

51
-2ej-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

MUCOSITIS ORAL EN
PACIENTES RADIADOS

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
JUAN GABRIEL GONZALEZ REBOLLO

DIRECTOR DE TESINA: C.D. ROCIO GLORIA FERNANDEZ LOPEZ



MEXICO, D. F.

1999

274279

TESIS CON:
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

**ELVIRA REBOLLO RUEDA
MIGUEL GONZALEZ ZAMORA**

A MI MADRE: POR SU GRAN CARIÑO Y SOBRE TODO POR SER MI MEJOR AMIGA.

A MI PADRE: POR DARME SIEMPRE LA OPORTUNIDAD DE DECIDIR, DE ENSEÑARME CON SU EJEMPLO QUE EL SER CONSTANTE TE LLEVA AL EXITO.

GRACIAS POR TODO SU AMOR, PACIENCIA, CONFIANZA Y EDUCACION QUE SIEMPRE HAN DEPOSITADO EN MI.

GRACIAS PORQUE JAMAS ME EXIGIERON PARA RECIBIR ALGO A CAMBIO.

GRACIAS PORQUE CUANDO MAS NECESITE DE SU APOYO, NUNCA ME LO NEGARON.

A MIS HERMANOS: SIN USTEDES LA VIDA HUBIERA SIDO MUY ABURRIDA, GRACIAS POR SU CARIÑO.

A TODA MI FAMILIA: QUE DE UNA U OTRA FORMA SIEMPRE ME HAN APOYADO, GRACIAS.

A : SIEMPRE PIENSO EN TI NOQTA

A MIS GRANDES AMIGOS DE LA FACULTAD: LOS AMIGOS SON COMO EL DINERO, ES FACIL TENERLO, PERO MUY DIFICIL CONSERVARLO.

SIEMPRE SEREMOS AMIGOS.

**A MIS PROFESORES: EL TRABAJO QUE DESARROLLAN ES UNICO,
CREAR PROFESIONISTAS PARA FORTALECER UN PAIS.
GRACIAS POR SU PACIENCIA.**

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO: POR SU
DIVERSIDAD**

INDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

1

EFFECTOS TÓXICOS DE LA RADIACIÓN

2

ACCIÓN BIOLÓGICA

4

COMPLICACIONES INDUCIDAS POR LA QUIMIOTERAPIA

9

COMPLICACIONES INDUCIDAS POR LA RADIACIÓN

10

MUCOSITIS

12

MANEJO DE LA MUCOSITIS

15

XEROSTOMÍA

19

MANEJO DE LA XEROSTOMÍA

22

CARIES POR RADIACIÓN

25

MANEJO DE LA CARIES

27

INFECCIÓN

28

MANEJO DE LA INFECCIÓN

30

OSTEORRADIONECROSIS

32

PILOCARPINA

33

CAPSAICINA PARA EL CONTROL DEL DOLOR

35

CONCLUSIÓN

39

INTRODUCCIÓN

El tratamiento agresivo del cáncer puede tener efectos tóxicos en las células normales al igual que las células cancerígenas. El tracto gastrointestinal incluyendo la boca, resulta afectado de manera especial debido a que estas células nacen y mueren con rapidez. Esta recopilación de datos hace hincapie en los problemas de la boca que surgen como consecuencia de la radioterapia y la quimioterapia.

Los problemas orales podrían dificultar el que un paciente reciba todo el tratamiento necesario, requiriendo posiblemente una reducción de la dosis o modificaciones al programa del tratamiento, incluyendo demoras. La mayoría de pacientes bajo tratamiento de cáncer del cuello y la cabeza, así como otros tipos de cáncer y que están recibiendo radioterapia, experimentan complicaciones de tipo oral.

Las complicaciones orales más comunes observadas después de los tratamientos de radioterapia y quimioterapia son mucositis, infección local, dolor y hemorragia. Los efectos secundarios son la desnutrición y la deshidratación. Además, la irradiación de cabeza y cuello puede dañar irrevocablemente las glándulas salivales, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar, lo que resulta en xerostomía, enfermedades dentales y osteorradionecrosis

El manejo de las complicaciones orales de la terapia del cáncer implica la identificación de las poblaciones de alto riesgo, iniciación de las intervenciones de pretratamiento (evaluación de la línea básica, tratamiento o corrección de enfermedades orales preexistentes, o profilaxis apropiada), y el manejo de las complicaciones una vez que se desarrollan.

OBJETIVOS

La identificación de aquellos pacientes de alto riesgo permitira a los profesionales de la salud iniciar la evaluación de pretratamiento y recomendar las medidas profilácticas para reducir al mínimo la incidencia y la morbilidad asociadas con la toxicidad oral.

Eliminar los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de complicaciones orales durante y después del tratamiento, como son las enfermedades dentales preexistentes, cálculo dental, dientes rotos, restauraciones deficientes, enfermedad periodontal y aplicaciones protésicas contribuyen al desarrollo de infecciones locales y pueden servir como foco de infecciones sistémicas, cuidado bucal inadecuado durante la terapia, y cualquier factor que pueda afectar la integridad de la mucosa oral.

Proporcionar la educación, la atención médica y las medicaciones sintomáticas para los pacientes que padecen complicaciones bucales con la terapia del cáncer.

EFFECTOS TÓXICOS DE LA RADIACIÓN

Las lesiones por radiación se deben a los efectos ionizantes de ondas electromagnéticas o partículas energéticas sobre las células. La radioterapia se emplea a menudo en el tratamiento de neoplasias malignas de cabeza y cuello. El intento de eliminar tejidos enfermos resultan lesionados también tejidos normales del mismo campo, aunque generalmente en grado menor, lo que permite la eliminación selectiva de la neoplasia.

Las ondas electromagnéticas terapéuticas pueden ser de baja energía, menor de 1000 KeV (ortovoltaje), o de alta energía, de 4 a 25 millones de KeV (supervoltaje). Las ondas de baja energía son útiles en el tratamiento de lesiones cutáneas o mucosas superficiales, ya que su energía se absorbe en el punto de contacto inicial con el tejido. Cuando se emplea alta energía, su absorción máxima se localiza bastante por abajo de la superficie, produciéndose un efecto beneficioso de protección cutánea.

La intensidad del daño celular depende de la cantidad de energía absorbida por el tejido. Esto se mide como dosis de radiación absorbida (rads) o en grays (gy). En estos sistemas, 1rad equivale a la absorción de 100 erg/g y Gy equivale a 100rad. 1

Dicho volumen se define tanto clínicamente como por los hallazgos operatorios y el resultado de investigaciones especiales que incluyen radiografías, gammagrafías, ultrasonidos y estudios tomográficos; dichos estudios tienen una resolución limitada y demuestran solo la enfermedad macroscópica. Pero debido a que la definición tumoral a tratar debe ser lo más adecuada posible, el volumen tratado se determina por otros factores también, como el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y los patrones de diseminación del tumor, el intento final del tratamiento de éste es radical o paliativo y la tolerancia de los tejidos normales adyacentes. 2

ACCIÓN BIOLÓGICA

El tiempo durante el cual es absorbido una dosis determinada de radiación se desempeña importante papel para establecer su acción biológica, e incluye el punto de discusión del efecto acumulativo. En un tiempo se creía que la energía radiante era acumulativa, y que dosis fraccionadas tenían efectos aditivos. Con dosis muy bajas este concepto es básicamente cierto, pero depende mucho todo el intervalo de tiempo entre la dosis y del efecto biológico latente de la radiación. La acción ionizante de la energía radiante básicamente es instantánea, pero las consecuencias de dicha ionización puede manifestarse de inmediato o sólo después de largo plazo. Con dosis relativamente bajas, tanto células normales como las tumorales pueden recuperarse de las lesiones causada por la energía radiante, y repararse durante el tiempo que transcurre entre las exposiciones.

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN

La energía radiante puede 1) matar inmediatamente las células; 2) bloquear su capacidad de reproducción; 3) producir cierto número de alteraciones no mortales de macromoléculas específicas, incluyendo enzimas y membranas celulares, o provocar una serie de mutaciones que pueden ser o no mortales. Los dos primeros procesos son los más fácilmente documentados en cultivos de tejidos, valorando cuantitativamente el número de células que después de la radiación son capaces de reproducirse. La pérdida de este fondo común de células reproductoras pueden expresarse como "muerte de la reproducción". Cualquiera de los cambios observados en células irradiadas puede observarse también con otras formas de insulto, como los causados por agentes microbiológicos o tóxicos, calor, frío y lesión isquémica. De hecho algunas drogas, como los agentes alquilantes, remedan tan estrechamente el efecto de la radiación que se califican de radiomiméticos.

La vulnerabilidad o la radiosensibilidad de las muchas formas especializadas de células y tejidos del cuerpo es muy variable. En general, las células son sensibles a la energía radiante en proporción directa de su actividad reproductora o mitótica, y en proporción inversa de su nivel de especialización. La misma generalización se aplica a los cánceres.

Cuanto más rápidamente crece y se diferencia la neoplasia más probable es que sea radiosensible. En general, los tumores que nacen de tejidos radiosensibles son ellos mismos radiosensibles.

Todas las células pueden estar afectadas por energía radiante; de hecho, toda materia viva puede morir por radiación. Cuanto más radiorresistente una célula, mayor la cantidad de radiación necesaria para producir el efecto. Los cambios afectan al citoplasma y al núcleo. Durante la respuesta inicial a la lesión radiante hay hinchazón de la célula, vacuolización citoplasmática, y alteraciones de las membranas plasmáticas. Las mitocondrias aumentan de volumen, adoptan formas raras, y algunas se rompen. Estos cambios de las mitocondrias pueden ser secundarios a otros trastornos metabólicos, ya que muchas observaciones sugieren que las propias mitocondrias son relativamente radiorresistentes.

El retículo endoplásmico también está afectado, pero los lisosomas parecen ser más resistentes, y muchas veces se hallan en número aumentado.

Los cambios nucleares son intensos e incluyen hinchazón, vacuolización, desaparición focal de la membrana nuclear y, en células gravemente afectadas, picnosis o lisis del núcleo. Después de una lesión, por radiación, las células muchas veces adoptan formas y dimensiones raras, incluso conformación de células gigantes que contienen un núcleo raro pleomórfico, o más de un núcleo. Tal pleomorfismo, y tal distorsión celular, puede persistir años después de la exposición a la radiación.

El DNA se cree que es la macromolécula más vulnerable dentro de la célula. El efecto básico de la energía radiante es inhibir la síntesis de DNA e interferir o retrasar el proceso mitótico. Un blanco fundamental que se ha propuesto es la síntesis del mRNA y la producción de enzimas vitales, como la cinasa de timidina y la polimerasa del DNA, de manera que se impide la síntesis normal de DNA y vías metabólicas vitales quedan bloqueadas o alteradas, causando la muerte de las células. Por este motivo las células en división son más sensibles a la lesión por radiación.

Todas las fases del ciclo generativo de la célula pueden estar afectadas por la radiación pero la fase G2 (Inmediatamente antes de la mitosis) y la fase S (sintética) son más vulnerables que la fase M y G1. Se deduce, pues, que las células en división lenta son menos radiosensibles, probablemente por que tiene más tiempo para recuperarse de la lesión por radiación antes de entrar en mitosis. Inutil insistir en que todos y cada uno de estos efectos dependen de la intensidad de la dosis. 3

COMPLICACIONES INDUCIDAS POR QUIMIOTERAPIA.

Puesto que las células epiteliales gastrointestinales tiene una tasa de proliferación celular similar a la de los leucocitos, el periodo de mayor daño a la mucosa oral se correlaciona frecuentemente con el nadir de los leucocitos. La resolución de los efectos tóxicos orales generalmente coinciden con la recuperación granulocítica. 4 Los labios, la lengua, el piso de la boca, la mucosa oral y paladar blando se ven afectados más gravemente por la toxicidad de los fármacos que el paladar duro y gingiva; esto puede deberse a su tasa más rápida de proliferación de células epiteliales. 5

Los agentes antineoplásicos que más causarán mucositis son bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, etopósido, floxuridina, 5-FU, hidroxurea, metotrexato, mitomicina, vinblastina, vincristina y vinorelbina. El riesgo es exacerbado cuando los agentes quimioterapéuticos que producen típicamente toxicidad en la mucosa se administran en dosis elevadas, en programas frecuentes repetitivos, o en combinación con irradiación ionizante (p.ej., regímenes acondicionantes previos al trasplante de médula ósea). 6

COMPLICACIONES INDUCIDAS POR RADIACIÓN

La irradiación local a la cabeza y a la región del cuello no solo puede causar los cambios específicos histológicos y fisiológicos de la mucosa oral causada por terapia citotóxica, sino que también puede dar lugar a alteraciones estructurales y funcionales de los tejidos subyacentes de apoyo, incluyendo las glándulas salivales y el hueso. 7 La radiación de dosis elevadas a los huesos que sostiene dientes causa hipoxia, reducción del suministro vascular a los huesos, y desintegración del tejido que conduce a la exposición del hueso, infección y necrosis. 8.

Tanto la radiación ionizante a las regiones de la cabeza y cuello como los agentes antineoplásicos impiden la división celular, alterando la reposición normal de la mucosa oral. El daño de la radiación, sin embargo, es anatómicamente específico del sitio. Depende la cantidad y tipo de radiación que se use, de la dosis total administrada, y del tamaño del campo y fraccionamiento.

El daño inducido por la radiación también difiere del inducido por la quimioterapia en que los volúmenes de tejidos tratados con radiación siguen estando en peligro durante toda la vida del paciente; se daña más fácilmente por la exposición subsiguiente a fármacos tóxicos o a radiación, y los mecanismos fisiológicos normales de reparación están afectados como resultado de la membrana celular permanente. »

MUCOSITIS

Los terminos mucositis y estomatitis se usan a menudo de manera intercambiables pero pueden incluir algunas consideraciones generales. La mucositis describe una reacción inflamatoria tóxica que afecta el tracto gastrointestinal de la boca al ano, que puede resultar de la exposición de los agentes quimioterapéuticos o a la radiación ionizante. La mucositis se manifiesta típicamente como una lesión eritematosa, como quemada o como lesiones ulceradas, aleatorias, que van de circunscritas a difusas. Se puede agudizar por factores locales. La estomatitis se refiere a cualquier reacción inflamatoria que afecta la mucosa bucal, con o sin ulceración, que puede ser causada o intensificada por factores locales. La mucositis puede ir de leve, cuando unicamente se lesiona una sola zona y moderada cuando abarca dos zonas, a grave, cuando se localiza en casi su totalidad de la cavidad oral; el paciente con mucositis grave no puede tomar nada por la boca. En uso práctico común, sin embargo, la mucositis y la estomatitis se usan indistintamente para describir el mismo fenómeno. 10

MUCOSITIS POR RADIACIÓN

La capa de células basales del epitelio mucoso presenta normalmente una elevada actividad mitótica por ello es especialmente sensible a la radiación que lo atraviesa, antes de llegar a la lesión neoplásica. Durante la segunda semana de tratamiento fraccionado, la mucosa expuesta se hallará atrófica y eritematosa. Esta fase va seguida rápidamente por la formación de una capa de células necróticas. Las áreas de mucosa afectadas adquieren un aspecto amarillento pálido y, al eliminarlas mecánicamente dejan expuesta una zona erosiva dolorosa eritematosa. En la semana siguiente, muchos pacientes desarrollarán sobreinfecciones bacterianas y por levaduras (candidiasis) del tejido necrótico, aumentando las molestias. ¹¹ La evaluación sistemática de la cavidad oral después del tratamiento permite la identificación temprana de la toxicidad e iniciación de medidas de higiene oral diseñadas para prevenir o reducir las complicaciones adicionales. En un esfuerzo por estandarizar las medidas de la integridad de las mucosas, se han desarrollado escalas de evaluación oral para calificar el nivel de la mucositis al caracterizar alteraciones en los labios, la lengua, las membranas mucosas, la gingiva, dientes, garganta, calidad de saliva y voz. ¹²⁻¹⁶ Se han desarrollado instrumentos específicos de evaluación para valuar las dimensiones observables y funcionales de mucositis. ^{17,18} .

Una vez que se ha presentado la mucositis, su severidad y el estado hematológico del paciente guían el manejo oral apropiado. La higiene oral meticulosa y la paliación de los síntomas se convierten en el foco de atención. En ausencia de pruebas clínicas controladas, muchas de las recomendaciones de manejo son anecdóticas. Algunas pautas establecidas de cuidado oral son evaluaciones orales dos veces al día para pacientes hospitalizados y cuidado oral frecuente (mínimo de cada cuatro horas y a la hora de acostarse) que aumenta en frecuencia al aumentar la gravedad de la mucositis. 19. Al final de sexta semana de tratamiento, sobre todo si los campos tratados son grandes, la mucositis se extiende hasta abarcar la mayor parte de la cavidad oral, la nasofaringe y el esófago. La mucositis persiste con la misma intensidad durante 2 semanas después de la última sesión y la regeneración completa del epitelio normal se produce después de un mes de finalizado el tratamiento. 20



MANEJO DE LA MUCOSITIS

Aunque la mucositis continúa siendo uno de los efectos tóxicos que limitan la dosis de fluorouracilo (5-FU), la crioterapia puede ser una opción en la prevención de la mucositis oral. Puesto que el 5-FU tiene una vida media corta (5-20 minutos), se instruye a los pacientes que mantengan pedacitos de hielo en su boca por 30 minutos, empezando 5 minutos antes de la administración de 5-FU. 21

Los protocolos de atención oral incluyen en general la limpieza atraumática de la mucosa oral, el humedecer los labios y la cavidad oral y aliviar el dolor y la inflamación. 22 .Un cepillo de dientes suave o una torunda de esponja limpia los dientes efectivamente y sin trauma. Las opciones en cuanto a agentes de limpieza y de desbridamiento son "sal y bicarbonato" (media cucharadita de sal y media cucharadita de bicarbonato de sodio en ocho onzas de agua caliente), solución salina normal, bicarbonato de sodio (una cucharadita en ocho onzas de agua), agua estéril, y peróxido de hidrógeno (diluido 1:1 con agua o solución salina normal).

Las indicaciones para el uso de peróxido de hidrógeno son la remoción de costra y la necesidad de un desbridamiento suave. El uso deberá ser por tiempo limitado (1 o 2 días máximo) pues el uso crónico podría impedir que sane la mucositis oportunamente. Están disponibles datos que conciernen el efecto terapéutico de la manzanilla y de la clorhexidina.

En pacientes con mucositis, la irrigación/enjuague con solución salina leve o sal y bicarbonato de sodio deberá hacerse cada dos horas. El enjuagar suavemente con una gasa húmeda inmersa en solución salina ayuda a la remoción de desechos. Las torundas de esponja podrían ser muy ásperas para algunas áreas. La irrigación se deberá llevar a cabo antes de la medicación tópica, pues la remoción de desecho y de saliva permite la penetración a los tejidos de la boca y evita que se acumule el material. Los enjuagues frecuentes limpian y lubrican los tejidos, impiden las costras y calma la gingiva y/o la mucosa irritadas. Los enjuagues frecuentes también quitan los desechos e impiden que los desechos y bacterias se acumulen. Una preparación de sal y bicarbonato de sodio neutralizan los ácidos y disuelve las secreciones espesas.

La humectación se puede lograr con jalea lubricante soluble en agua. El clorhidrato de diclonina al 0.5% ó 1%, lidocaína viscosa al 2%, peróxido de carbamida al 10% (peróxido de urea al 10%), o uno de las muchas mezclas que se preparan improvisadamente que incorporan agentes que producen viscosidad o recubrimiento como la leche de magnesia, caulín con suspensión de pectina, mezclas de hidróxido de aluminio y/o suspensiones de hidróxido de magnesio (muchos antiácidos), o suspensión de sucralfato combinada con agentes anestésicos tópicos pueden proporcionar analgesia tópica.

No se deberán utilizar agentes que producen síntomas o que lesionan la mucosa: Los pacientes pueden usar pasta dental, si la pueden tolerar; sin embargo, los enjuagues bucales que se consiguen sin receta médica generalmente contienen alcohol y deberán ser eliminados. La glicerina es higroscópica (o sea, absorbe y retiene humedad) y puede reseca los tejidos.

Los anestésicos tópicos pueden minimizar el dolor temporalmente pero están formulados frecuentemente con ingredientes excipientes (aditivos) que pueden intensificar y prolongar la mucositis. Los analgésicos sistémicos (incluyendo los opiáceos) están indicados para aliviar la incomodidad, pero los médicos clínicos necesitan estar al tanto de los agentes que producen irritación gastrointestinal y/o afectan la hemostasia.

Aunque no está adecuadamente respaldado por pruebas clínicas controladas, el enjuague bucal de alopurinol y la vitamina E han sido mencionados como agentes que disminuyen la gravedad de la mucositis. ²³ La prostaglandina E2 no fue efectiva como profilaxis de la mucositis oral después de trasplante de médula ósea. ²⁴



XEROSTOMÍA

La xerostomía es una reducción marcada de la secreción de las glándulas salivales. Los síntomas clínicos y signos de la xerostomía son la sequedad, una sensación de irritación o ardor (que comprende especialmente la lengua), labios partidos, rajadas o fisuras en las comisuras de la boca, cambios en la superficie de lengua, dificultad para usar dentadura y un aumento de la frecuencia y/o volumen de consumo de líquidos. Se deberá iniciar un régimen preventivo de cuidado de la boca que comprenda la aplicación tópica de fluoruro para detener la destrucción.

La xerostomía puede resultar por los efectos inflamatorios y degenerativos de la radiación ionizante en el parénquima de las glándulas salivales, especialmente en las células serosas acinares. ²⁵⁻²⁷ Estos cambios con frecuencia son rápidos e irreversibles, especialmente cuando las glándulas salivales están incluidas en los campos de radiación. El flujo salival decrece mensurablemente durante la semana después de empezar el tratamiento y disminuye progresivamente al continuar el tratamiento. ²⁵

El grado de disfunción esta relacionado con la dosis de radiación y el volumen de tejido glandular en el campo de radiación. Las glándulas parótidas pueden ser más susceptibles a los efectos de la radiación que los tejidos submandibulares, sublinguales y otros tejidos menores de las glándulas salivales. Los tejidos de las glandulas salivales que han sido excluidos del portal de radiación pueden convertirse en hiperplásicos compensando parcialmente por la porción que no funciona.

La xerostomía altera la capacidad neutralizadora de la boca y la habilidad mecánica de limpieza, contribuyendo con frecuencia a la enfermedad periodontal progresiva. ²⁸ El desarrollo de caries dental también se acelera grandemente en la presencia de xerostomía debido a la presencia de inmunoproteínas protectoras que son un componente de la saliva. Estas alteraciones de la ambiente oral, especialmente de inmunoglobulinas tisulares, altera las relaciones entre los comensales de la flora oral, permitiendo la proliferación de *C. albicans*, normalmente presente, que se hace patógena. La infección candidiásica contribuye a intensificar el dolor y las molestias presentes ya durante las fases agudas de las mucositis por radiación, provocando una úlcera oral crónica que puede persistir meses o años. ²⁹

La saliva es necesaria para la ejecución normal de funciones orales como el gusto, la deglución y el habla. La tasa del flujo salival sin estímulo que sea menor de 0.1ml/minuto. ³⁰ La xerostomía produce los siguientes cambios en la boca:

1. La saliva no lubrica y se hace espesa y forma hilos, lo cual es molesto para el paciente.
2. Se elimina la capacidad neutralizadora. En una boca limpia y seca, el pH es generalmente 4.5, y puede ocurrir desmineralización.
3. La flora oral se hace más patogénica
4. La placa se hace más espesa , pesada y el desecho permanece presente debido a la inhabilidad del paciente de limpiarse la boca.
5. No se depositan minerales (calcio, fósforo, fluoruro) en los dientes.
6. La producción de ácidos después de la exposición al azúcar resulta en una ulterior desmineralización de los dientes y conduce a la caries dental. ³¹

MANEJO DE LA XEROSTOMÍA

Es imperativo que los pacientes que sufren xerostomía mantengan una excelente higiene bucal para prevenir problemas dentales. La enfermedad periodontal puede ser acelerada y la caries puede hacerse difusa, a menos que se establezcan medidas preventivas. Para prevenir la caries dental cuando haya afección de xerostomía, los pacientes deberán:

1. Llevar a cabo higiene bucal sistemática al menos 4 veces al día (después de las comidas y antes de retirarse en la noche).
2. Usar una pasta dental con fluoruro al cepillarse.
3. Aplicarse diariamente un gel de fluoruro de potencia de receta médica a la hora de acostarse a los dientes limpios (el fluoruro es inefectivo en dientes cubiertos de placa)
4. Enjuagarse con una solución de sal y bicarbonato de sodio de 4 a 6 veces al día (media cucharadita de sal y media cucharadita de bicarbonato de sodio en una tasa con agua caliente) para limpiar y lubricar los tejidos de la boca y para neutralizar el ambiente bucal.
5. Evitar los alimentos y líquidos con alto contenido de azúcar.
6. Dar sorbos de agua para aliviar la sequedad de la boca.

El manejo de la xerostomía aplica el uso de substitutos de la saliva o sialagogos. 32-34 Los substitutos de saliva o preparaciones de saliva artificial (enjuagues bucales que contienen hidroxietil-, hidroxipropil-, o carboximetilcelulosa) son agentes paliativos que alivian la molestia de la xerostomía al mojar temporalmente la mucosa bucal y reemplazar algunos de los constituyentes faltantes de la saliva.

Los sialagogos estimulan farmacológicamente la producción de la saliva de los tejidos intactos de las glándulas salivales que responden, restaurando el flujo salival normal. 35

SALIVA ARTIFICIAL

SALIV-AID

saliva artificial

venta libre en farmacias

Presentación: envase vaporizador conteniendo 50ml (para 50 aplicaciones).

Cada pulsación brinda 1ml de saliva artificial.

La saliva es un líquido vital que desempeña importantes funciones y cuya carencia determina graves trastornos.

¿Qué es SALIV-AID?

Es una formulación de saliva artificial con el aspecto y viscosidad de la saliva normal que contiene 0,5g de carboximetil celulosa sódica cada 50ml.

**TOTALMENTE LIBRE DE EFECTOS SECUNDARIOS Y
CONTRAINDICACIONES. 36**

CARIES POR RADIACIÓN

No se conocen efectos deletéreos de la radiación sobre los dientes. El enorme aumento de la actividad de las caries durante los tratamientos radioterápicos se debe a una modificación importante del pH de la saliva, que se hace más ácido, y a una reducción de su capacidad de tamponamiento, debido a cambios de sus electrólitos. Todas las piezas dentales se ven afectadas por el aumento de incidencia de caries, aunque no se hallan en el campo de tratamiento. Las caries secundarias a radioterapia se caracteriza por localizarse a menudo en la unión cemento esmalte de las superficies bucolabiales, zonas normalmente resistentes a la caries. Este patrón suele condicionar una amputación de las coronas, si no se instituyen medidas profilácticas adecuadas durante las fases iniciales de la radioterapia. En las superficies lisas bucales y linguales suelen aparecer zonas blanquesinas u opacas, debido a la desmineralización del esmalte.

Estas zonas se forman a consecuencia de la desmineralización severa que se produce cuando la saliva se acidifica y pierde el contenido mineral que normalmente repone los iones perdidos por la superficie del esmalte. Tras varios meses de intercambio negativo de iones, la superficie se ablanda, opacifica y a menudo se deshace, dejando erosiones superficiales y exponiendo la dentina reblandecida.



MANEJO DE LA CARIES

El tratamiento de la caries y desmineralización asociadas con la radioterapia requiere un seguimiento estricto por el odontólogo. La higiene oral debe mantenerse meticulosamente y debe emplearse diariamente un gel fluorado.

37

1. Limpie sus dientes y encías cuidadosa y extensamente con un cepillo suave después de cada comida y por lo menos una vez más durante el día.
2. Use pasta dental con fluoruro y sin abrasivos.
3. Limpie cuidadosamente entre sus dientes con hilo dental todos los días.

38

El uso de fluoruro tópico tiene un beneficio comprobado en minimizar la formación de caries. 39 Durante el tratamiento de radiación, se ha recomendado que se aplique diariamente gel de fluoruro de sodio tópico al 1% en los guardabocas, que luego se ponen en los dientes superiores e inferiores. 40 Se deja que los guardabocas permanezcan en su sitio por cinco minutos, después de lo cual el paciente no deberá comer o beber por 30 minutos. 41

INFECCIÓN

La mucositis oral puede complicarse por infección en el paciente afectado en su inmunidad. No sólo puede infectarse la misma boca, pero la pérdida de epitelio oral como barrera protectora da como resultado infecciones locales y proporciona una puerta de entrada a microorganismos dentro de la circulación sistémica. Una vez que se afecte la integridad mucosa, las infecciones sistémicas y locales pueden ser causadas por flora indígena oral, así como también por organismos nosocomiales y oportunistas. Al bajar la cantidad absoluta de neutrófilos abajo de 1000 por milímetro cúbico, la incidencia y gravedad de la infección se eleva. los pacientes con neutropenia prolongada tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones infecciosas graves. Las estrategias no farmacológicas para prevenir la infección y profilaxis con antimicrobianos están siendo evaluadas en pruebas controladas.

Los antibióticos usados durante neutropenia prolongada alteran la flora oral, creando un ambiente favorable para el crecimiento excesivo fungoso que puede ser exacerbado por terapia concurrente de esteroides. 42 Dreizen y colegas 43 informaron que aproximadamente 70% de las infecciones orales en pacientes son tumores sólidos son causadas por *Candida albicans* y otros hongos, con el virus del herpes simple (HSV) y los bacilos gram-negativos teniendo aproximadamente un 10% respectivamente. En pacientes con malignidades hematológicas, 50% de las infecciones orales se deben a la *Candida albicans*, 25% a HSV, 15% a los bacilos gram-negativos y 10% a los cocos gram-positivos. 42

HSV es la infección viral oral sintomática más común. El HSV latente puede ser reactivado durante periodos de inmunosupresión debida a la quimioterapia citotóxica.

La mayoría de las infecciones bacterianas orales son gram-negativas debido al cambio en la colonización de la cavidad oral de organismos predominantemente gram-positivo a organismos entéricos gram-negativos. Los médicos clínicos podrían elegir hacer cultivos rutinarios de la boca y de otras posibles puertas de entrada microbiana en pacientes que se espera que tendrán hipoplasia de la médula ósea. 44

MANEJO DE LA INFECCIÓN

Generalmente se recomienda la profilaxis contra superinfecciones fungosas e incluye el uso de agentes antimicóticos tópicos como los enjuagues bucales que contienen nistatina y trociscos de clotrimazol. 45

Aunque la profilaxis antimicótica tópica y el tratamiento puede eliminar las infecciones superficiales de la orofaringe, los agentes tópicos no son bien absorbidos y son inefectivos contra infecciones micóticas más profundamente invasoras, lo cual afecta típicamente el esófago y el tracto gastrointestinal inferior. Por esta razón, están indicados los agentes sistémicos todas las infecciones de la cavidad oral, a excepción de las infecciones superficiales.

La clorhexidina es un antimicrobiano de amplio espectro con actividad contra organismos gram-positivo y gram-negativo; levadura, y otros organismos fungosos.

También tiene las propiedades estables de unirse constantemente a las superficies bucales y de absorción gastrointestinal mínima, por lo que limita los efectos sistémicos adversos. Su uso en la profilaxis de infecciones orales promete reducir la inflamación y la ulceración, así como reducir los microorganismos orales en grupos de pacientes de mayor riesgo. 43 El enjuague bucal de gluconato de clorhexidina al 0.12% puede ser usado junto con antimicrobianos profilácticos tópicos y antimicrobianos sistémicos en poblaciones de pacientes de más riesgos. 48

OSTEORRADIONECROSIS

La necrosis y la infección de tejido irradiado previamente (osteorradiación) es una complicación seria para los pacientes que se han sometido a radiación por tumores de la cabeza y cuello. Las complicaciones orales inducidas por la radiación requieren una terapia dental agresiva antes, durante y después de la radioterapia para minimizar la ocurrencia de secuelas graves (xerostomía permanente, caries por radiación, osteomielitis inducida por la radiación y osteorradiación). 47

En pacientes con osteorradiación que afecta los huesos faciales, el desbridamiento quirúrgico puede ser desfigurante y los esfuerzos de reconstrucción pueden ser fútiles a menos que se mejore la oxigenación de los tejidos previamente a la cirugía. 48 Se ha indicado que la terapia hiperbárica con oxígeno estimula la formación capilar nueva (angiogénesis) en tejidos afectados y se está usando como un adjunto del desbridamiento quirúrgico. 49

PILOCARPINA

La pilocarpina es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U. para usarse como sialagogo (tabletas de 5mg de clorhidrato de pilocarpina). El tratamiento se inicia a 5mg por vía oral, tres veces al día, y la dosis es titulada para lograr una respuesta clínica óptima y minimizar los efectos adversos. Algunos pacientes pueden experimentar un mayor beneficio con dosis diarias más elevadas; sin embargo, la incidencia de efectos adversos aumenta proporcionalmente con la dosis. La dosis para el paciente en la noche (o a la hora de acostarse) puede aumentarse a 10mg a la semana de haber empezado la pilocarpina. Subsecuentemente, las dosis de la mañana y de la tarde se pueden incrementar máximo de 10mg/dosis (30mg/día). La tolerancia del paciente se confirma al dejar siete días entre los incrementos. El efecto adverso más común en dosis clínicamente útiles de pilocarpina es la hiperhidrosis (sudoración excesiva); su incidencia y gravedad son proporcionales a la dosificación. ^{50,51} Se ha informado de náuseas, escalofríos, rinorrea, vasodilatación, mayor lagrimeo, presión en la vejiga (urgencia y frecuencia urinaria), mareo, astenia, dolor de cabeza, diarrea y dispepsia, típicamente en dosificaciones de más de 5mg, tres veces al día. ⁵⁰⁻⁵²

La pilocarpina típicamente aumenta el flujo salival en 30 minutos después de ingerida; sin embargo puede ser que la respuesta máxima sólo se logre después de un uso continuo. (53) La pilocarpina puede producir un efecto radioprotector en las glándulas salivales si se administra durante la radioterapia a la cabeza y cuello. (54)

CAPSAICINA PARA EL CONTROL DEL DOLOR

Se ha sugerido que las preparaciones de capsaicina pueden ser efectiva para controlar el dolor de la mucositis bucal. La capsaicina y sus análogos son los ingredientes activos (picantes) en los chiles pimientos que producen el dolor ardoroso al estimular los nociceptores polimodales, los receptores predominantes del dolor que se encuentran en la piel y en las membranas mucosas. Los receptores se describen como polimodales porque son sensitivos en muchas capas al calor molesto y a los estímulos mecánicos y químicos. ⁵⁵⁻⁵⁶ Se ha demostrado experimentalmente que después de ingerir alimentos que contienen capsaicina o después de aplicación de capsaicina a la mucosa bucal, la gravedad del dolor es directamente proporcional a la concentración de capsaicina presente. Después de una sola exposición, el dolor agudo ardoroso ocurre prontamente y disminuye gradualmente. Si la exposición de capsaicina se repite prontamente, antes de que la sensación de ardor de una exposición anterior se haya disipado sensibilización (p. ej., dolor más intenso) puede ocurrir. ⁵⁷ En contraste si se repite la exposición a la capsaicina después que se haya disipado la sensación de ardor de una exposición previa, ocurre la desensibilización del nociceptor. ⁵⁸

El potencial clínico de la capsaicina se deriva del hecho que eleva el umbral del dolor en las áreas en donde se aplica. ⁵⁶ El umbral del dolor se puede elevar todavía más al incrementar gradualmente la concentración de capsaicina en una serie de aplicaciones repetidas. El efecto de desensibilización de la capsaicina se puede generalizar también a otros estímulos dolorosos. Cuando se aplica capsaicina a la mucosa oral inflamada, el dolor de la mucositis disminuye al menguar la sensación ardiente causada por capsaicina. ⁵⁹

Hasta ahora, las fórmulas de capsaicina para uso intrabucal son de investigación. En los estados unidos las lociones y cremas tópicas de capsaicina al 0.025% y 0.075% se pueden obtener sin receta sólo para uso externo; ninguno de los productos comerciales está formulado para usarse dentro de la cavidad oral o en otras superficies mucosas. Existe el informe de un caso en que un paciente con dolor debido a neuralgia postoperatoria aplicó intraoralmente crema de capsaicina al 0.025% que se puede obtener comercialmente. El paciente presentó una mejoría sintomática en dos días y el dolor fue desterrado después de cuatro semanas de tratamiento. (60)

Además, Berger y colaboradores han descrito una formulación improvisada de caramelo (melcocha) de ají de Cayena (cayenne pepper). Los investigadores variaron la cantidad de ají de Cayena en su fórmula, lo que les permitió elevar la concentración de capsaicina a la que estuvieron expuestos los pacientes. Los pacientes que se desensibilizaron a una concentración baja de capsaicina toleraron más fácilmente la exposición a concentraciones más elevadas. Teóricamente, cuando se aumenta la concentración de capsaicina para producir el dolor ardiente que es aproximadamente igual al dolor que tiene la paciente por la mucositis, el dolor de la mucositis puede disminuir o desaparecer al disiparse la sensación de la capsaicina. Todos los pacientes informaron que tuvieron alivio del dolor de la mucositis, y el dolor se desterró en 2 pacientes de 11, con el uso continuo del caramelo (4-6 caramelos en 2-4 días). Dos pacientes discontinuaron el uso de los caramelos de ají de Cayena debido a efectos contrarios.

Hasta ahora, la evidencia de que la capsaicina produce alivio sintomático del dolor de la mucositis es alentadora pero se limita a informes anecdóticos y a una serie pequeña de casos. Sin ser de poca importancia, sin embargo, todavía no se conoce qué efectos puede tener la capsaicina en la mucosa gastrointestinal humana afectada en dosis y por duración que pueda ser útil para tratar la mucositis. Ciertamente se justifica una mayor evaluación; sin embargo, la evaluación clínica y la aceptación entre los médicos clínicos que carecen de instalaciones para preparar improvisadamente los productos de capsaicina limitarán su desarrollo hasta que se disponga de una fórmula uniformemente consistente. 61

CONCLUSIÓN

La educación, la atención médica y las medicaciones sintomáticas son importantes para los pacientes que producen complicaciones bucales relacionadas con la terapia del cáncer. Es importante vigilar de cerca la aflicción de los pacientes, su habilidad para soportar, y su respuesta al tratamiento, mostrar preocupación por los problemas que están viviendo, y educar y apoyar a los que proporcionan la atención vigilar la atención que presenta el personal de enfermería a domicilio es apropiado en caso de gingivitis y mucositis grave si el paciente está muy debilitado para viajar a consulta ambulatoria. El personal de enfermería con atención a domicilio puede evaluar el estado físico y psicosocial así como proporcionar educación y apoyo a quienes atienden a los pacientes pues pueden estar también padeciendo aflicción psicológica. Con apoyo total del personal y el apoyo adicional de la familia, se puede esperar que el paciente será capaz de sobrellevar estas complicaciones.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

- 1- Sapp Philip J., Eversole R. Lewis, Patología Oral y Maxilofacial Contemporanea, 1a edición México 1998, pp. 369.
- 2- Ochoa Carrillo, Fernández López Rocío G. et al, Neoplasias Orales, 1a edición, SUA, México D.F., UNAM, 1996 pp 223.
- 3- Internet dirección electrónica <http://gbsystems.com/rincon.htm>.
- 4- Lockhart PB, Sonis ST: Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 48 (1): 21-28, 1979.
- 5- Barrett AP: Gingival lesions in leukemia: a classification. *Journal of Periodontology* 55 (10): 585-588, 1984.
- 6- Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al: A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5 fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 72(7): 2234-2238, 1993.
- 7- Jansma J, Vissink A, Bouma J, et al.: A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes.
- 8- Dreizen S: Description and incidence of oral complications. *Journal of the National Cancer Institute Monograph* 9: 11-15, 1990.
- 8- Marx RE: A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41 (6): 351-357, 1983.
- 9- Dudjak LA: Mouth care for mucositis due to radiation therapy. *Cancer Nursing* 10 (3): 131-140, 1987
- 10- Ziga S: Stomatitis/ mucositis. In: Yasko J, Ed.: *Guidelines for Cancer Care: Symptom Management*. Reston VA: Reston Publishing Company, Inc., pp 212- 223, 1993.
- 11- Sapp Philip J., Eversole R. Lewis, Patología Oral y Maxilofacial Contemporanea, 1a edición México, pp 369-370, 1998.

- 12- Beck S: Impact of a systematic oral care protocol on stomatitis after chemotherapy. *Cancer Nursing* 2(3): 185-199, 1979.
- 13- Daeffler R: Oral hygiene measures for patients with cancer: I. *Cancer Nursing* 3(5): 347-356, 1980.
- 14- Daeffler R: Oral hygiene measures for patients with cancer: III. *Cancer Nursing* 4 (1): 29-35, 1981.
- 15- Beck SL: Prevention and management of oral complications in the cancer patient. In: Hubbard SM, Greene PE, Knobf MT, eds.: *Current issues in cancer nursing practice*. Philadelphia, PA:J.B. Lippincott Company, 27-38, 1990.
- 16- Aitken TJ: Gastrointestinal manifestations in the child with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 9 (3): 99-109, 1992.
- 17- Western Consortium for Cancer Nursing Research: Development of a staging system for chemotherapy-induced stomatitis. *Cancer Nursing* 14 (1): 6-12, 1991.
- 18- Donnelly JP, Muus P, Schattenberg A, et al.: A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplantation* 9 (6): 409-413, 1992.
- 19- Internet Dirección electrónica
<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/302904.html>.
- 20- Sapp Philip J., Eversole R. Lewis, *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*, 1a edición México 1998, pp 370.
- 21- Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al.: A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 72(7): 2234-2238, 1991.
- 22- Jansma J, Vissink A, Spijkervet FK, et al.: Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 70(8): 2171-2180, 1992.
- 23- Beck SL: Prevention and management of oral complications in the cancer patient. In: Hubbard SM, Greene PE, Knobf MT, Eds.: *Current issues in cancer nursing practice*. Philadelphia, PA:J.B. Lippincott Company, pp 27-38, 1990.

- 24- Sonis S, Clarck J: Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology (Huntington NY)*5(12): 11-18, 1991.
- 25- Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA: The effect of irradiation in high doses on parotid glands. *Acta Oto- Laryngologica* 71: 349-356, 1971.
- 26- Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB, et al: Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *Journal of Dental Research* 56(6) 693, 1977.
- 27- Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN: Radiosensitivity of the human parotid gland (39988). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 157: 50-53, 1978.,
- 28- Peterson DE, Sonis ST, Eds.: oral Complications of Cancer Chemotherapy. The Hague: Martins Nijhoff Publishing, 1983.
- 29- Sapp Philip J., Eversole R. Lewis, *Patologia Oral y Maxilofacial Contemporanea*, 1a edición México, pp 370, 1998.
- 30- Sreebny LM, Valdini A: Xerostomia: a neglected symptom. *Archives of Internal Medicine* 147: 1333-1337, 1987.
- 31- Internet dirección electrónica
<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/302904.html>.
- 32- Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, et al.: Artificial salivas: present and future. *Journal of Dental Research* 66 (Special Issue): 693-698, 1987.
- 33- Dreizen S, Daly TE, Drane JB, et al.: Oral Complications of cancer radiotherapy. *Postgraduate Medicine* 61(2): 85-92, 1977.
- 34- Fox PC: Systemic therapy of salivary gland hypofunction. *Journal of Dental Research* 66 (Special Issue): 689-692, 1987.
- 35- Le Veque FG, Montgomery M, Potter D, et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 11(6): 1124-1131, 1993.
- 36- Internet dirección electrónica
<http://www.gbsystems.com/sponsors/salivaid.htm>.

- 37- Sapp Philip J., Eversole R. Lewis, *Patología Oral y Maxilofacial Contemporanea*, 1a edición, México, pp 370, 1998.
- 38- <http://gdsytems.com/rincon.htm>
- 39- Dudjak LA: Mouth care for mucositis due to radiation therapy. *Cancer Nursing* 10 (3): 131-140, 1987.
- 40- Peterson DE, Sonis ST: Oral complications of cancer chemotherapy: present status and future studies. *Cancer Treatment Reports* 66(6): 1251-1256, 1982.
- 41-Internet dirección electrónica
<http://www.meb.uni-bonn.de//cancernet/spanish/302904.html>
- 42- Ostchega Y: Preventing and treating cancer Chemotherapy's oral complications. *Nursing* 10(8): 47-52, 1980.
- 43- Dreizen S, Bodey GP, Valdivieso M: Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surgery, Oral medicine, and Oral Pathology* 55(2): 113-120, 1983.
- 44- Schimpff SC: Surveillance cultures. *Journal of the National Cancer Institute Monograph* 9:37-42, 1990.
- 45- Daeffler R: Oral hygiene measures for patients with cancer:I. *Cancer Nursing* 3(5): 347-356, 1980.
- 46- Peterson DE, Sonis ST: Oral complications of cancer chemotherapy: present status and future studies. *Cancer Treatment Reports* 66(6): 1251-1256, 1982.
- 47- Jansma J. Vissink A, Spijkervet FK, et al.: Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 70(8): 2171-2180, 1992.
- 48- Mansfield MJ, Sanders DW, Heimback RD, et al .: Hyperbaric oxygen as an adjunct in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. *Journal of Oral Surgery* 39(8): 585-589, 1981.

- 49- Marx RE, Ames JR: The use of hyperbaric oxygen in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 40(7): 412-420, 1982.
- 50- Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, et al.: Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *International journal of Radiation Oncology, Biology, physics* 31(3): 661-669, 1995.
- 51- Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al.: Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *New England Journal of Medicine* 329 (6): 390-395, 1993.
- 52- Fox PC, van der Ven PF, Baum BJ, et al.: Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 61(3): 243-248, 1986.
- 53- Greenspan D, Daniels TE: Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer* 59(6): 1123-1125, 1987.
- 54- Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, et al.: Pretherapy interventions to modify salivary dysfunction. *Journal of the National Institute Monograph* 9:87-90, 1990.
- 55- Jancso N, Jancso-Gabor A, Szolcsanyi J: Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 31(1): 138-151, 1967.
- 56- Dray A: Mechanism of action of capsaicin-like molecules on sensory neurons. *Life Sciences* 51: 1759-1765, 1992.
- 57- Green BG: Evidence that removal of capsaicin accelerates desensitization on the tongue. *Neuroscience Letters* 150: 44-48, 1993.
- 58- Green BG: Temporal Characteristics of capsaicin sensitization and desensitization on the tongue. *Physiology and Behavior* 49(3): 501-505, 1991.
- 59- Szolcsanyi J: A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibres and receptor endings in medication of pain. *Journal de Physiologie (Paris)* 73(3): 251-259, 1977.

60- Hawk RJ, Millikan LE: Treatment of oral postherpetic neuralgia with topical capsaicin. *International Journal of Dermatology* 27:336, 1988.

61- Berger A, Henderson M, Nadoolman W, et al.: Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management* 10(3): 243-248, 1995.