORTC	50-60 Gy/ 5-6 semanas	Cápsula de 400 mg de VE en aceite: disolución durante 5' en boca 2v/d durante RTP	Cápsula de 500mg de placebo en aceite 2 v/d durante tto de RTP	Grupo VE menor frecuencia de mucositis sintomática. VE no toxicidad. VE protección de la mucosa oral ante la radiación. Más estudios son necesarios.

RTP: radioterapia, QMT: quimioterapia, VE: vitamina E, OC: cavidad oral, ORP: oro-faringe, ALL: leucemia aguda linfoblástica, AML: leucemia aguda mieloblástica, NHL: Linfoma No-Hodking, HCC: cáncer hepatocelular.

Tabla 2. Análisis de los artículos seleccionados.

Finalmente, se llevó a cabo la lectura y extracción de datos de 7 artículos, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados entre los años 1992 a 2022 (Tabla 2).

El índice de concordancia Kappa de Cohen entre los evaluadores fue de 0,85 lo que indica una muy buena concordancia según los criterios establecidos por Landis y Koch.<sup>34</sup>

En cuanto a localización geográfica de los estudios, todos ellos se llevan a cabo en distintos países. 3 de ellos son realizados en países asiáticos,<sup>13,25,29</sup> 2 en América del norte,<sup>35,36</sup> Ferreira et al.<sup>37</sup> realiza su trabajo en Brasil y El-Housseiny et al.<sup>38</sup> en Egipto.

Solamente uno de los trabajos seleccionados se desarrolla en ámbito hospitalario<sup>25</sup> en el resto de estudios, las pautas son llevadas a cabo por los pacientes en su domicilio.

En lo referente al tratamiento, hemos observado que uno<sup>25</sup> no especifica el tratamiento al que fueron sometidos los pacientes, 5 estudian los efectos sobre pacientes sometidos a QMT<sup>13,29,35,36,38</sup> y en otro en pacientes sometidos a RTP.<sup>37</sup>

La mayor parte de los estudios trabajan con población pediátrica<sup>13,25,36,38</sup> mientras los tres restantes sobre población adulta 2 QMT<sup>29,35</sup> y 1 RTP.<sup>37</sup>

Se han estudiado datos de un total de 499 pacientes. El artículo que presenta el tamaño muestral más pequeño, de 18 participantes, es el de Wadleigh et al,<sup>35</sup> frente al de Sener et al<sup>25</sup> con la muestra más extensa con 150 participantes. El resto de trabajos presentan grupos poblacionales mayores de 40 personas.

Si nos centramos en el tipo de cáncer que afecta a los pacientes, observamos bastante disparidad, el cáncer de cabeza y cuello aparece recogido en 2 trabajos<sup>35,37</sup> uno en el que el tratamiento principal era la QMT<sup>35</sup> y otro la RTP<sup>37</sup>. La Leucemia aguda Linfoblástica (ALL) aparece en pacientes de 2 trabajos<sup>13,29</sup> donde en ambos casos es tratada mediante QMT y por su parte la Leucemia Aguda Mieloblástica (AML) aparece recogida en 3 estudios<sup>13,29,35</sup> en los que también es tratada con QMT.

Por otra parte, existen cánceres estudiados solo en 1 trabajo como son el Linfoma No-Hodgkin<sup>13</sup>, el sarcoma de Edwing, el osteosarcoma, el linfoma de células grandes<sup>36</sup> y el cáncer hepatocelular<sup>35</sup>. Todos ellos tratados mediante QMT y 2 trabajos no recogen el tipo de cáncer.<sup>25,38</sup>

A la hora de clasificar la mucositis 6<sup>13,25,35-38</sup> emplean la escala de la OMS, 4 lo hacen de forma única<sup>25,35,36,38</sup> y 2 combinada, bien junto con la OMAS y CHiMES<sup>13</sup> o con la RTOG/EORTC<sup>37</sup>. Solduzian et al.<sup>29</sup> es el único autor que no trabaja con la escala de la OMS, utiliza la escala NCICTCEA v5.

En cuanto a las intervenciones a las que son sometidos los pacientes, todos los estudios cuentan con un grupo de pacientes comparativo. En 4 trabajos<sup>29,35-37</sup> encontramos grupo placebo. El Housseiny et al.<sup>38</sup> realiza una comparación con la vitamina E sistémica, Khurana et al.<sup>13</sup> con el pycnogenol y Sener et al.<sup>25</sup> con clorhexidina y miel. El Housseiny et al.<sup>38</sup> realiza una comparación con la vitamina E sistémica, Khurana et al.<sup>13</sup> con el pycnogenol y Sener et al.<sup>25</sup> con clorhexidina y miel.

Si nos centramos en la forma de administración de la vitamina E en 2 trabajos se aplica en solución acuosa<sup>29 13</sup>, Sener et al.<sup>25</sup> no determina el formato de aplicación (solución acuosa, aceite...) y 4 trabajos presentan la vitamina E en aceite.<sup>35-38</sup>

En cuanto a las dosis administradas varían entre los trabajos. Solduzian et al.,<sup>29</sup> Sung et al.<sup>36</sup>, Wadleigh et al.<sup>35</sup> y Ferreira et al.<sup>37</sup> administran 800mg de vitamina E diarios, todos excepto Sung et al.<sup>36</sup> los dispensan en 2 dosis diarias. Por su parte Khurana et al.,<sup>13</sup> El – Housseiny et al.<sup>38</sup> y Sener et al.<sup>25</sup> coinciden empleando 200mg de vitamina E diarios. Khurana et al.<sup>13</sup> divide el tratamiento en 3 dosis diarias mientras que El – Housseiny et al.<sup>38</sup> y Sener et al.<sup>25</sup> lo dispensan en 2 dosis.

Por último, todos los trabajos excepto el de Sung et al.<sup>36</sup> demuestran efectividad, observando una curación más rápida de la mucositis oral en el grupo de vitamina E, en todos solicitan la realización de más estudios. Además, en ninguno encuentran toxicidad en el uso de la vitamina E.

## 6.-Discusión

Una de las principales complicaciones del tratamiento no quirúrgico del cáncer oral es la MO. Se considera un resultado inherente a la quimioterapia o radioterapia en la región de cabeza y cuello, en pacientes que sufren esta enfermedad.<sup>39</sup>

La MO es una importante causa de morbilidad en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, y cabe esperar que un tratamiento eficaz, como el estudiado con vitamina E tópica, mejore el estado nutricional y la calidad de vida del paciente, permitiendo al mismo la ingesta menos dolorosa de alimentos<sup>35</sup>. Sin embargo, a día de hoy todavía no existe un tratamiento estándar para dicha alteración de la mucosa.

Nuestro objetivo con esta revisión bibliográfica es evaluar la eficacia de la vitamina E tópica en la MO inducida por radioterapia o quimioterapia.

Tras el análisis de los 7 artículos mencionados, en primer lugar, observamos que 6 de ellos<sup>13,25,29,35,37,38</sup> recogen resultados positivos sobre el tratamiento con dicho antioxidante, mientras que el estudio llevado a cabo por Sung et al.<sup>36</sup> concluye con un resultado negativo sobre el tratamiento con vitamina E tópica. Este grupo de investigadores afirman que la vitamina E tópica no reduce la mucositis oral inducida por doxorrubicina en niños. Los investigadores de dicho estudio proponen que la diferencia en los resultados con otros artículos de índole similar pero resultado dispar,<sup>35,38,13</sup> podría estar relacionada con las diferentes edades en las poblaciones de estudio, aunque matizan que no hay ninguna razón biológica para creer que la eficacia de la vitamina E tópica sea diferente en adultos que en niños. Hecho que además queda demostrado en esta revisión bibliográfica. Por otra parte, analizando los trabajos mencionados podemos observar que únicamente 2 de los estudios<sup>35,36</sup> emplean como tratamiento antineoplásico la doxorrubicina. Sung et al.<sup>36</sup> lleva a cabo su estudio sobre población pediátrica mientras que Wadleigh et al.<sup>35</sup> lo hace sobre adultos. Este hecho nos hace pensar que la diferencia de resultado radique en que, quizás, el tratamiento con doxorrubicina en niños podría producir una MO más difícil de erradicar en la población pediátrica. Aunque, cabe destacar que 3 de los trabajos estudiados<sup>13,25,38</sup> no mencionan el agente quimioterápico utilizado.

Sin embargo, Solduzian et al.<sup>29</sup> afirma que a pesar de que la vitamina E tópica disminuía la duración de la MO, no tenía resultados positivos sobre la gravedad ni la incidencia de la MO en comparación con el placebo existiendo poca o ninguna diferencia. Hecho que relacionan con la vía de administración, estudiada más en profundidad a continuación.

Los 5 artículos restantes<sup>13,25,35,37,38</sup> por su parte, encuentran un resultado positivo en el uso de vitamina E tópica tanto para el tratamiento de la mucositis, como para su prevención estudiada por Ferreira et al.<sup>37</sup>

También nos parece interesante destacar que la mayoría de los estudios emplean una sola escala, mayoritariamente la escala de la OMS (a excepción de Solduzian et al.<sup>29</sup>), para la evaluación de la gravedad de la MO, así como la observación de resultados. Por ejemplo, Sener et al.<sup>25</sup> indican que este sistema de clasificación es el preferido para los pacientes pediátricos debido a su correspondencia con los modelos clínicos y a su fácil aplicación en la investigación clínica. Sin embargo, Khurana et al.<sup>13</sup> sugirieron que el uso de un único sistema de puntuación puede dejar lagunas en el estudio. Por lo que la inclusión de al menos, 2 escalas (una objetiva y otra subjetiva) puede conseguir resultados más concretos, hecho apoyado también por Ferreira et al.<sup>37</sup>

En lo relativo al género solo 3 trabajos hacen mención a este dato<sup>13,25,37</sup> y en ellos participan un mayor número de varones. 182 varones frente a 94 mujeres. Fijándonos en aquellos trabajos, de entre estos 3, que mencionan el tipo de cáncer padecido por los pacientes<sup>13,37</sup> de manera probable, esto se debe a una mayor incidencia en el género masculino de los tipos de cáncer estudiados en estos trabajos (cáncer oral, cáncer oro-faríngeo, linfoma no-Hodgkin y leucemia). Por ejemplo, en el trabajo llevado a cabo por Khurana et al.<sup>13</sup> se estudian pacientes con leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica y linfoma no-Hodgkin, en este caso de acuerdo con los datos oficiales han sido diagnosticados en el año 2020, 11.884 casos de linfoma no-Hodgkin en varones de entre 5 y 19 años frente a 7.168 casos en mujeres<sup>40</sup>. Hecho que también se repite en el caso de las leucemias teniendo en el mismo rango de edad 30.704 casos en varones frente a 21.197 casos en mujeres<sup>41</sup>. Por otra parte, fijándonos en el estudio de Ferreira et al.<sup>37</sup> que estudian un grupo poblacional de 55 años de media, observamos una incidencia de nuevo mayor en varones con 48.583 casos en varones y 16.281 casos en mujeres<sup>42</sup>.

Por otra parte, podemos observar la administración, en 4 <sup>29,35-37</sup> de los 7 estudios, de 800 mg de vitamina E. Aunque algunos no especifican el motivo de la dosis empleada (Solduzian et al. <sup>29</sup>), otros se basan en el estudio de Wadleigh et al. <sup>35</sup> que a su vez justifica esta concentración por el tratamiento similar en otros artículos. Siguiendo con los 3 artículos restantes <sup>13,25,38</sup>, cuentan con un tratamiento de 200 mg de vitamina E tópica. En este caso, podemos suponer, debido a la mención en dicho artículo que Sener et al. <sup>25</sup> y Khurana et al. <sup>13</sup> basan su elección en el artículo precedente de El-Housseiny et al. <sup>38</sup>, cuya decisión es también condicionada por otros artículos anteriores.

Con respecto a esto, Chaitanya NC et al., <sup>39</sup> en su revisión bibliográfica, exponen que las diferencias en la aplicación del tratamiento, conllevaron a pruebas no concluyentes para destacar qué formulación tenía el mejor resultado posible en la reducción de la mucositis oral.

En cuanto a la forma de administración 2 de los estudios <sup>37,38</sup> emplean cápsulas de vitamina E que se rompen para distribuir su contenido sobre la mucosa oral y 5 de los 7 estudios <sup>13,25,29,35,36</sup> emplean formas oleosas de vitamina E tópica.

Sin embargo, Solduzian et al. <sup>29</sup> señalan que este antioxidante no pudo reducir la aparición de MO en los pacientes incluidos en su estudio tratados con QMT. Los resultados de dicha investigación mostraron que vitamina E tópica disminuía la duración de la MO, pero no la gravedad ni la incidencia de la MO en comparación con el placebo. Una razón propuesta de este resultado podrían ser las características de la formulación tópica utilizada en el estudio. Señalan que, aunque la formulación se diseñó para una solubilidad óptima y era estable, podría no haber mantenido una concentración elevada de vitamina E en la mucosa durante un tiempo prolongado. En muchos de los estudios que evaluaron los efectos de la vitamina E en el tratamiento de la MO, se utilizaron las formas oleosas <sup>13,25,35</sup> y se aplicaron directamente a las lesiones. Así pues, la alta concentración de vitamina E podría ser necesaria para reducir la gravedad de la MO y es posible que no se haya conseguido con la formulación utilizada. La baja concentración de vitamina E en el lugar de la MO, se ha sugerido como la razón del fracaso de las formas sistémicas de vitamina E en la prevención de los pacientes con MO. <sup>29</sup>

De hecho, los 3 estudios restantes <sup>13,25,35</sup> (excluyendo el estudio de Sung et al. <sup>29</sup>) señalan que el empleo de vitamina E resultó apropiado para el tratamiento de la MO por su eficacia sobre la aparición y/o la sintomatología de la mucositis demostrada con evidencia científica, su facilidad de obtención y su precio asequible.

Refiriéndonos al grupo de edad pediátrica, investigado en 4 de los artículos,<sup>13,25,36,38</sup> en 3 de ellos<sup>13,36,38</sup> reciben tratamiento con QMT y en el restante<sup>25</sup> no se especifica. La ausencia de tratamiento radioterápico en este grupo de población probablemente se relacione con la baja prevalencia de cáncer de cabeza y cuello en este rango de edad. Siendo más común, como ya se ha mencionado, el padecimiento de dicha enfermedad entre los 60 y 70 años. Asimismo, la ausencia mayoritaria en este grupo de población de los principales agentes causales del cáncer de cabeza y cuello como son el tabaquismo y la ingesta de alcohol, dificultan todavía más su aparición y como consecuencia el tratamiento con RTP en la región de cabeza y cuello.

Por otro lado, en su revisión bibliográfica, Thomsen et al.<sup>43</sup> destacan que la mucositis oral está estrechamente relacionada con la bacteriemia y la sepsis debidas a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*.

Un hecho que ha tenido como consecuencia que algunos investigadores como Solduzian et al.<sup>29</sup> incluyeran la administración profiláctica de antifúngicos, antibióticos y antivíricos debido a las infecciones de forma común asociadas a la MO. De hecho, El-Housseiny et al.<sup>38</sup> comentan que tuvieron ciertas dificultades en el diagnóstico de la MO de la lengua, al ser clínicamente similar a la infección fúngica. La mucositis oral solía ir acompañada de fiebre y aparecía entre dos y tres días después del inicio de la quimioterapia, con sensación de quemazón de la mucosa como manifestación temprana. Mientras que la infección fúngica no solía ir acompañada de fiebre, aparecía tras un estado neutropenia y solía ir acompañada de un olor desagradable.

Otra opción propuesta por Sung et al.<sup>36</sup> dado que la infección concurrente por el virus del herpes simple (VHS) podría causar una estimación sesgada del efecto del tratamiento dentro del sujeto, sería obtener un hisopo oral para la reacción en cadena de la polimerasa del VHS el día 10 o 14 de cada ciclo, como llevaron a cabo en su estudio.

Finalmente podría ser interesante, según señalan Ferreira et al.<sup>37</sup> la adición de medidas predeterminadas por los investigadores de higiene oral local, porque incluso un enjuague regular con placebo puede tener efectos sobre la mucosa. Lo que nos lleva a sumarle importancia a la higiene oral, hecho que también destaca El-Housseiny et al.<sup>38</sup> en su investigación, añadiendo por ejemplo instrucciones de higiene oral individualizadas en función de la capacidad del paciente para tolerar la manipulación de los tejidos blandos entre otros cuidados específicos. Un hecho mencionado también por otros trabajos que estudian el tratamiento de la mucositis oral.<sup>6,43</sup>

## 7.-Conclusiones

Una de las principales complicaciones del tratamiento no quirúrgico del cáncer es la MO. Se considera un resultado inherente a la quimioterapia o radioterapia en la región de cabeza y cuello en pacientes con dicha patología. En esta revisión bibliográfica hemos comprobado que el tratamiento estudiado podría resultar eficaz para la prevención y curación temprana de las lesiones.

Como conclusión tras la realización de la revisión sistemática observamos una falta clara de conocimiento acerca del tratamiento empleado para la mucositis oral. Tras la revisión de la literatura vemos que no existe un consenso en lo relativo a la dosis, forma de administración para el tratamiento por lo que sería necesario la realización de más estudios para estandarizar la dosis en el empleo de la vitamina E tópica.

Otro detalle susceptible de estudio en otras investigaciones futuras sería el empleo o no de fármacos complementarios como antifúngicos, antivíricos o mismo antibióticos como llegan a proponer Solduzian et al con el fin de disminuir la colonización de las lesiones y los riesgos asociados a este hecho.

## 8.-Bibliografía

1. Bye A, Sandmael JA, Stene GB, et al. Exercise and nutrition interventions in patients with head and neck cancer during curative treatment: A systematic review and meta-analysis.

*Nutrients*. 2020;12(11):3233. doi: 10.3390/nu12113233. doi: 10.3390/nu12113233.

2. GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, lip, oral cavity, salivary glands, larynx, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, both sexes, all ages. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=1_2_14_4_3_5&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_g)

[pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=1\\_2\\_14\\_4\\_3\\_5&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_g](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=1_2_14_4_3_5&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_g)

[roup=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](#). Updated 2020. Accessed 16/04/, 2023.

3. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (world) in 2020, world, both sexes, all ages.

[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=20&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=0&include\\_nmssc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=20&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D). Updated 2020.

4. Dos Santos Costa SF, Brennan PA, Gomez RS, et al. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: Is it any different from older patients? *J Oral Pathol Med*. 2018;47(6):541-546. doi: 10.1111/jop.12642.

5. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-4431. doi: 10.1002/cncr.33100.

6. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2):25. doi: 10.3390/medicina55020025. doi: 10.3390/medicina55020025.

7. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: Demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-2713. doi: 10.1002/cncr.23898.
8. Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):210-7. doi: 10.1186/s13046-020-01715-7.
9. Sunaga T, Nagatani A, Fujii N, Hashimoto T, Watanabe T, Sasaki T. The association between cumulative radiation dose and the incidence of severe oral mucositis in head and neck cancers during radiotherapy. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021;4(2):e1317. doi: 10.1002/cnr2.1317.
10. Machuca PG, Bullón FP. *Tratamiento odontológico en pacientes especiales*. 3ª Edición ed. Normon Dental; 2013:408-422.
11. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):277-284. doi: 10.1038/nrc1318.
12. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):341-349. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.005.
13. Khurana H, Pandey RK, Saksena AK, Kumar A. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis*. 2013;19(5):456-464. doi: 10.1111/odi.12024.
14. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61-77, viii. doi: S0011-8532(07)00096-1 [pii].

15. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. mucositis study group. *Cancer*. 1999;85(10):2103-2113. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990515)85:10.
16. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE).  
[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50). Updated 2020.
17. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(8):CD001973. doi: 10.1002/14651858.CD001973.pub4.
18. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1614. doi: 10.3390/nu10111614. doi: 10.3390/nu10111614 [doi].
19. Nosratzahi T. Oral lichen planus: An overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(5):1161-1167. doi: APJCP-19-1161 [pii].
20. Rios D, Boteon AP, Di Leone CCL, et al. Vitamin E: A potential preventive approach against dental erosion-an in vitro short-term erosive study. *J Dent*. 2021;113:103781. doi: S0300-5712(21)00202-5 [pii].
21. Barros S, Ribeiro APD, Offenbacher S, Loewy ZG. Anti-inflammatory effects of vitamin E in response to candida albicans. *Microorganisms*. 2020;8(6):804. doi: 10.3390/microorganisms8060804. doi: 10.3390/microorganisms8060804 [doi].

22. Sayed R, El Wakeel L, Saad AS, Kelany M, El-Hamamsy M. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in head and neck cancer patients: A randomized, controlled study. *Med Oncol*. 2019;37(1):8-5. doi: 10.1007/s12032-019-1334-5 [doi].
23. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(5):431-439. doi: S2212-4403(18)30073-7 [pii].
24. Dissard A, P Dang N, Barthelemy I, et al. Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope*. 2020;130(11):E559-E566. doi: 10.1002/lary.28399 [doi].
25. 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. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.001.
26. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*. 2019;71(4):487-494. doi: 10.1002/iub.1976 [doi].
27. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and pharmacokinetics of vitamin E: Nanoformulations to enhance bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9961-9974. doi: 10.2147/IJN.S276355 [doi].
28. Chin YT, Tu HP, Lin CY, et al. Antioxidants protect against gingival overgrowth induced by cyclosporine A. *J Periodontal Res*. 2021;56(2):397-407. doi: 10.1111/jre.12832 [doi].

29. Solduzian M, Babaei MH, Goodarzi N, et al. Effects of topical vitamin E mouthwash in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Iranian Journal of Blood and Cancer*. 2021;13(3):92-97. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85126617796&partnerID=40&md5=3c92175068f34d11ca709cf44ebbd77f>.
30. Liang L, Qiu L. Vitamin E succinate with multiple functions: A versatile agent in nanomedicine-based cancer therapy and its delivery strategies. *Int J Pharm*. 2021;600:120457. doi: S0378-5173(21)00262-3 [pii].
31. 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. doi: 10.1007/s00520-022-07190-4.
32. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Fiore MR, Piperno G, Ansarin M, Orecchia R. Cancer treatment-induced oral mucositis. *Anticancer Res*. 2007;27(2):1105-1125.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-189. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.
34. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.

35. WADLEIGH RG, REDMAN RS, GRAHAM ML, KRASNOW SH, ANDERSON A, COHEN MH. Vitamin-E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med.* 1992;92(5):481-484. doi: 10.1016/0002-9343(92)90744-V.
36. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J Cancer.* 2007;43(8):1269-1275. doi: 10.1016/j.ejca.2007.02.001.
37. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: A double-blind randomized trial. *Head Neck.* 2004;26(4):313-321. doi: 10.1002/hed.10382.
38. El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. The effectiveness of vitamin "E" in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2007;31(3):167-170.
39. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, et al. Role of vitamin E and vitamin A in oral mucositis induced by cancer chemo/radiotherapy- A meta-analysis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):ZE06-ZE09. doi: 10.7860/JCDR/2017/26845.9905.
40. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, non-hodgkin, ages 5-19. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=1&ages\\_group%5B%5D=3&nb\\_items=7&group\\_cancer=0&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=1&ages_group%5B%5D=3&nb_items=7&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0). Updated 2020.

41. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, leukaemia, ages 5-19. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=36&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=1&ages\\_group%5B%5D=3&nb\\_items=7&group\\_cancer=0&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=36&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=1&ages_group%5B%5D=3&nb_items=7&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0). Updated 2020.

42. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, lip, oral cavity, oropharynx, ages 55-59. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=1\\_3&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=11&ages\\_group%5B%5D=11&nb\\_items=7&group\\_cancer=0&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=1_3&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=11&ages_group%5B%5D=11&nb_items=7&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0). Updated 2020.

43. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1027-1047. doi: 10.1177/1534735418794885.