

Best Practice

Evidence Based Practice Information Sheets for Health Professionals

Prevención y tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer

Introducción

La mucositis oral, también llamada estomatitis, es una complicación debilitante de la quimioterapia y radioterapia del cáncer, que tiene lugar aproximadamente en el 40% de los pacientes. Está causado por los efectos sistémicos de los agentes citotóxicos de la quimioterapia y de los efectos locales de la radiación sobre la mucosa oral. La mucositis oral es una inflamación de la mucosa de la boca que abarca desde enrojecimientos hasta úlceras graves. Los síntomas de la mucositis varían desde dolor e incomodidad a la incapacidad para tolerar alimentos o líquidos. La mucositis puede limitar la capacidad del paciente para tolerar la quimioterapia o la radioterapia, pudiendo ser tan grave como para retrasar el tratamiento y limitar la efectividad de la terapia del cáncer. Los pacientes con la mucosa oral dañada y la inmunidad reducida como consecuencia de la quimioterapia y radioterapia, también son propensos a infecciones de la boca. La mucositis puede afectar a la encía y a la condición dental de los pacientes, la capacidad de hablar y la autoestima se reducen, comprometiendo así la respuesta del paciente al tratamiento y /o a los cuidados paliativos.

Por lo tanto, es importante prevenir la mucositis siempre que sea posible, o al menos tratarla para reducir su gravedad y posibles complicaciones.

Este Best Practice Information Sheet abarca:

1. Calidad de la investigación
2. Opciones de tratamiento
3. Qué es efectivo
4. Recomendaciones – Protocolo de cuidado oral
5. Otras opciones de tratamiento

Actualmente existe un desconcertante número de intervenciones entre las que elegir, pero no se dispone de una síntesis de alta calidad sobre la mejor evidencia respecto a estas intervenciones. Este Best Practice Information Sheet ha sido elaborado para presentar la mejor evidencia disponible sobre la prevención y tratamiento de la mucositis oral, específicamente la provocada por quimioterapia o radioterapia en pacientes con cáncer. La información presentada en este documento se basa en una revisión sistemática

Niveles de Evidencia

Todos los estudios se clasificaron según el nivel de la evidencia basándonos en el siguiente sistema de clasificación:

- **Nivel I**
Evidencia obtenida de una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos con asignación aleatoria relevantes.
- **Nivel II**
Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico con asignación aleatoria bien diseñado.
- **Nivel III.1**
Evidencia obtenida de ensayos clínicos sin asignación aleatoria bien diseñados.
- **Nivel III.2**
Evidencia obtenida de estudios de cohortes o casos y controles bien diseñados, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.
- **Nivel III.3**
Evidencia obtenida de series temporales con o sin intervención. Resultados importantes en experimentos no controlados
- **Nivel IV**
Opinión de profesionales de reconocido prestigio, basada en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

elaborada por The Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery.

Calidad de la Investigación

La revisión sistemática de la literatura identificó un gran número de intervenciones investigadas para determinar su efectividad en la prevención o tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer. Es evidente que muchas intervenciones utilizadas en la práctica clínica no

han sido nunca evaluadas rigurosamente.

Además, los expertos recomiendan muchas combinaciones de agentes sin evidencia que sustente su uso.

La calidad de los artículos publicados fue variada, y aunque se identificaron un gran número de estudios experimentales, algunos se rechazaron debido a deficiencias en el diseño del estudio o en la información. La combinación de resultados de diferentes estudios durante la revisión sistemática y el meta-análisis fue limitada fundamentalmente por causa de diferencias entre los participantes en el estudio, las intervenciones, y el tiempo y método de medición de los resultados.

Aunque muchas intervenciones utilizadas para el tratamiento o la prevención de la mucositis tienen alguna evidencia que sustenta su uso, ninguna intervención ha sido validada concluyentemente por la investigación. Consecuentemente, las recomendaciones de este information sheet se han basado en los resultados de la investigación y han sido complementados por la opinión de expertos clínicos.

Opciones de tratamiento

Se utilizan muchos tratamientos diferentes para prevenir o tratar la mucositis. Para ayudar a la discusión de los resultados estas intervenciones han sido clasificadas bajo los siguientes encabezados;

- protocolos generales de cuidado oral;
- intervenciones para reducir la toxicidad de las mucosas causada por los fármacos de la quimioterapia;
- enjuagues bucales de acción mixta;
- agentes inmunomoduladores;
- anestésicos tópicos;
- antisépticos;
- agentes antibacterianos, antifúngicos y antivirales

- barreras en las mucosas y agentes protectores;
- citoprotectores;
- estimulantes de las células de las mucosas;
- psicoterapia; y
- analgésicos.

Protocolos de cuidado oral

Se ha escrito mucho sobre los protocolos de cuidado oral y muchos artículos de discusión han demostrado que existen regímenes desarrollados localmente. Estos regímenes normalmente incluyen trabajo dental para eliminar las caries y la enfermedad de las encías existentes antes de comenzar el tratamiento del cáncer, seguido de una limpieza rigurosa y frecuente de la cavidad oral con una variedad de productos, algún tipo de alivio del dolor, tratamiento antiinflamatorio según se requiera y tratamiento antimicrobiano agresivo para cualquier nueva infección de la boca. Sin embargo ha habido muy pocos estudios experimentales diseñados para probar la efectividad de protocolos particulares de cuidado oral. También debería señalarse que la mayoría de las intervenciones específicas para la prevención y tratamiento de la mucositis revisadas a continuación fueron contrastadas con unos antecedentes de buen cuidado oral. Los resultados demuestran que existe un amplio apoyo para alguna forma de protocolo de cuidado oral como medida preventiva de sentido común, pero se necesita más investigación para optimizar los regímenes específicos de cuidado oral.

Intervenciones que reducen la toxicidad de las mucosas causada por los fármacos de la quimioterapia

Las intervenciones utilizadas para minimizar la toxicidad de las mucosas incluyen alopurinol y crioterapia. Los enjuagues con allopurinol de 4 a 6 veces al día se han evaluado como profilaxis contra la mucositis provocada específicamente por la acción de la quimioterapia con 5-

fluorouracil. Los resultados del meta-análisis apoyan el uso de enjuagues con allopurinol para prevenir la mucositis.

La crioterapia, o enfriamiento rápido de la cavidad bucal utilizando hielo, provoca vasoconstricción local y así reduce el flujo sanguíneo de la mucosa oral. Para fármacos citotóxicos y antineoplásicos como el 5-fluorouracil, que tienen una vida corta y a veces son administrados como una inyección en bolo, la crioterapia puede reducir la cantidad de fármaco que llega a las membranas de la mucosa oral y por lo tanto puede reducir la mucositis causada por la actividad citotóxica local de estos fármacos.

Los estudios apoyan el uso de la crioterapia como un método barato y efectivo que minimiza la mucositis provocada por bolo de 5-fluorouracil, pero no es efectivo para perfusiones continuas.

Enjuagues bucales de acción mixta

Se evaluaron varios enjuagues bucales de acción mixta, como la benzidamina HCL, los corticoesteroides y la camomila.

La benzidamina HCL es un fármaco que tiene propiedades antiinflamatorias, de alivio del dolor, antipiréticas y antimicrobianas, y se ha utilizado en gárgaras o enjuagues para prevenir y tratar la mucositis oral. Existe evidencia de que el enjuague con benzidamina HCL es efectivo para mejorar los síntomas de la mucositis provocada por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Sin embargo, se necesitan más investigaciones para evaluar la efectividad de este agente en mucositis causada por quimioterapia, y para comparar la benzidamina con otros preparados.

Se dice que la camomila tiene efectos antiinflamatorios y espasmolíticos y que promueve la curación de las mucosas, sin embargo no existe evidencia que sustente su uso. Los corticoesteroides también

han sido utilizados en preparados de enjuague bucal como tratamiento para la mucositis, existiendo poca evidencia a favor de los enjuagues con corticoesteroides.

Agentes inmunomoduladores

Se evaluó la efectividad de los factores estimulantes de colonias y la inmunoglobina. El factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) son citocinas que estimulan la hematopoyesis y modulan las funciones de los leucocitos. No se ha demostrado un efecto beneficioso del enjuague bucal que contenga GM-CSF, pero los resultados de un estudio pequeño sugieren que el G-CSF administrado subcutáneamente puede ser efectivo para prevenir y reducir la duración de la mucositis. Se ha sugerido que la administración de inmunoglobina humana podría conferir inmunidad pasiva a los pacientes inmunocomprometidos y así reducir la gravedad de la mucositis. Aunque existe alguna evidencia que apoya su uso en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a quimio/radioterapia, no se ha demostrado que sea efectivo en pacientes sometidos solamente a radioterapia.

Anestésicos tópicos

Los agentes anestésicos tópicos se han incluido como parte de algunos protocolos de cuidado oral, pero su efectividad ha sido poco evaluada. Se han recomendado la lidocaína viscosa y la xilocaína en los enjuagues bucales para pacientes cuyo dolor de mucositis oral es agudo, pero actualmente no existe evidencia que apoye su uso. Las comparaciones entre clorhidrato de diclonina, lidocaína viscosa con 1% de cocaína y una solución que contenga caolín-pectina, difenhidramina y solución salina, demostraron que la diclonina proporcionaba un mejor alivio del dolor.

Antisépticos

Se utilizaron muchas soluciones antisépticas, incluyendo clorhexidina, povidona iodada y peróxido de hidrógeno. La clorhexidina es posiblemente una de las soluciones para enjuagues bucales más comúnmente utilizada identificada en los estudios y se ha utilizado como profilaxis para mucositis causada tanto por quimioterapia como por radioterapia. Sin embargo, la evidencia no apoya su uso, y se ha sugerido que los enjuagues bucales con agua son tan efectivos como la clorhexidina.

Un estudio individual sin grupo control examinó el uso de una gárgara de povidona iodada para prevenir la mucositis en pacientes con leucemia. Dos estudios que evaluaron los enjuagues bucales con peróxido de hidrógeno en pacientes con cáncer concluyeron que el cuidado oral sistemático puede ser más importante que el agente específico utilizado para enjuagar la boca. Actualmente no existe evidencia que apoye el uso de povidona yodada o del peróxido de hidrógeno para los enjuagues bucales.

Agentes antibacterianos, antifúngicos y antivirales

Muchos protocolos de cuidado oral incluyen tratamientos profilácticos antibacterianos y/o antifúngicos para despejar la boca de la microflora oral antes y durante la quimio/radioterapia. Los agentes antimicrobianos utilizados incluyen nistatina, clotrimazol y pastillas de polimixina E, tobramicina y amfotericina B. La nistatina es un agente antifúngico de amplio espectro, y la comparación entre enjuagues con nistatina, solución salina o placebo no demostró ninguna diferencia importante en la gravedad de la mucositis o la ulceración oral. Se evaluó el clotrimazol solo o en combinación con polimixina B y tobramicina, y aunque un estudio sugiere que es más efectivo que la clorhexidina, aspectos de la calidad metodoló-

gica de estos estudios hacen que sea difícil sacar conclusiones firmes.

Se han elaborado pastillas antibióticas diseñadas para disolverse en la boca y descontaminar la mucosa oral y han sido ampliamente recomendadas para reducir las infecciones orales asociadas a la mucositis. Las pastillas contienen poliximina E, tobramicina y amfotericina B, que juntas proporcionan una cobertura de amplio espectro antibacteriano y antifúngico. Estas pastillas se conocen comúnmente como tabletas PTA o pastillas PTA. Existe alguna evidencia que sustenta el uso de las pastillas PTA para prevenir complicaciones infecciosas de la mucositis en pacientes con cáncer sometidos a radioterapia, pero aún no existe evidencia sobre su eficacia en pacientes tratados con quimioterapia.

El aciclovir es un agente antiviral que es activo contra las especies de Herpes que normalmente infectan las membranas de las mucosas orales en pacientes con cáncer inmunodeprimidos. Se ha demostrado que el aciclovir profiláctico puede reducir las lesiones orales causadas por herpes en pacientes propensos, pero como la mayoría de las lesiones de mucositis no están provocadas por virus este agente no les afecta.

Barreras de las mucosas y agentes protectores

Se han utilizado muchos agentes para actuar como barrera de las mucosas, y el más estudiado es el sucralfato. El sucralfato es un disacárido sulfatado que no es absorbido, pero se une electrostáticamente a las úlceras gástricas, actuando de barrera para los agentes irritantes y ayudando a la curación. Se ha sugerido que el sucralfato puede también proteger la superficie de las mucosas orales en pacientes con riesgo de desarrollar mucositis, pero la

evidencia disponible no sustenta su uso.

Se ha promovido un gran número de otros agentes que actúan como barreras de las mucosas como posibles estrategias para prevenir o minimizar la mucositis causada por quimio/radioterapia.

Éstos incluyen alginato sódico, caolín-pectina, película protectora de plástico, defensas de radiación y antiácido.

Sin embargo ninguno de ellos ha sido rigurosamente probado en ensayos clínicos, y por eso no pueden hacerse comentarios sobre su eficacia relativa.

Citoprotectores

El betacaroteno (pro-vitamina A), la vitamina E y la oxipentifilina tienen propiedades citoprotectoras y se han utilizado en pacientes con cáncer en un intento de mejorar la mucositis causada por tratamientos citotóxicos, pero actualmente no existe evidencia que apoye su uso. El hidrocloreuro de azelastina tiene propiedades de estabilización de las membranas y supresión de leucocitos y un estudio que evaluaba la efectividad de 2mg/día a lo largo del tratamiento citotóxico sugiere que reduce significativamente la duración y gravedad de la mucositis. Las prostaglandinas E1 y E2 tienen muchas propiedades, incluyendo acción citoprotectora.

Aunque los primeros estudios observacionales y pilotos sobre la efectividad de la aplicación local de prostaglandinas eran prometedores, la evidencia no apoya su uso, y sin duda, la prostaglandina E puede exacerbar la mucositis en estos pacientes.

Estimulantes de las células de las mucosas

El tratamiento con láser de baja energía puede promover la proliferación de células de las mucosas y la curación de heridas, y se ha

probado como tratamiento para la mucositis causada por quimio/radioterapia.

La limitada evidencia disponible apoya su uso en pacientes de trasplante de médula ósea, pero se necesita más investigación para pacientes con cáncer sin trasplantes. El nitrato de plata también se ha utilizado para estimular la proliferación de las células epiteliales de la mucosa, pero la evidencia disponible sugiere que el nitrato de plata es de valor cuestionable a la hora de prevenir la mucositis causada por radiación. Se evaluó la glutamina, que es una fuente importante de energía para las células epiteliales de las mucosas y estimula el crecimiento y reparación de las mucosas; la limitada evidencia disponible sugiere que puede reducir la duración de la mucositis, aunque se necesita más investigación.

Psicoterapia

Las intervenciones psicológicas para manejar el dolor persistente del cáncer se han defendido como complementos a las técnicas farmacológicas, pero se ha realizado poco trabajo para evaluar estas intervenciones.

Las técnicas de psicoterapia probadas incluyen entrenamiento cognitivo-comportamental, relajación y entrenamiento con imágenes, hipnosis y apoyo de un terapeuta.

La hipnosis redujo el dolor oral experimentado por los pacientes, pero la ingestión de analgésicos opioides no fue significativamente diferente. La relajación y entrenamiento con imágenes redujo significativamente el dolor de mucositis evaluado por los pacientes, pero las reducciones del dolor no coincidían con las correspondientes reducciones de la gravedad de la mucositis o de la ingestión de opioides para aliviar el dolor oral.

Analgésicos

Los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea normalmente desarrollan una mucositis grave que requiere analgesia agresiva con opioides intravenosos. Una modificación de la analgesia controlada por el paciente, donde los perfiles farmacocinéticos individuales para morfina se utilizaron para adaptar los índices de inyección de cada paciente, se comparó a la analgesia tradicional en bolo controlada por el paciente. La analgesia controlada por el paciente basada en farmacocinética era superior a la analgesia convencional controlada por el paciente en términos de alivio del dolor de la mucositis oral, e incluso aunque el primer grupo usó más morfina no se produjo un aumento de los efectos secundarios de la morfina. El mismo grupo investigador elaboró un ensayo más profundo para comparar la morfina opioide con el alfentanil usando este sistema y la morfina fue significativamente más potente que el alfentanil para el alivio del dolor.

También se evaluó el capsaicin, que es el ingrediente activo de la guindilla y actúa insensibilizando algunas neuronas para proporcionar un alivio temporal del dolor. Los caramelos que contienen capsaicin se han promovido como un tratamiento analgésico alternativo para la mucositis inducida por quimioterapia.



Actualmente, no hay evidencia suficiente para sacar conclusiones sobre los posibles beneficios del caramelo de capsaicin.

Grado	Clasificación de signos y síntomas
0	Ningún síntoma
1	Boca dolorida, sin úlceras
2	Boca dolorida con úlceras, pero con capacidad para comer normalmente
3	Dieta a base de líquidos solamente
4	Incapacidad de comer o beber

Recomendaciones - Protocolo de cuidado oral

Todos los pacientes con riesgo de desarrollar mucositis deberían recibir un protocolo estándar de cuidado oral como un componente continuo de su cuidado. El objetivo de este protocolo es conseguir y mantener una boca limpia y limitar las infecciones a través de la mucosa dañada. Esta información se basa en el nivel IV de evidencia (opinión de expertos).

1) Evaluación de la mucositis

Evaluar la situación de la boca del paciente diariamente. Aunque no hay evidencia para sugerir que una herramienta de evaluación es mejor que otras, a continuación presentamos la clasificación de la mucositis según la Organización Mundial de la Salud como ejemplo de herramienta típica.

Otras opciones de tratamiento

Además del uso de un protocolo de cuidado oral, las siguientes intervenciones pueden ofrecer algunos beneficios. Debería señalarse que el apoyo para algunas de estas intervenciones está basado en evidencia limitada de nivel II, y con más investigación estos resultados pueden cambiar. Algunos de estos productos no están disponibles actualmente en algunos países.

1) Para pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia:

- | | |
|-------------------------------|--|
| a) Prevención de la Mucositis | b) Tratamiento de los síntomas de la mucositis |
| • benzidamina | • benzidamina |
| • pastillas PTA | • clorhidrato de diclonina |

2) Pacientes sometidos a quimioterapia, con o sin radioterapia:

- | | |
|---|--|
| a) Prevención de la mucositis | b) Tratamiento de los síntomas de la mucositis |
| • allopurinol para pacientes tratados con 5-fluorouracil | • diclonina o lignocaina tópica |
| • crioterapia para pacientes tratados con bolos de 5-fluorouracil | |

3) Para pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia por trasplante de médula ósea:

- administración de opioides controlada por el paciente adaptada a las necesidades individuales del paciente para manejo del dolor.

¿Qué es efectivo?

Es muy difícil para el profesional sanitario elegir entre esta desconcertante selección de opciones de tratamiento. Se ha demostrado que muchas intervenciones tienen poca evidencia que sustente su efectividad, mientras que otras tienen una cantidad pequeña de evidencia que sugiere que pueden ser efectivas. No se ha demostrado concluyentemente la efectividad de ninguna intervención. Al contrario, solamente el prostaglandin E demostró ser potencialmente dañino para la mucositis en este grupo de pacientes. Esta situación es causa de la proliferación de pequeños estudios que carecen de poder para evaluar adecuadamente las intervenciones. Contribuyendo a esta situación está el hecho de que pocos estudios han coincidido, utilizando cada estudio sucesivo una diferente intervención, población o medición de resultados. Finalmente, algunos estudios fracasaron a la hora de proporcionar información suficiente sobre el diseño de la investigación, lo que hizo imposible la evaluación de la calidad. Por lo tanto, ¿qué intervenciones se ha demostrado que previenen o minimizan la gravedad y duración de la mucositis? Existe alguna evidencia para sugerir que el allopurinol y la

crioterapia durante los bolos de 5-fluorouracil pueden reducir la toxicidad de las mucosas. La evidencia sustenta los enjuagues bucales que contienen benzidamina para reducir los efectos de la mucositis por radiación. También existe evidencia limitada que sustenta el uso de enjuagues bucales que contengan corticoesteroides. Mientras que el G-CSF subcutáneo es efectivo, los enjuagues bucales que contienen GM-CSF no lo son. La inmunoglobina intramuscular redujo la gravedad de la mucositis en pacientes sometidos a quimio/radioterapia, pero no en los sometidos a radioterapia solamente. En término de agentes anestésicos tópicos, la dclonina ha demostrado proporcionar un mejor alivio del dolor que la lignocaina o la difenhidramina. Las pastillas PTA han demostrado minimizar las complicaciones infecciosas en pacientes de radioterapia, pero su utilidad en quimioterapia es incierta. La azelastina puede reducir la duración y gravedad de la mucositis. Existe muy poca evidencia para sugerir que el láser de baja energía puede ser efectivo en pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea. La glutamina puede reducir la duración de la mucositis. La hipnosis y la terapia de relajación e imágenes redujeron el dolor experimentado por

los pacientes, pero no el uso de analgésicos o la gravedad de la mucositis.

La morfina administrada por analgesia controlada por el paciente ha demostrado ser efectiva para reducir el dolor de la mucositis.

¿Qué intervenciones no tienen evidencia que apoye su uso?

Aunque la clorhexidina se recomienda y se utiliza comúnmente, su efectividad se mantiene incierta.

El sucralfato ha sido el objeto de muchos estudios, sin embargo su efectividad aún tiene que ser demostrada. No existe evidencia que sustente el uso de betacaroteno o vitamina E, y el prostaglandin E puede exacerbar la mucositis. El uso del nitrato de plata no está sustentado y es imposible evaluar la efectividad del capsaicin, debido a una evidencia insuficiente.

Ya que no hay intervenciones que hayan demostrado ser concluyentemente efectivas, las siguientes recomendaciones para la prevención y el manejo de la mucositis oral se basan en la evidencia disponible y están complementadas por la opinión de expertos clínicos.

Versión original traducida al castellano por: Lucía García Grande

Traducción revisada por: Lara Martínez Gimeeno

Bajo la coordinación del Centro Colaborador Español del Instituto Joanna Briggs para los Cuidados de Salud Basados en la Evidencia

Agradecimientos

The Joanna Briggs Institute would like to acknowledge and thank the review panel members whose expertise was invaluable during the conduct of the systematic review and developing this Best Practice Information Sheet. The review panel consisted of a multidisciplinary team that included:

- Nursing Directors
- Specialist Cancer Nurses
- Pharmacist
- Dentist
- Haematologist
- Oncologist

This publication was produced based on a systematic review of the research literature undertaken by The Joanna Briggs Institute under the guidance of a review panel of clinical experts. It has been subject to peer review by experts nominated by The Joanna Briggs Institute centres throughout Australia, New Zealand and Hong Kong and was led by Dr. Inge Kowanko – The Joanna Briggs Institute; Mr. Brent Hodgkinson - The Joanna Briggs Institute; Dr Lesley Long - Royal Adelaide Hospital; Mr David Evans - The Joanna Briggs Institute.

For further information contact:

- The Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery, Margaret Gram. Building, Royal Adelaide Hospital, North Terrace, South Australia, 5000.
<http://www.joannabriggs.edu.au>, ph: (08) 8303 4880, fax: (08) 8303 4881
- NHS Centre for Reviews and Dissemination, Subscriptions Department, Pearson Professional, PO Box 77, Fourth Avenue, Harlow CM19 5BQ UK.
- AHCP Publications Clearing House, PO Box 8547, Silver Spring, MD 20907 USA.

Translated and disseminated by:



CENTRO COLABORADOR ESPAÑOL
DEL INSTITUTO JOANNA BRIGGS PARA
LOS CUIDADOS DE SALUD BASADOS EN LA EVIDENCIA

“The procedures described in Best Practice must only be used by people who have appropriate expertise in the field to which the procedure relates. The applicability of any information must be established before relying on it. While care has been taken to ensure that this edition of *Best Practice* summarises available research and expert consensus, any loss, damage, cost, expense or liability suffered or incurred as a result of reliance on these procedures (whether arising in contract, negligence or otherwise) is, to the extent permitted by law, excluded”.