



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**GABAPENTINA Y REDUCCIÓN DEL DOLOR POR MUCOSITIS  
ORAL INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE  
FARINGE EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS 2019-2021**

**PRESENTADA POR  
SONIA ELIZABETH SIMÓN ROMERO**

**ASESOR  
MGTR. MARTIN YAGUI MOSCOSO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
RADIOTERAPIA**

**LIMA – PERÚ  
2019**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**GABAPENTINA Y REDUCCIÓN DEL DOLOR POR MUCOSITIS  
ORAL INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE  
FARINGE EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS 2019-2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR**

**SONIA ELIZABETH SIMÓN ROMERO**

**ASESOR**

**MGTR. MARTIN YAGUI MOSCOSO**

**LIMA, PERÚ**

**2019**

# ÍNDICE

	Págs.
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definiciones de términos básicos	18
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	19
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	24
<b>CRONOGRAMA</b>	25
<b>PRESUPUESTO</b>	26
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	27
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Escala de grados de mucositis	
4. Consentimiento informado escrito	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

La incidencia anual de cánceres de cabeza y cuello en todo el mundo, en particular cánceres de faringe, se reporta como aproximadamente 300 000 casos recién diagnosticados para 2018. En los Estados Unidos, hay un estimado de 86 000 casos nuevos de cáncer de la cavidad oral y la faringe en 2018 (1).

Con respecto a Brasil, en 2010, se produjeron cerca de 14 120 casos nuevos de cáncer de boca. Esto representa la quinta parte del cáncer más frecuente entre los hombres y la séptima entre las mujeres (2).

En el Perú, en base a estadísticas obtenidas del GLOBOCAN, se tiene que, para 2018, el número de casos nuevos de cánceres de cabeza y cuello, específicamente los que comprometían faringe (naso, oro e hipofaringe) ascendían a 14 000 casos entre hombres y mujeres de todas las edades (1).

Los tratamientos utilizados para esta enfermedad incluyen tres modalidades: cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia, que se pueden administrar de forma exclusiva o concomitante.

Existe literatura que señala ampliamente que el uso de quimioterapia simultánea con radioterapia garantiza una mejor conservación de los órganos, un control locorregional y una supervivencia más prolongada, pero resulta en una mayor toxicidad. Entre las complicaciones orales de la quimioterapia y/o la radioterapia, se encuentran: mucositis, xerostomía, infección bacteriana, micótica o viral, caries dental, disgeusia y ósteo radionecrosis (3).

En general, la mucositis orofaríngea (MO) ocurre en más del 90% de los pacientes que reciben radioterapia o quimioterapia para los tumores de cabeza y cuello. Se presenta en casi todos los pacientes que reciben tratamiento para cánceres de boca, orofaringe, nasofaringe y en aproximadamente dos tercios de los pacientes tratados para cánceres de hipofaringe o laringe (4).

La infiltración del tumor en el tejido adyacente y los nervios puede causar dolor. La cirugía, la quimioterapia o la RT pueden causar destrucción tisular y neural. Existe evidencia reciente en la literatura de que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello experimentan una combinación de dolor nociceptivo y neuropático (5).

Los casos que reciben dosis de radiación acumuladas >5000 cGy, hiperfraccionamiento con aumento de la dosis, programas de radiación acelerada y/o quimio-RT concomitante (TRC) son más propensos a desarrollar MO y en 75 a 90% de esta población la MO es severa (4).

El tratamiento convencional de la MO incluye: educación del paciente, uso de enjuagues salinos no medicinales, control del dolor tópico y sistémico, hidratación, soporte nutricional y control de infecciones.

Históricamente, la morfina y sus derivados han sido considerados como el tratamiento de elección para síndrome agudo, sin embargo su uso se asocia con múltiples efectos secundarios como: depresión, sedación, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito y depresión respiratoria. El uso de opioides está limitado, no solo por estos efectos secundarios, sino también por el alto riesgo de dependencia y que un gran porcentaje de pacientes responden mal a los opioides y requieren dosis crecientes (4).

La gabapentina, un fármaco desarrollado como antiepiléptico, es un ejemplo de co-analgésico y desde hace varias décadas se conoce su efectividad para el tratamiento sintomático de diferentes síndromes de neuropatía dolorosa (5).

Los aspectos más atractivos del uso de gabapentina incluyen su tolerabilidad, falta de toxicidad grave y facilidad de uso. La gabapentina parece ser prometedora para reducir la necesidad de medicamentos narcóticos para el dolor en pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello que reciben tratamiento quimio/radioterapia concurrente (6).

Es por lo anterior que este proyecto se presenta con la intención de evaluar en qué manera la gabapentina reduce el dolor por la mucositis oral en pacientes con cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe) que están en tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia concurrente.

## **1.2 Formulación del problema**

¿El uso de gabapentina reduce el dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021?

### **1.3 Objetivos**

#### **Objetivo general**

Establecer la relación entre el uso de gabapentina y la reducción del dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021.

#### **Objetivos específicos**

Determinar la prevalencia de mucositis en pacientes con cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe).

Evaluar los efectos adversos generados con el uso de gabapentina.

Identificar, de acuerdo con el estadio clínico del cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe), la necesidad o no de uso de gabapentina.

### **1.4 Justificación**

La investigación por realizar es un estudio de interés científico porque el cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe) es una patología frecuente en nuestro país y ciertamente genera una condición muy limitante durante el tratamiento, ya que conlleva un conjunto de afectaciones adicionales tales como disfagia, odinofagia, pérdida de peso, disfonía, etc., que impactan de forma negativa en la calidad de vida del paciente.

Además, dentro de la fisiopatología de la respuesta al tratamiento con radioterapia, la mucositis tiene una naturaleza no solo inflamatoria, sino también neuropática, por lo que el uso e implementación de tratamientos como la gabapentina tiene su justificación en el enorme beneficio que el paciente recibiría de aliviar el dolor a través de mecanismos farmacológicos más adecuados.

Actualmente, en nuestro país, no se tienen estudios que evalúen, en primer lugar, el *status quo* de la mucositis en pacientes con cáncer de faringe y, en segundo lugar, no se realizan investigaciones que busquen esclarecer qué terapéutica resultaría más beneficiosa en este gran grupo de pacientes.

Determinar la relación entre el uso de la gabapentina y la mucositis permitiría lograr un impacto en la calidad de vida de los pacientes y generar un avance científico y

terapéutico en nuestro país al comenzar a aplicar conocimientos que ya han mostrado evidencia satisfactoria en otras poblaciones de pacientes.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable, puesto que la institución donde se ejecutará ha autorizado la realización del proyecto. El instrumento para la valoración de la mucositis tanto al inicio, como durante y al final del tratamiento será entregado impreso a cada médico en el consultorio externo, ya que, se cuenta con el permiso del jefe de Servicio de Radioterapia.

Además, este estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos económicos y humanos que permitirán la ejecución y análisis de los datos encontrados en la presente investigación.



## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Dentro del manejo del dolor posradioterapia se han estudiado alternativas diferentes a los tratamientos convencionales con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides y opiáceos. Jiang J et al., en 2018, realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el manejo del dolor neuropático, para lo cual compararon dos poblaciones que recibieron pregabalina versus placebo para el tratamiento de la mucositis posradioterapia en cánceres de cabeza y cuello. Entre sus resultados obtuvieron una reducción de al menos 30% del dolor en 59.4% del grupo de pacientes con pregabalina versus 32.8% del grupo que recibió placebo con  $p=0.006$ ; además, 29.7% del grupo de pregabalina versus 7.8% del grupo placebo presentó más de 50% de alivio del dolor con un  $p=0.003$ . Concluyeron que el uso de la gabapentina tuvo un impacto en la reducción del dolor neuropático (7).

En 2018, Doo et al. reportaron el caso de un paciente que había recibido irradiación por metástasis en una amplia zona del cuerpo y que posteriormente fue diagnosticado de dolor neuropático inducido por radiación, para tratarlo emplearon 5mg/kg de lidocaína en infusión intravenosa por 30 minutos durante 14 días y tuvieron como resultado una reducción progresiva en la escala del dolor de 10 a 3 puntos. Señalaron que la lidocaína disminuyó el dolor inducido por radiación, un resultado similar al obtenido con tratamientos convencionales (8).

Muto et al., en 2018, tuvieron como objetivo estudiar la diferencia entre la terapia preventiva versus el tratamiento del dolor por mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibían quimioterapia y radioterapia concurrente, para esto diseñaron un estudio en el que usaron tres medicamentos (verbascoside, polivinilpirrolidona y ácido hialurónico) combinados en una presentación. El análisis de los resultados mostró que el grupo que había recibido el medicamento como profilaxis tenía menores porcentajes de mucositis (OR: 0.20) en comparación con el que lo había recibido como tratamiento (OR: 1.08). Finalmente, concluyeron que la mejoría del dolor está en relación al inicio temprano de la terapia incluso antes de la manifestación de los síntomas (3).

En 2017, Starmer et al. realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el uso de la gabapentina para manejo del dolor en pacientes con cáncer de orofaringe en

tratamiento con quimio/radioterapia, para lo cual plantearon seguir por un año a los pacientes y valorar los efectos de la gabapentina en la mejoría de la deglución y un menor tiempo de alimentación a través de la vía enteral. Como resultado, demostraron que los pacientes lograron mantener una adecuada deglución y no presentaron lesiones estenosantes orofaríngeas que comprometieran su alimentación. Concluyeron que el uso de la gabapentina tuvo efectos positivos en la alimentación, la calidad de vida y el mantenimiento del status performance de dichos pacientes (9).

Kataoka et al., en 2016, plantearon un estudio, cuyo objetivo fue valorar el beneficio de adicionar gabapentina al tratamiento convencional para pacientes con mucositis, por lo cual realizaron un estudio randomizado a pacientes que habían recibido solamente acetaminofen y opioides versus aquellos pacientes a los que se les había agregado gabapentina. Los resultados determinaron que no hubo diferencias significativas respecto a la escala análoga del dolor y uso de opioides entre ambos grupos de estudio y en el grupo que recibió adicionalmente tratamiento con gabapentina se evidenció relativamente más dosis de opioides usados respecto al otro. La conclusión indicó que la gabapentina no mostró mayor beneficio en el tratamiento de mucositis (10).

En 2016, Dong et al. buscaron evaluar la necesidad del uso de medicación narcótica adicional y la pérdida de peso no intencional en pacientes con cáncer de orofaringe que recibían radioterapia con o sin quimioterapia y que tenían diagnóstico de mucositis que fue tratada con gabapentina. La metodología que plantearon consistió en retrospectivamente analizar a los pacientes que recibieron diariamente gabapentina durante las primeras dos semanas de diagnóstico de mucositis a dosis de 300mg cada 08 horas. Los resultados indicaron que los pacientes presentaron menores pérdidas de peso y menores dosis de opioides en comparación con aquellos que no lo recibieron gabapentina. La conclusión remarcó el beneficio obtenido con el uso de la gabapentina en los parámetros evaluados (11).

Starmer et al., en 2014, elaboraron una investigación con el objetivo de determinar el impacto en la deglución y la alimentación enteral a través de sonda nasogástrica en pacientes con cáncer de orofaringe tratados con gabapentina para manejo del dolor. La metodología usada valoró el tiempo transcurrido hasta la indicación de

uso de sonda nasogástrica y el tiempo que permaneció con dicha sonda. El resultado principal fue que los pacientes comenzaron a usar la sonda enteral mucho tiempo después en el grupo con gabapentina respecto al grupo control y además dicha sonda fue retirada en un tiempo mucho más corto en comparación con el grupo sin gabapentina ( $p= 0.013$  y  $p= 0.039$  respectivamente). La conclusión permitió evidenciar los impactos favorables de la gabapentina sobre la forma de alimentación de estos pacientes (12).

Ling et al., en 2010, realizaron una investigación cuyo objetivo fue valorar el uso de múltiples mecanismos de control del dolor (AINEs, acetaminofen y opioides) en escalada para el tratamiento de mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, para lo cual emplearon un cuestionario sobre calidad de vida en pacientes con cáncer al inicio y durante el tratamiento para evaluar las puntuaciones obtenidas. Entre sus resultados mostraron que los mecanismos farmacológicos convencionales para el control del dolor posradioterapia fueron insuficientes y como conclusión mostraron la necesidad de continuar con las investigaciones de fármacos *ad hoc* para manejo de este dolor mixto (13).

En 2010, Bar Ad et al. ejecutaron un estudio con el objetivo de determinar el control del dolor por mucositis usando gabapentina, dicha metodología consistió en estudiar en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento con quimio–radioterapia concurrente el uso de gabapentina a partir de la segunda semana y su incremento gradual hasta el fin del tratamiento. Adicionalmente agregaron opioides de acuerdo con la clínica del paciente. Como resultado obtuvieron que aquel grupo de pacientes que recibió gabapentina requirió menor dosis de opioides en comparación al grupo que no la recibió y, además, dichos pacientes tuvieron menor tasa de suspensión durante el tratamiento. La conclusión consistió en la importancia de seguir estudiando los efectos de la gabapentina en el control de este tipo de dolor neuropático (14).

En los países latinoamericanos no se han realizados estudios comparativos con el uso de gabapentina para los pacientes con cánceres de cabeza y cuello, se tienen estudios que han abordado el tema y realzado la mucositis como una de las principales complicaciones del tratamiento con radiación. En 2016, Ocampo et al. realizaron un seguimiento de los pacientes con cáncer de cavidad oral que recibieron tratamiento con radioterapia con el objetivo de determinar las principales

complicaciones posteriores. El método utilizado fue a través de un estudio descriptivo que mostró en sus resultados que la mucositis fue el principal efecto adverso y concluyeron que existe la necesidad de realizar un seguimiento cercano a estos pacientes para evitar complicaciones estomatológicas y sistémicas (15).

En Perú se han encontrado estudios que reportan la frecuencia de los casos de mucositis tanto en pacientes pediátricos como adultos tratados con radioterapia y quimioterapia en cánceres de cabeza y cuello, sin embargo no se han realizado investigaciones donde se analicen cuantitativamente los efectos de los tratamientos utilizados convencionalmente para manejar el dolor asociado a mucositis posradioterapia (16–19).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Cáncer de faringe**

#### **Anatomía**

La faringe se divide en tres regiones: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. La nasofaringe comienza anterior a la coana posterior y se extiende a lo largo del plano de la vía aérea hasta el nivel del borde libre del paladar blando. Abarca la pared superior, posterior y laterales que incluye la fosa de Rosenmüller y la mucosa que cubre el orificio de la trompa de Eustaquio. El piso es la superficie superior del paladar blando y también comprende el margen posterior de las coanas y el septum nasal. La orofaringe se extiende desde el plano de la superficie superior del paladar blando hasta el borde superior del hueso hioides (vallecula), engloba base de la lengua, la superficie inferior (anterior) del paladar blando y la úvula, pilares amigdalinos anterior y posterior con las amígdalas palatinas, el surco glosotonsilar y las paredes faríngeas laterales y posterior. La hipofaringe se extiende desde el borde superior del hioides hasta el plano correspondiente al borde inferior del cartílago cricoides, incluye seno piriforme, paredes hipofaríngeas laterales y posterior y la región poscricoidea (20).

#### **Factores de riesgo**

##### **Tabaco y consumo de alcohol**

Los pacientes fumadores activos tienen aproximadamente 20 veces más riesgo de presentar cáncer de orofaringe y laringe que los no fumadores; así mismo, los

fumadores pasivos presentan un incremento del riesgo de cuatro veces más de desarrollar cánceres de cabeza y cuello. El riesgo en los que consumen alcohol es 5 a 11.6 veces más respecto a los que no consumen alcohol. Si se presentan estos dos factores concurrentemente el riesgo se multiplica (21,22).

### **Virus**

En el desarrollo del cáncer de nasofaringe, el Epstein-Barr virus (EBV) ha sido estudiado desde hace 40 años y, actualmente, se ha avanzado en la determinación de su DNA en la muestra de tejidos de los pacientes además de descubrirse el efecto de las moléculas producidas por el virus y su relación con la transformación y carcinogénesis en el tejido sano. Respecto al virus papiloma humano (VPH), su relación con el desarrollo del cáncer de cervix ha sido ampliamente estudiada y su presencia en otros cánceres también se ha demostrado, como por ejemplo, en el cáncer de cavidad oral (amígdala, lengua y piso de la boca). Se logró encontrar el DNA del VPH en pacientes con cáncer de orofaringe que no eran fumadores ni consumían alcohol, por lo que se evidencia la relación entre ambos (23).

### **Otros factores**

Dentro de otros factores se encuentran: predisposición genética, cáncer de cabeza y cuello previo, historia de cánceres en familiares inmediatos, exposición a radiaciones ionizantes, desórdenes alimenticios o hábitos, deficiencias vitamínicas, pobre higiene oral, infecciones crónicas y otros. Adicionalmente a estos factores, ciertos estados como la inmunosupresión (VIH y postrasplante) conllevan mayor incidencia, agresividad e impacto negativo en sobrevida global (22).

### **Patología y patogénesis**

La mayor parte de los cánceres de la mucosa aéreo-digestiva son carcinomas de células escamosas o una de sus variantes linfopitelioma, carcinoma de células fusiformes, carcinoma verrucoso y carcinoma indiferenciado (24). El modelo tumoral muestra que el tumor progresa, debido a la activación de oncogenes y el silenciamiento de los genes supresores tumorales y ambos conllevan a un estado de reproducción acelerada de clonas tumorales.

En relación con los orígenes de los cánceres de cabeza y cuello se pueden determinar dos grupos, uno de los cuales se presenta en aquellos pacientes que presentaron lesiones como carcinomas *in situ* o displasia progresiva. Sin embargo

el otro grupo está en relación a los factores de riesgo antes mencionados, en los cuales se ha determinado que aquellos pacientes que estuvieron expuestos al tabaco o consumo de alcohol presentaron mutaciones en los genes supresores de tumores (TP53). Estos últimos han mostrado adicionalmente una mayor resistencia al tratamiento con radioterapia y terapia citostática (21,22).

### **Manifestaciones clínicas**

La presentación clínica de estos cánceres de faringe está en relación a las región y estructuras involucradas, de manifestarse como masas regionales se presentará la clínica por el efecto de compresión y desplazamiento por el crecimiento tumoral; sin embargo, existen otras formas de manifestación al debut respecto al desarrollo de metástasis a distancia, con lo que las manifestaciones serán características de las zonas donde se encuentren las lesiones.

Dentro de las manifestaciones generales más frecuentes tenemos la masa cervical (usualmente comienza sin dolor que luego desarrolla cuadros inflamatorios o sobreinfecciones agregadas), pueden ser uni o bilaterales, respecto a la zona comprometida puede presentarse con sangrado nasal, úlceras que no sanan en región orofaríngea que conlleva a disfagia, otalgia de haber compromiso superior, odinofagia, adenopatías cervicales, obstrucción vía aérea, pérdida de peso y disfonía (21).

### **Estadaje**

Actualmente, se reconoce internacionalmente que las guías de la National Comprehensive Cancer Network 2.2018 son las que describen el estadaje basado en el *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va Edición, 2017*. A continuación se muestran las tablas que describen los criterios para el estadaje de tumores de nasofaringe, orofaringe (HPV positivo o negativo) e hipofaringe. Los tipos de cánceres no incluyen melanoma mucoso, linfoma, sarcoma de tejidos blandos, hueso o cartílago. (Tablas 1-5)

Como regla general, este estadaje usa el sistema TNM, el cual señala con siglas las características tumorales al momento del diagnóstico del paciente. En detalle este sistema implica el sitio primario (T), que es la zona en la que se originó la lesión tumoral, y señala el tamaño encontrado al momento del diagnóstico, los ganglios linfáticos regionales (N) están en relación a la cantidad y características de los

ganglios regionales comprometidos clínica y patológicamente y finalmente la metástasis (M) se refiere a la extensión de la enfermedad a zonas más lejanas al foco primario tumoral, generalmente órganos a distancia o ganglios que no corresponden al drenaje regional de la zona anatómica comprometida (25).

**Tabla 1.** Estadiaje TNM cáncer de nasofaringe (25)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for the Nasopharynx (8th ed., 2017) (The following types of cancer are not included: Mucosal melanoma, lymphoma, sarcoma of the soft tissue, bone and cartilage.)	
<b>Primary Tumor (T)</b>	<b>Distant Metastasis (M)</b>
<b>TX</b> Primary tumor cannot be assessed	<b>M0</b> No distant metastasis
<b>T0</b> No tumor identified, but EBV-positive cervical node(s) involvement	<b>M1</b> Distant metastasis
<b>Tis</b> Carcinoma <i>in situ</i>	
<b>T1</b> Tumor confined to the nasopharynx, or extension to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal involvement	<b>Histologic Grade (G)</b> A grading system is not used for NPCs.
<b>T2</b> Tumor with extension to parapharyngeal space, and/or adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscles)	
<b>T3</b> Tumor with infiltration of bony structures at skull base, cervical vertebra, pterygoid structures, and/or paranasal sinuses	<b>Anatomic Stage/Prognostic Groups</b>
<b>T4</b> Tumor with intracranial extension, involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, parotid gland, and/ or extensive soft tissue infiltration beyond the lateral surface of the lateral pterygoid muscle	<b>Stage 0</b> Tis N0 M0
	<b>Stage I</b> T1 N0 M0
	<b>Stage II</b> T0, T1 N1 M0
	T2 N0, N1 M0
	<b>Stage III</b> T0, T1, T2 N2 M0
	T3 N0, N1, N2 M0
	<b>Stage IVA</b> T4 N0, N1, N2 M0
	Any T N3 M0
	<b>Stage IVB</b> Any T Any N M1
<b>Regional Lymph Nodes (N)</b>	
<b>NX</b> Regional lymph nodes cannot be assessed	
<b>N0</b> No regional lymph node metastasis	
<b>N1</b> Unilateral metastasis in cervical lymph node(s) and/or unilateral or bilateral metastasis in retropharyngeal lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage	
<b>N2</b> Bilateral metastasis in cervical lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage	
<b>N3</b> Unilateral or bilateral metastasis in cervical lymph node(s), larger than 6 cm in greatest dimension, and/or extension below the caudal border of cricoid cartilage	

**Tabla 2.** Estadiaje TNM cáncer de orofaringe (HPV-) e hipofaringe, estadio T (25)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for the Oropharynx (p16-) and Hypopharynx (8th ed., 2017) (Not included: P16-positive (p16+) oropharyngeal cancers and nasopharyngeal cancer)	
Oropharynx (p16-)	Hypopharynx
<b>TX</b> Primary tumor cannot be assessed	<b>TX</b> Primary tumor cannot be assessed
<b>Tis</b> Carcinoma <i>in situ</i>	<b>Tis</b> Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b> Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension	<b>T1</b> Tumor limited to one subsite of hypopharynx and/or 2 cm or smaller in greatest dimension
<b>T2</b> Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension	<b>T2</b> Tumor invades more than one subsite of hypopharynx or an adjacent site, or measures larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension without fixation of hemilarynx
<b>T3</b> Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis	<b>T3</b> Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or with fixation of hemilarynx or extension to esophagus
<b>T4</b> Moderately advanced or very advanced local disease	<b>T4</b> Moderately advanced or very advanced local disease
<b>T4a</b> Moderately advanced local disease Tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible*	<b>T4a</b> Moderately advanced local disease Tumor invades thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, esophageal muscle or central compartment soft tissue*
<b>T4b</b> Very advanced local disease Tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery	<b>T4b</b> Very advanced local disease Tumor invades prevertebral fascia, encases carotid artery, or involves mediastinal structures
<small>*Note: Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx.</small>	<small>*Note: Central compartment soft tissue includes prelaryngeal strap muscles and subcutaneous fat.</small>

**Tabla 3.** Estadiaje TNM cáncer orofaringe (HPV-) e hipofaringe, estadio N clínico (25)

<b>Regional Lymph Nodes (N)<sup>†</sup></b>	
<b>Clinical N (cN) - Oropharynx (p16-) and Hypopharynx</b>	
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
<b>N2</b>	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>N2a</b>	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>N2b</b>	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>N2c</b>	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>N3</b>	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)
<b>N3a</b>	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>N3b</b>	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)

<sup>†</sup>A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

**Tabla 4.** Estadiaje TNM cáncer orofaringe (HPV-) e hipofaringe, estadio N patológico (25)

<b>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</b>			
<b>TNM Staging System for the Oropharynx (p16-) and Hypopharynx (8th ed., 2017)</b>			
(Not included: P16-positive (p16+) oropharyngeal cancers and nasopharyngeal cancer)			
<b>Regional Lymph Nodes (N)<sup>†</sup>:</b>		<b>Distant Metastasis (M)</b>	
<b>Pathological N (pN) - Oropharynx (p16-) and Hypopharynx</b>		M0 No distant metastasis	
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed	M1 Distant metastasis	
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis	<b>Histologic Grade (G)</b>	
<b>N1</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)	GX Grade cannot be assessed	
<b>N2</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	G1 Well differentiated	
<b>N2a</b>	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	G2 Moderately differentiated	
<b>N2b</b>	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	G3 Poorly differentiated	
<b>N2c</b>	Metastasis in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	G4 Undifferentiated	
<b>N3</b>	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)	<b>Prognostic Stage Groups</b>	
<b>N3a</b>	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	<b>Stage 0</b> Tis N0 M0	
<b>N3b</b>	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes, any with ENE(+)	<b>Stage I</b> T1 N0 M0	
	or a single contralateral node of any size and ENE(+)	<b>Stage II</b> T2 N0 M0	
		<b>Stage III</b> T3 N0 M0	
		T1 N1 M0	
		T2 N1 M0	
		T3 N1 M0	
		<b>Stage IVA</b> T1 N2 M0	
		T2 N2 M0	
		T3 N2 M0	
		T4a N0, N1, N2 M0	
		<b>Stage IVB</b> T4b Any N M0	
		Any T N3 M0	
		<b>Stage IVC</b> Any T Any N M1	

<sup>†</sup>Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).



**Tabla 5.** Estadíaje TNM cáncer de orofaringe (HPV +) (25)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for HPV-Mediated (p16+) Oropharyngeal Cancer (8th ed., 2017) (Not including: P16-negative [p16-] cancers of the oropharynx)		Prognostic Stage Groups		
<b>Primary Tumor (T)</b>		<b>Clinical</b>		
<b>T0</b>	No primary identified	<b>Stage I</b>	T0, T1, T2	N0, N1 M0
<b>T1</b>	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension	<b>Stage II</b>	T0, T1, T2	N2 M0
<b>T2</b>	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension		T3	N0, N1, N2 M0
<b>T3</b>	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis	<b>Stage III</b>	T0, T1, T2, T3	N3 M0
<b>T4</b>	Moderately advanced local disease Tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond*	<b>Stage IV</b>	T4	N0, N1, N2, N3 M0
*Note: Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx.			Any T	Any N M1
<b>Regional Lymph Nodes (N)</b>		<b>Pathological</b>		
<b>Clinical N (cN)</b>		<b>Stage I</b>	T0, T1, T2	N0, N1 M0
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed	<b>Stage II</b>	T0, T1, T2	N2 M0
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis		T3, T4	N0, N1 M0
<b>N1</b>	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm	<b>Stage III</b>	T3, T4	N2 M0
<b>N2</b>	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm	<b>Stage IV</b>	Any T	Any N M1
<b>N3</b>	Lymph node(s) larger than 6 cm			
<b>Pathological N (pN)</b>				
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed			
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis			
<b>pN1</b>	Metastasis in 4 or fewer lymph nodes			
<b>pN2</b>	Metastasis in more than 4 lymph nodes			
<b>Distant Metastasis (M)</b>				
<b>M0</b>	No distant metastasis			
<b>M1</b>	Distant metastasis			
<b>Histologic Grade (G)</b>				
No grading system exists for HPV-mediated oropharyngeal tumors				

## Tratamiento

Dentro del manejo de los cánceres de cabeza y cuello, están como pilares principales a la quimioterapia y la radioterapia.

## Quimioterapia

Dentro de los agentes quimioterápicos más indicados en los cánceres de cabeza y cuello, se encuentra el cisplatino. Desde el inicio del manejo de la enfermedad y con el paso de los años el manejo en base a platinos, ha tenido éxito en el control tumoral, el esquema de altas dosis entregadas semanalmente se usa en la actualidad. Con el objetivo de aumentar la eficiencia y disminuir las tasas de resistencia se usan otros agentes como antimetabolitos, antibióticos y taxanos.

El uso de la radioterapia tiene como piedra fundamental el control local de la enfermedad dependiendo del estadio al momento del diagnóstico. Generalmente el uso de la radioterapia se da en concurrencia con la quimioterapia, cuya función es ser un radiosensibilizador. Es esta última propiedad de los agentes de la quimioterapia, que al darse juntos, los efectos que pueden provocar pueden estar en relación a una sinergia en las complicaciones derivadas del tratamiento que tiene como finalidad alcanzar entregas plenas de dosis y campos que abarquen la totalidad del tumor primario o en el estadio post quirúrgico, dichos campos terminan

ampliándose, de presentarse la enfermedad en los ganglios regionales, ya que se tiene que agregar a la planificación del tratamiento (22,25–27).

### **Radioterapia**

El esquema indicado para dar tratamiento con radiaciones ionizantes está en relación al estadiaje tumoral, el tamaño del tumor nos permite establecer el área donde se entregará el tratamiento, el grado de compromiso de los ganglios regionales establece la extensión a nivel del cuello, ya que, respecto a la zona de drenaje afectada se puede dar la indicación de irradiar el cuello de forma unilateral o bilateral, adicionalmente a esto, el compromiso permite establecer qué niveles ganglionares están comprometidos y que se deberán agregar a la planificación de la radioterapia.

La zona del tumor primario es conocida como *gross tumor volumen* (GTV) y solo se presenta cuando el tratamiento se entrega a una área no intervenida quirúrgicamente con intención terapéutica, a esta área se le agregan márgenes de seguridad que abarcan regiones que podrían tener enfermedad microscópica sea sin o con un procedimiento quirúrgico realizado, a esto se denomina *clinical target volumen* (CTV) y finalmente, se agrega un margen mínimo en relación a efectos por movimiento o propios de la máquina y a este último contorno se conoce como *planning target volumen* (PTV).

La dosis de tratamiento se entrega de forma escalonada, es decir, la distribución de la dosis está orientada a que la mayor cantidad de la energía entregada (generalmente 70Gy) sea dada a la zona GTV o al CTV, si ya ha sido operado, en las áreas adyacentes la dosis va disminuyendo, llegando a entregar dosis de 59.4Gy-54Gy con relación a si nos encontramos en zonas de riesgo alto, intermedio o bajo de acuerdo a la presentación clínica de cada paciente.

Dicho esquema de tratamiento puede darse de diferentes formas, básicamente en relación a la técnica empleada, para los cánceres de cabeza y cuello se deben tomar en cuenta las estructuras no afectadas (órganos en riesgo) que deben no recibir o recibir de forma mínima la radiación ionizante, es por ello que la tendencia es el empleo de la técnica conocida como radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés), con lo cual se da una aproximación a la entrega de dosis teniendo como consideración en primer lugar la dosis que está llegando a los

órganos en riesgo y luego utilizando esto de base para la entrega de la radiación a la zona tumoral (22,26).

### **Complicaciones postratamiento con radioterapia**

Las complicaciones pueden dividirse en efectos adversos tardíos y agudos, dentro de los tardíos tenemos la disfagia, ósteo radionecrosis y xerostomía; sin embargo, son los efectos agudos los más frecuentes y además motivos principales de suspensión de tratamiento, dentro de estos se encuentran la dermatitis, odinofagia, aumento espesor saliva, ageusia, dolor de garganta que impediría la alimentación, pérdida de peso y mucositis oral (28).

### **Mucositis oral**

Es una respuesta aguda al tratamiento con radioterapia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en aquellos que reciben cursos por 6-7 semanas, dosis totales de más de 50Gy, esquemas de entrega de tratamiento más fraccionados y el manejo con quimio/radioterapia (29).

La forma de presentación es a través de eritema de la mucosa oral en las primeras 2-3 semanas de la radioterapia, progresa a ulceración y aparición de pseudomembranas conforme la dosis va aumentando. Durante este periodo, las úlceras aparecen y generan el dolor urente que impide la alimentación y ocasiona la disfonía severa. Posteriormente, la mucositis permanece en su pico máximo por 2 semanas terminado el tratamiento, finalmente se reporta que la mucositis puede persistir hasta por 8 semanas, la mucositis crónica raramente se presenta y desde que culmina la entrega de tratamiento el proceso de curación comienza (30).

### **Fisiopatología**

En relación con las causas de aparición de la mucositis oral se conocen mecanismos directos e indirectos. Dentro de los mecanismos directos de la radiación se encuentran la interrupción de la renovación del ciclo celular y la apoptosis y dentro de los mecanismos indirectos tenemos la liberación de mediadores inflamatorios, la pérdida del efecto protector de la saliva por los daños directos sobre el tejido de las glándulas salivales y la neutropenia inducida por el tratamiento. Estos factores son condicionantes de la aparición de infecciones producidas por bacterias, hongos y virus (31).

El proceso de desarrollo de la mucositis pasa por cinco etapas, iniciación: caracterizado por las lesiones directas producto de la radiación y la quimioterapia sobre las células epiteliales y de la sub mucosa, segundo el up-regulating: engloba la primera respuesta del cuerpo a la lesión por radiación que genera como efecto secundario daño a células de tejido sano, en tercer lugar se encuentra la amplificación de señales: continuidad de producción de factores pro inflamatorios inducidos por las primeras moléculas liberadas, la cuarta estación es la ulceración: reconocida por el dolor y la colonización de bacterias, siendo esta una causa de perpetuar la liberación de citoquinas inflamatorias, finalmente en quinto lugar esta la sanación: momento en el que se produce la proliferación epitelial, diferenciación celular y tisular y se logra regenerar el tejido epitelial. Estos diferentes estadios se deben seguir durante la consulta para su detección temprana y tratamiento oportuno (5,30).

### Escalas de valoración

A través de escalas validadas internacionalmente se puede graduar la mucositis, dentro de estas tenemos la escala de mucositis de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la escala de mucositis oral del Instituto Nacional del Cancer (siglas en inglés NCI) y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (29,32). (Tabla 6)

**Tabla 6.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Mucositis oral 2017 (29,32)

Gastrointestinal disorders					
CTCAE term	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	grade 5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by ulceration or inflammation of the oral mucosal.					

Con esta escala, se puede establecer el grado de mucositis que el paciente presenta, se debe aplicar desde la aparición temprana de eritema hasta la presencia de úlceras o lesiones sangrantes. Es vital el monitoreo de la evolución de los pacientes y su respuesta al tratamiento, además de comparar con cuál de los esquemas de tratamiento la respuesta clínica y el dolor son controlados de una forma óptima. El registro debe ser aplicado luego de realizar una adecuada entrevista y un examen físico óptimo.

## **Tratamiento**

En líneas generales, el tratamiento de la mucositis debe comprender el cuidado de la cavidad oral, el manejo del dolor y medidas suplementarias para el mantenimiento de la homeostasis. Se puede subdividir entre tratamiento no-farmacológico y farmacológico. Dentro del primero se encuentran los enjuagues orales, saliva artificial, ingesta aumentada de líquidos y el segundo grupo abarca el tratamiento con radiaciones o fármacos quimioterápicos (29).

El dolor ocasionado por la mucositis oral tiene de trasfondo un origen nociceptivo y neuropático demostrado en múltiples estudios, esto es fundamental para el manejo, ya que la terapia debe estar orientada a tratar ambos componentes de la lesión.

Respecto al dolor nociceptivo, se da en relación con el daño directo sobre el tejido, las terminaciones nerviosas y la estimulación de los receptores nociceptivos de la piel, tejido conectivo, vísceras y músculos. La indicación terapéutica está dada por el uso de antiinflamatorios no esteroideos para dolores leves a moderados y los opioides para el dolor moderado o severo (33).

El componente neuropático de la mucositis está caracterizado por el daño sobre el sistema nervioso central o periférico, este tipo de dolor tiene características de sensación de ardor o calor y poco responde a los opioides. Para esto existen fármacos como anticonvulsivantes, antidepresivos y anestésicos tópicos (34).

## **Gabapentina**

La gabapentina fue inicialmente utilizada como un fármaco anticonvulsivante, sin embargo, actualmente es el tratamiento de preferencia cuando se enfrenta el dolor neuropático (35,36).

## **Mecanismo de acción**

La gabapentina tiene una estructura análoga al ácido gamma-aminobutírico (GABA), es por esta similitud que se evalúa su potencial para el manejo del dolor. Bloquea la fase tónica de la nocicepción, favorece la entrada inhibitoria de las vías GABA y así reduce los niveles excitatorios generados por su antagonista ácido N-metil-D-aspartico y genera un potente efecto inhibitorio en el dolor nociceptivo, hiperalgesia y alodinia mecánica o térmica.

## **Efectos adversos**

El uso de la gabapentina tiene un impacto grande en el control del dolor neuropático, sin embargo, genera efectos adversos como somnolencia, ataxia (marcha alterada) y mareos, sin embargo, dichas reacciones en comparación con el tratamiento con opioides se dan en menor grado. Es por esto que la literatura ampliamente refiere resultados positivos con el uso de la gabapentina traducidos en menores dosis necesarias de opioides, no dependencia y respuestas manejables por compromiso de sistema nervioso (35).

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Cáncer de faringe:** Descrito en relación a la presencia de lesión tumoral en una de las tres regiones que comprenden la faringe: naso, oro e hipofaringe (20).

**Nasofaringe:** Comienza anterior a la coana posterior y se extiende a lo largo del plano de la vía aérea hasta el nivel del borde libre del paladar blando. Incluye la pared superior, posterior y laterales que incluye la fosa de Rosenmüller y la mucosa que cubre el orificio de la trompa de Eustaquio. El piso es la superficie superior del paladar blando, también está incluido el margen posterior de las coanas y el septum nasal (20).

**Orofaringe:** Se extiende desde el plano de la superficie superior del paladar blando hasta el borde superior del hueso hioides (vallecula), abarca la base de la lengua, la superficie inferior (anterior) del paladar blando y la úvula, pilares amigdalinos anterior y posterior con las amígdalas palatinas, el surco glosotonsilar y las paredes faríngeas laterales y posterior (20).

**Hipofaringe:** Localizada desde el borde superior del hioides hasta el plano correspondiente al borde inferior del cartílago cricoides, incluye seno piriforme, paredes hipofaríngeas laterales y posterior y la región postcricoidea (20).

**Mucositis:** Respuesta aguda al tratamiento con radioterapia del cáncer de cabeza y cuello, al recibir cursos por 6-7 semanas, dosis totales de más de 50Gy, esquemas de entrega de tratamiento más fraccionados y el manejo con quimio/radioterapia (29).

**Radioterapia:** Tratamiento con radiaciones ionizantes que se indica en el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello y que como efecto adverso agudo puede condicionar la aparición de mucositis oral (37).

**Quimioterapia:** Tratamiento con base en agentes derivados de platinos indicados en el manejo de cánceres de cabeza y cuello que tiene como función ser radiosensibilizador contribuyendo al impacto de la radioterapia, además dentro de la sinergia que se genera deriva en mucositis oral como efecto adverso agudo (38).

**Gabapentina:** Es un fármaco de estructura análoga a GABA, soluble en agua, no tiene efecto directo sobre el GABA, bloquea la fase tónica del estímulo nociceptivo y es una de las indicaciones principales para el manejo de los dolores neuropáticos (35).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

#### Hipótesis general

El uso de gabapentina reduce el dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021.

#### Hipótesis específicas

Existe una alta prevalencia de mucositis en pacientes con cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe).

El uso de gabapentina genera pocos efectos adversos al ser indicado en el tratamiento del dolor por mucositis.

La necesidad de uso de gabapentina es mayor en aquellos pacientes con estadio clínico más avanzado.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Dolor por mucositis	Dolor en relación a mucositis.	Cuantitativa	Valor en Escala Visual Analógica	Ordinal	No dolor: 0 Leve: 1-2 Moderada: 3-7 Severo: 8-10	Escala EVA
Grado de mucositis	Respuesta aguda al tratamiento con radioterapia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.	Cualitativa	Valor alcanzado en escala CTCAE v5.0	Ordinal		Escala CTCAE v5.0
Indicación de gabapentina	Indicación de tratamiento con gabapentina.	Cualitativa	Dosis indicada	Ordinal	No indicada: 0mg Dosis leve: 300mg VO 3vcs/d	Ficha de evaluación



					Dosis moderada: 600mg VO 3vcs/d	
					Dosis alta: 900mg VO 3vcs/d	
Tratamiento concurrente	Presencia de quimioterapia y radioterapia como esquema de tratamiento.	Cualitativa		Nominal	Sí No	Ficha de evaluación
Localización del cáncer faringe	Sitio y subsitio del cáncer primario.	Cualitativa		Nominal	Nasofaringe Orofaringe Hipofaringe	Ficha de evaluación
Examen cavidad oral	Descripción de los hallazgos en cavidad oral.	Cualitativa		Nominal	Presencia de parches blanco o rojizo, gingivorragia o lesiones exofíticas	Ficha de evaluación
Uso de otros fármacos	Fármacos en el manejo del dolor por mucositis.	Cualitativa		Nominal	Corticoides orales Corticoides inyectables Opioides orales Opioides inyectables	Ficha de evaluación
Efectos adversos post indicación de gabapentina	Presencia de manifestaciones clínicas referidas por el paciente en tratamiento.	Cualitativa		Nominal	Efectos registrados por el médico tratante	Ficha de evaluación

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance: Analítico.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal.

Según el momento de la recolección de datos: Prospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes con cáncer de faringe en tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia concurrente.

#### **Población de estudio**

Pacientes con cáncer de faringe en tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia concurrente del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el 2019-2021.

#### **Tamaño de la muestra**

La toma de la muestra no se realizará ya que se incluirán dentro del estudio a todos los pacientes con cáncer de faringe tributarios de radioterapia, con o sin quimioterapia.

#### **Muestreo o selección de la muestra**

El muestreo será no probabilístico por conveniencia debido a que los participantes del estudio serán los pacientes que lleguen al consultorio de radioterapia durante las horas programadas de consulta externa y que al ser evaluados presenten mucositis mayor o igual de primer grado tributarios de iniciar tratamiento con gabapentina.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de oro/naso/hipofaringe.
- Paciente con indicación de inicio de tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con efectos adversos conocidos a la gabapentina.
- Pacientes que estén usando medicación analgésica.
- Pacientes que no acudan a su cita control por segunda vez.

## **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

La información será recolectada durante la primera cita en consultorio externo y se registrarán los datos sociodemográficos y clínicos en la historia clínica y en la ficha de recolección de datos, así mismo se realizará un examen físico de la cavidad oral para valorar las condiciones antes del inicio de tratamiento, posteriormente se realizará el examen de la cavidad oral en cada cita control y de presentarse mucositis se registrará el grado de esta y se indicará el tratamiento con gabapentina y se registrará la dosis entregada en la historia clínica y en la ficha de recolección de datos.

## **Instrumentos de recolección y medición de variables**

Se utilizará una ficha de recolección de datos, donde se registrarán las características sociodemográficas de cada paciente, además de los datos clínicos respecto a su enfermedad y tratamiento como por ejemplo: localización del cáncer, tratamiento con quimioterapia, dosis de radioterapia, número de sesión de radioterapia, examen físico inicial de la cavidad oral, grado de mucositis de acuerdo con la evaluación en cada sesión y se registrará el grado de dolor referido por el paciente.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

El procesamiento de los datos comenzará con la consignación de datos en la ficha de recolección en consultorio externo de radioterapia, en cada una se anotará el número de ficha, todas las fichas correspondientes a cada paciente serán analizadas por un solo investigador y en todo momento se respetará la confidencialidad de la información.

El análisis estadístico se realizará de acuerdo con la naturaleza de la variable y a las asociaciones que se busque demostrar. Las variables cualitativas serán analizadas en base a la frecuencia y se asociarán utilizando la prueba Chi cuadrado. Las variables cuantitativas serán expresadas en medidas de resumen: media, mediana, moda y la relación entre variables cualitativas y cuantitativas se realizará utilizando la prueba T-student (para variables dicotómicas) o ANOVA (para variables politómicas).

Todo será analizado utilizando el Microsoft Excel 2017 y el software estadístico: SPSS v25.0.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El presente estudio requerirá de consentimiento informado escrito debido a que a pesar de que el tratamiento con gabapentina es parte del manejo internacional de la mucositis por radiación se le deberá informar al paciente que los datos obtenidos de las evaluaciones rutinarias durante su consulta servirán para la realización del presente estudio y se le consultará sobre su intención de participar. El investigador no tiene conflicto de interés durante la realización del presente estudio. Se hará participe al jefe de Servicio de Radioterapia para que pueda brindar las facilidades para la realización de la investigación en el consultorio externo de lunes a viernes. Este protocolo será sometido al Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## CRONOGRAMA

Pasos	2019		2020							
	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación		X								
Recolección de datos			X	X	X					
Procesamiento y análisis de datos						X				
Elaboración del informe						X	X			
Revisión y aprobación de la tesis								X	X	
Sustentación									X	
Publicación del artículo científico										X

## PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Puerto USB	90.00
Anillado de proyecto de investigación	100.00
Lapiceros	50.00
Hojas Bond	100.00
Impresiones	300.00
CD	50.00
Internet	300.00
Traslados	300.00
Alimentos	300.00
<b>TOTAL</b>	<b>1590.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cancer today [Internet]. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Santos RCS, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. Rev Esc Enferm USP. diciembre de 2011;45(6):1338-44.
3. Muto M. Oral Mucositis related to Radiotherapy for Head and Neck cancer: Evaluation of the Effectiveness of a New Anti-inflammatory Product Containing Verbascoside, Polyvinylpyrrolidone, Hyaluronic Acid (Mucosyte). Pharm Anal Acta [Internet]. 2014 [citado 26 de febrero de 2019];05(08). Disponible en: <http://omicsonline.org/open-access/oral-mucositis-related-to-radiotherapy-for-head-and-neck-cancer-evaluation-of-the-effectiveness-of-a-new-antiinflammatory-product-2153-2435.1000312.php?aid=33197>
4. Bonomi M, Camille N, Misiukiewicz K, Latif A, Gupta V, Blacksbury S, et al. Assessment and management of mucositis in head and neck cancer patients. Clin Investig. diciembre de 2012;2(12):1231-40.
5. Milazzo-Kiedaisch CA, Itano J, Dutta P. Role of Gabapentin in Managing Mucositis Pain in Patients Undergoing Radiation Therapy to the Head and Neck. Clin J Oncol Nurs. 1 de diciembre de 2016;20(6):623-8.
6. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, Chalian A, Both S, Quon H. Gabapentin for the treatment of pain related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. Head Neck. 2009;NA-NA.
7. Jiang J, Li Y, Shen Q, Rong X, Huang X, Li H, et al. Effect of Pregabalin on Radiotherapy-Related Neuropathic Pain in Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 10 de enero de 2019;37(2):135-43.
8. Doo AR, Shin YS, Yoo S, Park JK. Radiation-induced neuropathic pain successfully treated with systemic lidocaine administration. J Pain Res. marzo de 2018;Volume 11:545-8.

9. Starmer HM, Yang W, Gourin CG, Kumar R, Jones B, McNutt T, et al. One-Year Swallowing Outcomes in Patients Treated with Prophylactic Gabapentin During Radiation-Based Treatment for Oropharyngeal Cancer. *Dysphagia*. junio de 2017;32(3):437-42.
10. Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, Funakoshi Y, Chayahara N, Toyoda M, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*. 1 de diciembre de 2016;43(6):677-84.
11. Dong T, Reed A, Jones GC, Scoble D, Deeken J, Bajaj GK. Retrospective Analysis of Prophylactic Gabapentin on Pain and Weight Loss in Patients Undergoing Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. marzo de 2016;94(4):893-4.
12. Starmer HM, Yang W, Raval R, Gourin CG, Richardson M, Kumar R, et al. Erratum to: Effect of Gabapentin on Swallowing During and After Chemoradiation for Oropharyngeal Squamous Cell Cancer. *Dysphagia*. junio de 2014;29(3):403-403.
13. Ling IS, Larsson B. Individualized pharmacological treatment of oral mucositis pain in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Support Care Cancer*. septiembre de 2011;19(9):1343-50.
14. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, Dosoretz A, Chalian A, Both S, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer*. 1 de septiembre de 2010;116(17):4206-13.
15. Gabriela O-GK, Luis B-FJ, Rigoberto D-V, Liduvina D-VA. Efectos progresivos de la radioterapia en cavidad oral de pacientes oncológicos. 2016;(2):10.
16. Torres G. Frecuencia de mucositis oral en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia, en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de la provincia de Chiclayo durante el periodo 2009-2014. Tesis. Chiclayo 2018



17. Arroyo C. Frecuencia de mucositis oral y factores asociados en pacientes adultos con tratamiento oncológico ambulatorio atendidos en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas “Dr. Eduardo Cáceres Graziani” en el período octubre-diciembre 2017. Tesis. Lima 2018
18. Castañeda M, Aguilar G. Manifestaciones orales en niños sometidos a tratamiento antineoplásico en el INEN de Enero a Marzo del 2013. Revista científica odontológica. 2014;2:102-11019. De La Torre F, Alfaro C. Terapia de laser de baja potencia en mucositis oral. Rev Estomatológica Hered. 24 de mayo de 2016;26(1):47.
20. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8.<sup>a</sup> ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 6 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.springer.com/la/book/9783319406176>
21. Lu JJ, Brady LW, editores. Decision making in radiation oncology. Heidelberg: Springer; 2011. 1 p. (Medical radiology. Radiation oncology).
22. Marcu LG, Toma-Dasu I, Dasu A, Mercke C. Radiotherapy and Clinical Radiobiology of Head and Neck Cancer. Head Neck Cancer. :221.
23. Gunderson, L.L., Tepper, J.E.: Clinical Radiation Oncology, 4th edn. Elsevier Inc., New York City (2016)
24. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Selek U. Radiation Therapy for Head and Neck Cancers: A Case-Based Review. New York: Springer International Publishing; 2015.
25. Pfister DG, Foote RL, Gilbert J, Gillison ML, Ridge JA, Rocco J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2018;227.
26. Lee NY, Riaz N, Lu JJ. Target volume delineation and field setup: a practical guide for conformal and intensity-modulated radiation therapy. Heidelberg: Springer; 2015

27. Mateos M-V, Consultant Physician, Hospital Universitario de Salamanca- Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. Mucositis—Supportive Care During Radiotherapy or Chemoradiotherapy of Head and Neck Cancer. *Eur Oncol Haematol*. 2015;11(1):50.
28. Cannon GM, Adelstein DJ, Gentry LR, Harari PM. Oropharyngeal Cancer. En: *Clinical Radiation Oncology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 7 de marzo de 2019]. p. 597-628.e6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323240987000332>
29. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. diciembre de 2017;6(12):2918-31.
30. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol*. julio de 2016;120(1):13-20.
31. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol*. abril de 2016;100:147-66.
32. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
33. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*. julio de 2007;73(4):562-8.
34. Gabapentin for adults with neuropathic pain: a review of the clinical effectiveness. Ottawa: CADTH; 2018 Mar. (CADTH rapid response report:summary with critical appraisal)

35. Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management: Gabapentin. *Anaesthesia*. mayo de 2002;57(5):451-62.
36. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 9 de junio de 2017 [citado 6 de marzo de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007938.pub4>
37. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol* [Internet]. 22 de mayo de 2017 [citado 6 de marzo de 2019];7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00089/full>
38. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin North Am*. abril de 2014;58(2):341-9.

## ANEXOS

### 1- Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Gabapentina y reducción del dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021.	¿El uso de gabapentina reduce el dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021?	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Establecer la relación entre el uso de gabapentina y la reducción del dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021.</p>	<p><b>Hipótesis general</b></p> <p>El uso de gabapentina reduce el dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de faringe. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2019-2021</p>	Observacional  Analítico  Longitudinal  Prospectivo	<p>Población de estudio: Pacientes con cáncer de faringe en tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia concurrente del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el 2019-2021.</p> <p>Se consignarán los datos en la ficha de recolección en consultorio externo de radioterapia. Se anotará el número de ficha y serán analizadas por un solo investigador.</p>	<p>En la ficha de recolección se registrarán las características sociodemográficas, datos clínicos y de tratamiento como: localización del cáncer, quimioterapia, dosis y número de sesiones de radioterapia, examen físico de la cavidad oral, grado de mucositis y grado de dolor.</p>
		<p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>Determinar la prevalencia de mucositis en pacientes con cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe).</p> <p>Evaluar los efectos adversos generados con el uso de gabapentina.</p> <p>Identificar de acuerdo con el estadio clínico del cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe) la necesidad o no de uso de gabapentina.</p>	<p><b>Hipótesis específicas</b></p> <p>Existe una alta prevalencia de mucositis en pacientes con cáncer de faringe (naso, oro e hipofaringe) .</p> <p>El uso de gabapentina genera pocos efectos adversos al ser indicado en el tratamiento del dolor por mucositis.</p> <p>La necesidad de uso de gabapentina es mayor en aquellos pacientes con estadio clínico más avanzado.</p>			

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° de Ficha						Fecha: / /
Paciente						
Edad						
Género						
Localización del cáncer						
Tributaria de RT						
Tratamiento de QT						
	1° / /	2° / /	3° / /	4° / /	5° / /	6° / /
Examen físico cavidad oral						
Mucositis						
Grado de dolor EVA						
Dosis gabapentina						
Efecto adverso por gabapentina						
Uso de otra medicación analgésica						

### 3. Escala de grados de mucositis

Gastrointestinal disorders					
CTCAE term	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	grade 5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by ulceration or inflammation of the oral mucosal.					

#### 4. Consentimiento informado escrito

Señor(a) ..... (nombre y apellido del paciente), identificado con el DNI ....., le informo que se está realizando el estudio de Investigación: Gabapentina y reducción del dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021, el cual tiene como objetivo principal establecer la relación entre el uso de gabapentina y la reducción del dolor por mucositis oral inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de faringe en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2021.

Los procedimientos involucrados son la toma de los datos consignados en su historia clínica, los cuales son obtenidos durante sus citas controles por consultorio externo, en las que se realiza la entrevista médica y el examen físico correspondiente.

El estudio protegerá la confidencialidad de su información asignándole un código único y solamente tendrán acceso a los datos el investigador principal y el estadista que procesarán y analizarán sus datos.

Toda la información obtenida será analizada con fines científicos y de solicitarlo podrá retirarse en cualquier momento del desarrollo del estudio.

De haber entendido el objetivo y su participación dentro de la investigación, procedo a preguntarle: ¿Usted desea participar voluntariamente en el presente estudio?

Yo, \_\_\_\_\_  
(nombre y apellido del paciente), identificado con DNI \_\_\_\_\_, he comprendido lo explicado por el Dr/Dra. \_\_\_\_\_, respecto al estudio de investigación en curso y ACEPTO participar en el mismo entendiendo que puedo retirarme, de así considerarlo, en cualquier momento sin repercusión negativa en mi contra.

\_\_\_\_\_

Firma del paciente

\_\_\_\_\_

Firma del Investigador(a)