

***Triticum vulgare* como tratamiento de mucositis oral por radioterapia y quimioterapia en pacientes oncológicos**

Barbosa-Zamora A¹, Ponce-Olivera RM², Arellano-Mendoza MI³

Resumen

ANTECEDENTES: la mucositis oral es un síndrome manifestado por eritema, edema, sangrado y ulceración de la mucosa oral, la administración de radioterapia, quimioterapia o ambas es una de sus causas. Se considera la complicación no hematológica más severa asociada con este tipo de tratamientos. Existen varias opciones de tratamiento; sin embargo, no hay un patrón de referencia. Las fitoestimulinas son sustancias que se producen al germinar semillas de gramíneas en condiciones particulares. Estas sustancias, en particular el extracto obtenido del trigo (*Triticum vulgare*), estimulan la síntesis de ARNm y del ADN en fibroblastos y linfocitos, activan los fenómenos de cicatrización y reepitelización al aumentar la quimiotaxis y maduración de fibroblastos y, por consiguiente, su capacidad de síntesis de fibras colágenas y glucosaminoglucanos.

OBJETIVO: determinar la eficacia y seguridad de *Triticum vulgare* en el tratamiento de la mucositis oral causada por radioterapia y quimioterapia comparada con tratamiento convencional.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio piloto efectuado a través de un ensayo clínico, controlado, con distribución al azar, abierto, unicéntrico, realizado en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga de julio a septiembre de 2016. Participaron dos grupos de pacientes con diagnóstico clínico de mucositis oral por quimioterapia o radioterapia de cabeza y cuello. Un grupo recibió *Triticum vulgare* y el otro grupo fue control o testigo.

RESULTADOS: se incluyeron 40 pacientes (20 en cada grupo), valorados con las escalas OMAS y OAG. A la semana 3 no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Los efectos adversos más reportados fueron mal sabor al momento de la aplicación y ardor leve en el área tratada.

CONCLUSIONES: la aplicación de *Triticum vulgare* en el tratamiento de la mucositis oral por radioterapia, quimioterapia o ambas de cabeza y cuello no modifica su evolución, se evidenció curación por igual a la tercera semana. Por tanto, se concluye su no inferioridad respecto del tratamiento convencional.

PALABRAS CLAVE: mucositis, *Triticum vulgare*, fitoestimulinas, radioterapia, quimioterapia.

¹ Residente de Cirugía Dermatológica y Dermato-Oncología.

² Profesora adjunta del servicio de Dermatología.

³ Jefa del servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: abril 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dra. Adriana Barbosa Zamora
dra.adrianabarza@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Barbosa-Zamora A, Ponce-Olivera RM, Arellano-Mendoza MI. *Triticum vulgare* como tratamiento de mucositis oral por radioterapia y quimioterapia en pacientes oncológicos. Dermatol Rev Mex. 2017 sep;61(5):379-385.

Dermatol Rev Mex 2017 September;61(5):379-385.

Triticum vulgare as treatment of oral mucositis by radiotherapy and chemotherapy in cancer patients.

Barbosa-Zamora A¹, Ponce-Olivera RM², Arellano-Mendoza MI³

Abstract

BACKGROUND: Oral mucositis is a syndrome composed by erythema, edema, bleeding and ulceration of the oral mucosa, being one of the causes the administration of radiotherapy and/or chemotherapy. It is considered the most severe nonhematologic complication due to this treatment. In the management, there is no gold standard. The fitostimolines are obtained from germinating seeds under particular conditions. These substances, in particular the extract obtained from wheat (*Triticum vulgare*), stimulate the synthesis of mRNA and DNA in fibroblasts and lymphocytes, and activate the phenomena of healing and re-epithelialization, by increasing the chemotaxis, and fibroblastic maturation and consequently their ability to synthesize collagen fibers and glycosaminoglycans.

OBJECTIVE: To determine the efficacy and safety of *Triticum vulgare* in the management of oral mucositis caused by radiotherapy and chemotherapy compared to conventional treatment.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, randomized, open, single-center, pilot study was done at Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga from July to September, 2016. Patients were divided into two groups: group A received treatment with *Triticum vulgare* plus standard management and group B, only standard treatment.

RESULTS: Forty patients were included, 20 in each group. Patients were evaluated with the OMAS and OAG scales. At week 3 there was no statistically significant difference between the two groups. The most commonly reported adverse effects were poor taste at the time of application and mild burning in the treated area.

CONCLUSION: The use of *Triticum vulgare* in oral mucositis by radiotherapy and/or chemotherapy of the head and neck does not modify its evolution, evidencing its healing by the same to the third week. Therefore its non-inferiority with respect to the conventional treatment is concluded.

KEYWORDS: mucositis; *Triticum vulgare*; fitostimoline; radiotherapy; chemotherapy

¹ Residente de Cirugía Dermatológica y Dermato-Oncología.

² Profesora adjunta del servicio de Dermatología.

³ Jefa del servicio de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Adriana Barbosa Zamora
dra.adrianabarza@gmail.com

ANTECEDENTES

El término mucositis oral describe un síndrome que se manifiesta por eritema, edema, sangrado y ulceración de la mucosa oral; una de sus causas es la administración de radioterapia, quimioterapia o ambas.¹⁻³ Se considera la complicación no hematológica más severa asociada con este tipo de tratamientos. Afecta a 20-40% de los pacientes que reciben quimioterapia convencional, 80% de los que reciben dosis elevadas, como en el caso de trasplante de células hematopoyéticas y prácticamente a todos los pacientes con radioterapia de cabeza y cuello.^{4,5} En éstos se considera el efecto secundario más importante.²

La mucositis severa ocurre en 29 a 66% y es suficiente para provocar intolerancia al tratamiento, disminución en la ingesta de alimentos, reducción de la calidad de vida y aumento del riesgo de infecciones sistémicas, especialmente en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, que reciben quimioterapia contra tumores sólidos o linfoma en los que se ha visto que se duplica el riesgo, lo que repercute directamente en los costos de salud y aumenta la estancia intrahospitalaria.^{3,6}

Los pacientes con mucositis oral tienen más dolor y pérdida de peso calculada en 5% o más. En un estudio realizado por Trotti y colaboradores⁷ se encontró que 16% de los pacientes se hospitalizan por esta razón y en 11% es motivo de interrupción del tratamiento (**Cuadro 1**).⁸

Los factores de riesgo se dividen en los relacionados con el paciente, que incluyen la edad, estado nutricional, tipo de cáncer, daño preexistente en la boca, estado periodontal, consumo de alcohol y tabaco, y los relacionados con el tratamiento, entre los más importantes destacan la dosis, administración con bolos e infusión continua, agentes alquilantes como antraciclinas, taxanos y los basados en la síntesis de folatos, como el

metotrexato, los medicamentos que se excretan en la saliva como el etopósido y metotrexato.⁹

Se cree que los mecanismos fisiopatológicos que siguen las mucositis, ya sean causadas por radio o quimioterapia, son similares. El modelo propuesto por la Organización Mundial de la Salud lo divide en cinco estadios: inicio del daño tisular, producción de inflamación y generación de mensajeros, señalización y amplificación, ulceración e inflamación y curación. Las lesiones aparecen en los primeros 7 a 14 días y pueden aliviarse en dos a cuatro semanas (**Cuadro 2**).⁸

Los objetivos del tratamiento son reducir la severidad de la toxicidad y aliviar los síntomas asociados. Existen varias opciones de tratamiento; sin embargo, no hay un patrón de referencia. Se propone la administración de algunos antimicrobianos, antiinflamatorios, citoprotectores, suplementos nutricionales, bioestimulantes, láser de baja energía, agentes naturales y homeopáticos.¹⁰

Las fitoestimulinas son sustancias que se producen al germinar semillas de gramíneas en condiciones particulares, temperatura inferior a 4°C y oscuridad absoluta.^{11,12} Su composición es compleja; contienen ácidos aromáticos, bicarboxílicos, aldehídos, azúcares reducidos, alcoholes, ácidos grasos no saturados.¹³ Estas sustancias, en particular el extracto obtenido del trigo (*Triticum vulgare*), estimula la síntesis de ARNm y del ADN en fibroblastos y linfocitos. La fitoestimulina activan los fenómenos de cicatrización y reepitelización, al aumentar la quimiotaxis, movilidad y maduración de fibroblastos y, por consiguiente, su capacidad de síntesis de fibras de colágenas y glucosaminoglucanos.^{12,14} También se ha demostrado que estimulan la invasión leucocitaria a la superficie lesionada, aumentando la actividad fagocítica, con lo que se acorta la duración de la fase inflamatoria de la cicatrización y reepitelización.

Cuadro 1. Escala de valoración: *Oral Assessment Guide* (OAG), versión española

Categoría	Herramienta para valoración	Métodos de medida	1	2	3
Voz	Audición	Conversar con el paciente	Normal	Profunda o ronca	Dificultad para hablar o dolor
Deglución	Observación	Pedir al paciente que trague	Normal	Algo de dolor al tragar	Incapacidad de tragar
Labios	Observación/palpación	Observar y palpar el tejido	Suaves, rosados y húmedos	Secos o agrietados	Ulcerados o sangrantes
Lengua	Observación/palpación	Observar y palpar el tejido	Rosada y húmeda con papilas	Saburral o pérdida de papilas con apariencia brillante, con o sin enrojecimiento	Ulcerada o sangrante
Saliva	Depresor de lengua	Pedir al paciente que haga saliva y abra la boca. Insertar el depresor en la boca, tocando el centro de la lengua y el suelo de la boca	Acuosa	Densa o viscosa	Ausente
Mucosa	Observación	Observar la apariencia del tejido	Rosada y húmeda	Enrojecida o saburral (más blanquecina) sin ulceraciones	Ulceraciones con o sin sangrado
Encía	Observación y depresor de lengua	Presionar suavemente el tejido con la punta del depresor	Rosada, punteada y firme	Edematosa con o sin enrojecimiento	Sangrado espontáneo o al presionar
Dientes o prótesis (zona de apoyo)	Observación	Observar la apariencia de los dientes o de la zona de apoyo de la prótesis	Limpios y sin residuos	Placas o residuos en áreas localizadas (entre los dientes si están presentes)	Placa o residuos generalizados en la línea de la encía o la zona de apoyo de la prótesis

Tomado de: Oroviogiochea C, Carvajal A. Validez y fiabilidad de la versión española de la guía de valoración oral (OAG) en pacientes con cáncer. *An Sist Sanit Navar* 2015;38:225-234.

Cuadro 2. Escala de valoración: *Oral Mucositis Assessment Scale* (OMAS)

Localización	Ulceración ^a				Eritema ^b		
Labio superior	0	1	2	3	0	1	2
Labio inferior	0	1	2	3	0	1	2
Mucosa derecha	0	1	2	3	0	1	2
Mucosa izquierda	0	1	2	3	0	1	2
Lengua (ventrolateral derecha)	0	1	2	3	0	1	2
Lengua (ventrolateral izquierda)	0	1	2	3	0	1	2
Área sublingual	0	1	2	3	0	1	2
Paladar blando	0	1	2	3	0	1	2
a:	0 = nada	1 = < 1 cm ²		2 = 1-3 cm ²		3 = 3 cm ²	
b:	0 = nada	1 = no severo		2 = severo			

Tomado y modificado de: www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Documents/EBMT%202010%20SC%20Slide%20Bank/N1063a%20Fliedner.pdf

También tiene acción antibacteriana, sobre todo contra microorganismos gramnegativos.¹⁵ Actúa removiendo el exceso de exudado, provee un microambiente estéril, humectación, una barrera contra microorganismos y aislante térmico. Acelera la síntesis de proteínas y mejora la capacidad de captación e incorporación de prolina en los tejidos. El extracto acuoso de *Triticum vulgare* existe en forma de crema y gasas y se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento de úlceras por decúbito, quemaduras, cicatrices¹⁶ y en trastornos de reepitelización, con diversos resultados.¹²⁻²⁰ Saponati y colaboradores²¹ reportaron una serie de casos en la que se administró *Triticum vulgare* en gel, cada 8 horas, en cinco niños con mucositis oral secundaria al tratamiento con quimio y radioterapia; los autores concluyeron que era seguro y efectivo para el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio piloto realizado a través de un ensayo clínico, controlado, con distribución al azar, abierto, unicéntrico. En este trabajo participaron dos grupos de pacientes con diagnóstico clínico de mucositis oral por quimioterapia o radioterapia de cabeza y cuello. A un grupo se aplicó Italdermol® (*Triticum vulgare*) y el otro se consideró grupo control o testigo.

El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, con el número DI/16/109/03/099.

En el periodo de julio a septiembre de 2016, se incluyeron 40 pacientes, con previo consentimiento informado, se distribuyeron al azar con el programa SPSS para determinar el tratamiento a seguir; grupo 1: tratamiento convencional y *Triticum vulgare* (aplicación tópica de 1 g en la mucosa oral cada 12 horas durante 15 días) o grupo 2: únicamente tratamiento convencio-

nal, que consistía en higiene bucal con cepillo de cerdas suaves, hilo dental después de los alimentos y enjuagues bucales cada 12 horas (solución preparada con media cucharada de bicarbonato disuelta en un vaso de agua simple). Se hicieron revisiones clínicas al inicio y 7, 14 y 21 días después.

El análisis gráfico consistió en obtener el histograma de las variables cuantitativas y la gráfica de barras agrupadas para el grupo de *Triticum vulgare* y el grupo control en las tres semanas de observación de las variables cualitativas.

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 21.

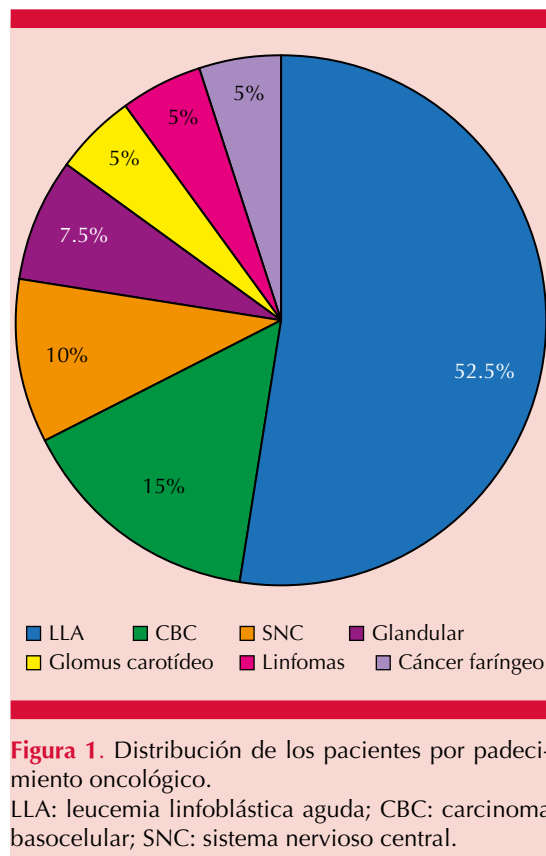
RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, de los que 20 pertenecían al grupo 1 y 20 al grupo 2; 19 (47.5%) eran mujeres. La media de edad fue de 42.13 años, los límites de edad fueron 18 y 60 años.

Le enfermedad oncológica más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda (n = 21, 52.5%), seguida de carcinoma basocelular (n = 6, 15%), de origen glandular (n = 4, 10%), del sistema nervioso central (n = 3, 7.5%), glomus carotídeo (n = 2, 5%), linfomas (n = 2, 5%), cáncer de faringe (n = 2, 5%). **Figura 1**

La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 15.45 meses, con mínimo de un mes y máximo de 72 meses.

De los pacientes, 23 (57.5%) recibieron únicamente quimioterapia, 15 (37.5%) radioterapia y 2 tratamiento combinado (5%). Del total de pacientes, 10 (25%) habían padecido un cuadro previo de mucositis; 5 (12.5%) tenían el ante-



cedente de tabaquismo, 5 el de alcoholismo y ninguno de ellos toxicomanías. Ningún paciente era alérgico al trigo, de acuerdo con el cuestionario de alimentos y la experiencia previa.

Para evaluar la gravedad de la mucositis oral se utilizaron dos escalas, con valoración semanal durante tres semanas. La primera escala utilizada fue la versión española de la OAG (*Oral Assessment Guide*, **Cuadro 1**), que tiene 8 variables a calificar del 1-3. Los resultados obtenidos a la tercera semana entre los grupos 1 y 2 no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La segunda escala utilizada fue OMAS (*Oral Mucositis Assessment Scale*, **Cuadro 2**), que tiene 5 variables que valoran la ulceración en centímetros y el eritema, tampoco evidenció diferencia estadísticamente significativa.

Durante el tratamiento, no se reportaron efectos secundarios para motivar la suspensión de éste. Los más comunes fueron mal sabor al momento de la aplicación y ardor leve en el área tratada.

DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio que se realiza utilizando *Triticum vulgare* para el tratamiento de la mucositis oral; debido a la falta de estudios previos, no es posible comparar los resultados obtenidos en este trabajo. En este estudio no se mostró ninguna diferencia en la evolución de la mucositis oral causada por radioterapia o quimioterapia entre ambos grupos (con y sin *Triticum vulgare*), la mayoría de ellos alcanzaron la curación a la tercera semana. En cuanto a los efectos adversos, no se reportaron casos de hipersensibilidad a la fórmula y los que se encontraron (mal sabor y ardor) pueden estar relacionados directamente con el vehículo que no está específicamente diseñado para mucosa oral; sin embargo, ninguno de los mencionados fue de magnitud tal que provocara la interrupción del tratamiento.

CONCLUSIÓN

La aplicación de *Triticum vulgare* en el tratamiento de mucositis oral por radioterapia, quimioterapia o ambas de cabeza y cuello no modifica su evolución, con curación por igual a la tercera semana; por tanto, se concluye su no inferioridad respecto al tratamiento convencional.

REFERENCIAS

1. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am* 2014;58:341-9.
2. Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014;2:337-340.
3. Quinn B, Potting CM, Stone R. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer* 2008;44:61-72.

4. Lalla RV, Bowen J, Barasch A. MÂSCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-61.
5. Bossi P, Numico G, De Santis V. Prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer treated with (chemo) radiation: report of an Italian survey. *Support Care Cancer* 2014;22:1889-96.
6. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11:22-7.
7. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, 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.
8. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 2008;52:61-77.
9. Lionel D, Christophe L. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:159-68.
10. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:225-38.
11. González-Domínguez MS, Carmona S. Uso de *Triticum vulgare* en tratamiento posquirúrgico de pioderma interdigital crónico fibrosante en un canino. Reporte de caso. *Rev CES Med Zootec* 2014;9:128-138.
12. Trejo-Solórzano O, Hurtado-Reyna H. Evaluación de la actividad reepitelizante del *Triticum vulgare* en la cervicitis crónica erosiva. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44:8-11.
13. Trejo-Solórzano O, Hurtado-Reyna H. Efecto reepitelizante del *Triticum vulgare* en el ectropión cauterizado del cérvix. *Rev Fac UNAM* 2000;43:84-86.
14. Sanguigno L, Minale M. Oligosaccharidic fractions derived from *Triticum vulgare* extract accelerate tissutal repairing processes in *in vitro* and *in vivo* models of skin lesions. *J Ethnopharmacol* 2015;159:198-208.
15. Coutiño-Mata JJ, Cuenca-Pardo J. Manejo de las áreas donadoras de injertos de piel tratadas con gasa con *Triticum vulgare* vs gasa con petrolato. *Cir Past* 2002;12:61-4.
16. Romanelli M, Macchia M. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing *Triticum vulgare* for the treatment of venous leg ulcers - a randomized pilot study. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2787-92.
17. Martini P, Mazzatenta C, Saponati G. Efficacy and tolerability of fitostimoline in two different forms (soaked gauzes and cream) and citrizan gel in the topical treatment of second-degree superficial cutaneous burns. *Dermatol Res Pract* 2011; doi:10.1155/2011/978291
18. Boselli F, Petrella E, Campedelli A, et al. Efficacy and tolerability of fitostimoline (vaginal cream, ovules, and vaginal washing) and of benzydamine hydrochloride (tantum rosa vaginal cream and vaginal washing) in the topical treatment of symptoms of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2012. Article ID 183403, 5 pages, 2012. doi:10.5402/2012/183403
19. Finucci G, Saponati G. Clinical assessment of the activity and the tolerability of a *Triticum vulgare* extract-containing medical device in patients with haemorrhoids. *Glob J Surg* 2015;3:8-11.
20. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009;45:1015-20.
21. Saponati G. Topical treatment of oral mucositis in cancer children with *Triticum vulgare* (*Triticum L 1753*) extract. A case-series. Italia. http://www.sdiarticle1.org/prh/IJMPCR_38/2014/Revised-manuscript_version1_11798.pdf Revisado el 19 de noviembre 2015.