

230



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

CYNTHIA ISADORA TOLEDO SÁNCHEZ

DIRECTORA: MTRA. BEATRÍZ C. ALDAPE BARRIOS



México, 2000

277038



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por permitir que concluyera una etapa muy importante de mi vida,
gracias a su mano guía.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO:

Por la oportunidad de estudiar en esta máxima casa de estudios y
tener a los mejores profesores, que contribuyeron en mi formación profesional.

A LA MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS:

Por su apoyo y orientación durante todo este tiempo, por los consejos
y la motivación para seguir adelante en mis estudios.

Mil gracias!!!

Por su ayuda, en la elaboración de la Tesis.

A todo el equipo de trabajo del Laboratorio de Patología Bucal,
al DR. DANIEL QUEZADA RIVERA, DR. BERNARDO CRUZ LEGORRETA Y
DR. JOSÉ LUIS VÁZQUEZ TAPIA,
por sus consejos y ayuda.

AL DR. ERNESTO MIRANDA LÓPEZ
DRA. ADELA POITEVIN
ENF. MAGO Y SUSI

Por su apoyo y ayuda durante la estancia en el
Instituto Nacional de Cancerología.

A MIS PAPÁS:

DR. ANTELMO TOLEDO MEZA
DRA. MA. DE JESUS SANCHEZ ARROYO

Por su constante apoyo durante toda mi vida, porque gracias a ustedes,
a sus consejos y por guiarme sabiamente, he concluido mi formación profesional.
Por el deseo de superación que nos han inculcado para ser mejores.
Por todo el esfuerzo, sus desvelos, por su paciencia, comprensión y sobre todo por su amor.
Mil gracias, por seguir con nosotros. Los quiero mucho.

A MIS HERMANOS:

RITA E., OLIVER A. Y E. RODRIGO

A Tita, gracias por tu ayuda en las traducciones. Te quiero mucho.
Y por los momentos que juntos hemos pasado,
por el apoyo y la paciencia que han tenido conmigo. Los quiero.

A MI FAMILIA:

TIOS Y PRIMOS

A cada uno, gracias, por su ayuda, consejos y cariño durante mi formación profesional,
por no dejarnos solos y estar siempre al pendiente de nosotros.
A ti, en especial Tía Lula,
GRACIAS

A MONICA, FERNANDO, FABIAN, CHELA.
J. ALEJANDRO.

Por los momentos tan felices que hemos pasado juntos,
por su apoyo y consejos durante la carrera
y en todo momento.
Mónica y Fernando, gracias también por el apoyo durante la elaboración de la tesis,
y sobre todo, gracias por su amistad a todos.
Ale, a ti, por tu apoyo y compañía
y por todos los momentos tan padres que hemos vivido.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
QUIMIOTERAPIA.....	2
USO CLINICO.....	3
CINÉTICA DEL CRECIMIENTO CELULAR.....	6
ETAPAS DEL DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTICANCEROSOS	12
ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.....	18
RADIACIÓN	28
BASES FÍSICAS	29
TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA	35
BASES BIOLÓGICAS	40
REACCIÓN DEL TEJIDO BUCAL A LA TERAPIA	48
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	64
JUSTIFICACIÓN	64
HIPOTESIS	64
OBJETIVOS.....	65
CONCLUSIONES	71
ANEXO 1.....	73
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	75

INDICE DE FIGURAS

FIG. 1 CARCINOMA EPIDERMOIDE	1
FIG. 2 AGRANDAMIENTO Y SANGRADO GINGIVAL	49
FIG. 3 PETEQUIAS EN MUCOSA BUCAL	49
FIG. 4 MUCOSITIS FASE INICIAL	50
FIG. 5 MUCOSITIS Y ULCERAS BUCALES	50
FIG. 6 AREAS DE ULCERACIÓN.....	51
FIG. 7 ULCERA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA	53
FIG. 8 ULCERA ASOCIADA A RADIOTERAPIA	53
FIG. 9 ULCERA EN BORDE LATERAL DE LENGUA	53
FIG. 10 RESEQUEDAD LABIAL	54
FIG. 11 ATROFIA DE PAPILAS.....	54
FIG. 12 XEROSTOMIA POR RADIACION.....	55
FIG. 13 CARIES RELACIONADA A XEROSTOMIA.....	55
FIG. 14 CANDIDOSIS EN FONDO DE SACO	57
FIG. 15 CANDIDOSIS CON ULCERA	57
FIG. 16 ESTOMATITIS ANGULAR INICIAL.....	58
FIG. 17 ESTOMATITIS ANGULAR Y ULCERA	58
FIG. 18 CARIES ASOCIADA A RADIACION	59
FIG. 19 CARIES EN CARA VESTIBULAR.....	59

FE DE ERRATAS.

PAG. 61

Dice: Se define como la aparición de una zona previamente irradiada de hueso denudado por más de tres meses.

Debe decir: Se define como la aparición de hueso denudado, en una zona previamente irradiada por más de tres meses.

PAG. 67

Dice: A cada paciente se le hizo una observación de cada una de las estructuras bucales.

Debe decir: En todos los pacientes se exploró cada una de las estructuras bucales.

INTRODUCCION

Actualmente se reconoce que el cáncer es un problema médico y de salud pública muy importante, ya que cumple con dos criterios principales: el problema es frecuente y es grave, o letal. Existe un tercer criterio y este es, que no se disponga de una solución para el problema, que sea poco costosa y fácilmente accesible (como las vacunas o los antibióticos). ⁽¹⁾

El cáncer es un problema maligno celular, cuya característica única (pérdida de los mecanismos de control normales) tiene como resultado un crecimiento sin regulación, ausencia de diferenciación y capacidad de invadir los tejidos locales y de metastatizar.

Los pacientes que mueren por cáncer en su mayoría no sucumben debido al tumor primario: mueren por enfermedad metastásica en órganos alejados del sitio de la neoplasia inicial. ⁽²⁾

Para que el tratamiento del cáncer tenga éxito debe dirigirse hacia el tumor primario y a sus metástasis, ya sean clínicamente aparentes o microscópicas. Por lo tanto, el tratamiento local o regional, la cirugía o la radioterapia deben integrarse con el tratamiento sistémico como la quimioterapia.

El médico es responsable de apoyar al paciente con cáncer durante las complicaciones relacionadas con el tratamiento.



Fig. 1 Carcinoma epidermoide

El tratamiento de soporte y la terapia intensiva, específica y adecuada de las complicaciones relacionadas con el cáncer, significan a menudo, la diferencia entre la curación y paliación.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es el empleo de agentes citotóxicos, principalmente como un tratamiento curativo o paliativo para las enfermedades primarias, recurrentes o que presentan metástasis, esta puede ir acompañada de un tratamiento quirúrgico, radiación o por ambas, en 1970 se incrementó su uso como parte del tratamiento primario de neoplasias malignas de cabeza y cuello. ⁽³⁾

La investigación del tratamiento del cáncer tuvo gran importancia a principios de este siglo con tres líneas principales; la primera fue el desarrollo de los principios de la cirugía oncológica que llevaron a Halsted en 1894 a proponer la resección en bloque, como parte del tratamiento en pacientes con cáncer, concretamente la mastectomía radical. Al mismo tiempo, Conrad Roentgen descubrió los rayos X y con esto, se les dio a los médicos una segunda opción para tratar el cáncer localizado. El tercer avance tuvo sus raíces en el trabajo de Paul Ehrlich, que uso modelos con roedores para detectar las enfermedades infecciosas y llevó a George Clowes, del Hospital Roswell Park Memorial Institute de Buffalo, a desarrollar nuevas cepas de roedores, que podían transmitir tumores en los roedores transplantados. Tales modelos han servido como campo de experimentación de potenciales agentes quimioterápicos para el cáncer. ⁽⁴⁾

La quimioterapia tiene sus orígenes en el trabajo de Paul Ehrlich, que estableció este término como el tratamiento sistémico para enfermedades infecciosas y neoplásicas humanas. También descubrió el primer agente alquilante, en 1898; sin embargo, este hallazgo no se aplicó al tratamiento de las neoplasias humanas hasta casi 50 años después. ⁽⁴⁾

Gilman y Philips fueron los primeros en utilizar la mostaza nitrogenada en pacientes con linfomas en la Universidad de Yale en 1942. El uso de la mostaza nitrogenada como un agente quimioterápico fue propuesta por los hallazgos de Serendipity, para aplicarla en hipoplasias de médula ósea y linfoides; el hallazgo del efecto terapéutico se encontró en marineros que estuvieron expuestos al gas mostaza, después de la explosión de un barco que contenía este químico utilizado durante la 2da. Guerra Mundial, lo que evidenció el efecto destructor contra las enfermedades sistémicas linfoides, por agentes alquilantes de este tipo. Sin embargo se observó que después de que pasan los efectos de la mostaza nitrogenada, el defecto linfoide volvía a aparecer. Los resultados se publicaron inicialmente en 1946 y fue lo que marcó el inicio de la quimioterapia moderna. ⁽⁵⁾

En 1988, Elion y Hitchings, recibieron el Premio Nobel por reconocer la importancia de la síntesis del ácido nucleico para la inhibición del crecimiento celular y por el desarrollo de un análogo de la antipurina efectiva contra el cáncer y otras enfermedades. Serendipity, tuvo un gran reconocimiento por proponer los agentes de los alcaloides vinca, las epipodofilotoxinas y los complejos de platino, como agentes quimioterápicos. ⁽⁵⁾

Los primeros descubrimientos de la quimioterapia permitieron el desarrollo de nuevos químicos, que se siguen utilizando con modificaciones en la actualidad.

La quimioterapia tal como se conoce actualmente, se introdujo en la práctica clínica hasta mediados de la década de los años 50.

Los primeros ensayos con fármacos antineoplásicos se toparon con los mismos obstáculos que habían encontrado los antiguos estudios sobre las enfermedades infecciosas: resistencia a los fármacos y dificultades con las dosis e intervalos de administración. ⁽⁴⁾

USO CLINICO DE LA QUIMIOTERAPIA.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia puede ser utilizada de numerosas formas para tratar el cáncer, la mayor parte de la quimioterapia es administrada a pacientes con enfermedades clínicas que se ven a simple vista. La quimioterapia adyuvante, es utilizada en pacientes que tienen un alto índice de recurrencia después de haber eliminado el tumor primario y alguna otra evidencia de cáncer por medio de cirugía o que son tratados definitivamente con radiaciones. A pesar de que se realizan cirugías exitosas resecando tumores de mama, colon, tumores primarios de otras regiones y nódulos linfáticos, existen recurrencias. Este criterio puede ser diferente para cada tipo de tumor, pero en general, el grado de extensión del tumor primario, la presencia de ganglios linfáticos positivos y la morfología o las características biológicas de las células malignas son determinantes importantes para esta recurrencia. La quimioterapia adyuvante es muy importante en el caso de que existan recurrencias. ⁽⁵⁾

El uso de la quimioterapia, cuando el tumor es T₁ o T₂, evita efectos adversos, como el incremento del número de células, disminuye las fracciones de crecimiento, disminuye el suplemento vascular, la hipoxia, las células tumorales heterogéneas, que ocurren cuando un tumor incrementa su tamaño. Se considera que la respuesta a la quimioterapia es más sensitiva durante los primeros estadios del crecimiento del tumor.

Este incremento en la sensibilidad se debe a la alta fracción del crecimiento y al corto tiempo del ciclo celular. ⁽⁵⁾

Los pacientes seleccionados para este tipo de terapia son aquellos que tienen rangos esperados de recurrencia para un estadio inicial de la enfermedad, después de que se desiste del tratamiento local. ⁽⁵⁾

Los principios de la quimioterapia adyuvante son los siguientes: ⁽⁵⁾

- 1.- La efectividad de la quimioterapia tiene que ser útil.
- 2.- El tumor diagnosticado tiene que ser removido quirúrgicamente.
- 3.- La quimioterapia tiene que iniciarse tan pronto como sea posible después de la cirugía.
- 4.- La quimioterapia tiene que ser administrada en dosis máximas tolerables.
- 5.- La quimioterapia debe administrarse hasta un periodo de tiempo determinado.
- 6.-La quimioterapia debe ser intermitente, cuando sea posible, para minimizar la inmunosupresión.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La segunda estrategia para conocer la presencia de micrometástasis de ciertas enfermedades, a lugares muy lejanos del tumor primario, es la quimioterapia neoadyuvante. Este tratamiento se recomienda para administrarlo antes del procedimiento quirúrgico. Esta quimioterapia ofrece varias ventajas sobre las quimioterapias adyuvantes convencionales posquirúrgicas. Si se observan ventajas con la quimioterapia primaria en el laboratorio, es conveniente darlas a conocer al clínico, para dar un mejor manejo de las micrometástasis. La gran desventaja de la quimioterapia neoadyuvante es que solo se puede utilizar en terapias iniciales, en pacientes con un cáncer potencialmente curable por cirugía. ⁽⁵⁾

Si la quimioterapia prueba ser inefectiva y el cáncer no es resecable durante el tratamiento, el uso de la quimioterapia preoperatoria puede oscurecer el estadio verdadero histopatológico del cáncer por alterar los márgenes tumorales y convertir a los nódulos positivos en negativos histológicamente. ⁽⁵⁾

MANEJO DE ENFERMEDADES AVANZADAS Y METASTASIS

El uso más común de la quimioterapia, para tratar el cáncer, es en el manejo de enfermedades avanzadas o con metástasis, donde han fracasado tratamientos locales o en

enfermedades donde no existe tratamiento alternativo porque no ha sido encontrado. Esto, es quizá debido, a la severidad de la quimioterapia, desde que el volumen del tumor es significativo y los pacientes están frecuentemente comprometidos por los efectos de su enfermedad. Esto nos da una pauta para entender porqué la utilización de nuevos agentes y la quimioterapia combinada. En un grupo de pacientes con cáncer avanzado, es posible determinar tanto la actividad tumoral ante la quimioterapia como la medición y evaluación de su respuesta. ^(5,6)

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS.

La quimioterapia del cáncer puede definirse también como el tratamiento de las metástasis. La capacidad de curar el cáncer con medidas locales (cirugía y radioterapia) está limitada por la presencia de metástasis viables fuera del campo del tratamiento. Los tumores con capacidad de invadir el estroma circundante y atravesar las membranas basales siempre desprenden células al mismo tiempo que van creciendo. Algunas de estas células son capaces de establecer metástasis, incluso antes de que sea detectada la neoplasia maligna primaria. ⁽⁵⁾

SELECCIÓN DE PACIENTES.

La efectividad de los agentes quimioterápicos no es completamente predecible con algunos pacientes, así deben considerarse un número de factores y determinar la probabilidad de una respuesta positiva.

Estos factores incluyen el estado del paciente antes de la terapia con radiación o cirugía, la localización primaria del tumor, su crecimiento característico, dosis y horario de administración de las drogas y la toxicidad. ⁽³⁾

Los pacientes con enfermedad diseminada o recurrente son candidatos para quimioterapia.

Los agentes quimioterápicos dentro de poco tiempo serán utilizados como tratamiento paliativo primario. La reducción potencial del tumor, acompañado con una disminución favorable de síntomas, debe ser valorado en contra de los efectos producidos por los agentes que han sido utilizados. ⁽³⁾

En los pacientes que tienen una nutrición y una condición funcional deficiente (debilitación, caquexia y moribundos), los beneficios de la quimioterapia son mínimos.

Muchos pacientes con cáncer en la cavidad bucal son bebedores y fumadores, ellos tienen que establecer su estilo de vida para evitar un deterioro en su salud general. Se ha encontrado que en un alto porcentaje de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen una alteración en la inmunidad celular. ⁽³⁾

La quimioterapia combinada con cirugía y radiación ha sido limitada a pacientes con enfermedad avanzada (estadio III y IV) y los pacientes con tratamiento convencional han mostrado pobres resultados. El uso de agentes tóxicos en este grupo de pacientes puede justificar una de las bases donde ellos pueden incrementar el intervalo libre de enfermedad y el tiempo de supervivencia.

Cuando se localiza un estadio temprano de la enfermedad (estadio I y II), los tratamientos son la cirugía y la radioterapia, solos o en combinación. ⁽³⁾

CINÉTICA DEL CRECIMIENTO CELULAR.

Los agentes quimioterápicos para el cáncer actúan primeramente a nivel celular, pero no todas las drogas tienen un efecto similar a través del ciclo de vida celular. La célula cancerosa presenta una diana variable y móvil a los fármacos. ⁽⁴⁾

Casi todos los fármacos anticancerosos comparten dos propiedades comunes: interfieren con la síntesis de DNA o la mitosis es activada en contra de la proliferación celular comparada con las células en reposo, a no ser que dichas células se dividan inmediatamente después de la exposición al fármaco. Estas drogas son muy efectivas en contra de los tumores con un alto índice de proliferación celular, tal como la leucemia. ^(3,4)

Los ciclos celulares de los tumores del ser humano son heterogéneos y prolongados. El número de células que sintetizan DNA o están activas en el ciclo (la fracción de crecimiento) es pequeño, muchas células que forman parte de masas tumorales no son clonógenas y muchas de ellas no forman metástasis.

Muchos tumores sólidos, son de lento crecimiento y los agentes utilizados son activados en contra de las células en reposo así como en contra de la proliferación celular. ⁽⁴⁾

Hay cinco fases de reproducción del ciclo celular. El tiempo tomado por una célula al completar un ciclo es llamado "tiempo de generación". Diferentes tipos de célula pueden tener diferentes tiempos de generación, y este factor puede estar dentro del factor de los programas de dosificación.

Las cinco fases de reproducción del ciclo celular son las siguientes: ⁽³⁾

G₁: la fase posmitótica es relativamente un periodo estable. Durante esta fase muchas de las enzimas necesarias para la síntesis del DNA son formadas.

S: la fase de la síntesis del DNA refiere un largo periodo durante el cual las células duplican el componente del DNA por los cromosomas en una preparación directa para la división.

G₂: la fase premitótica es relativamente corta. La síntesis de proteínas plasmáticas y RNA, y la formación del huso mitótico ocurre durante este intervalo.

M: la fase mitótica es un intervalo breve de la actual división celular.

G₀: la fase de descanso puede ser altamente variable en duración. Las células en esta fase no son susceptibles a varios agentes, solo una pequeña porción de las células en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello se encontró la fase S o síntesis de DNA.

Hay agentes específicos que actúan durante una fase particular del ciclo celular, como en la fase S o síntesis de DNA. ⁽³⁾

Estos agentes cuya acción es prologada e independiente, en la fase de síntesis del DNA (fase S), son llamados "ciclos no-cíclicos" o independientes. Esto es durante la división celular en donde las células son más sensitivas a los agentes citotóxicos.

En tumores en los que las células tienen un tiempo de generación corta, comparados con las células normales, las células tumorales están en la fase S y deben estar susceptibles a agentes que inhiben las síntesis de DNA. En tumores con crecimiento lento que tienen solo pocas células en el estadio de síntesis de DNA, el curso de la terapia necesita estar por encima de un periodo de varios días o semanas para destruir muchas células que están en el estadio susceptible. Si el tumor es de lento crecimiento, con escasas células en el estadio de síntesis de DNA, un agente que tiene un ciclo independiente no puede ser efectivo. ⁽³⁾

Skipper demostró que los fármacos anticancerosos acababan con las células tumorales con una cinética de primer orden, es decir una dosis determinada del fármaco mataría una fracción constante de la población de células independientemente de su cantidad total. Por tanto, la probabilidad de erradicar el cáncer es mayor cuando el tamaño de la población es pequeño. ⁽⁴⁾

Algunos de los agentes son más activos en una parte del ciclo que otros y estos pueden proporcionar bases sólidas para una combinación particular de drogas.

El efecto destructor de los agentes quimioterápicos del cáncer tiene una selectividad definida para las células cancerosas respecto a las células normales del huésped. Aunque las células cancerosas no se dividen más aprisa que sus correspondientes de tejido normal, la población de células malignas tienen generalmente una mayor fracción de crecimiento. ⁽⁴⁾

Así también, la proporción de células de los tejidos normales en renovación (médula ósea, mucosa gastrointestinal) y la mayor parte del tejido normal afectado, está parcialmente en fase de reposo sin que sea perturbada por la quimioterapia. ^(3,4)

TOXICIDAD DE EFECTOS COLATERALES.

Las diferencias entre células malignas y células normales son muy pequeñas. La interferencia de un medicamento en el proceso metabólico de las células cancerígenas ocurre también en las células normales. Sin embargo, el efecto de las células normales es menor permitiéndoles de este modo recubrirse. Por los índices relativamente bajos de terapia de la mayoría de estos medicamentos la toxicidad puede convertirse en acumulativa durante la administración. ⁽³⁾

La toxicidad limitará la dosis, el intervalo de administración y la duración de la administración del medicamento.

Las células huésped, con un rango de ciclo normalmente rápido en órganos como médula espinal, folículos del cabello, órganos reproductores, mucosa bucal y gastrointestinal, son gravemente afectados y pueden mostrar los signos de toxicidad. ⁽³⁾

DOSIFICACIÓN.

La dosificación adecuada constituye el factor más importante para el clínico. Debido a la toxicidad que muestran los agentes quimioterápicos, existe tendencia general a buscar motivos que permitan reducir las dosis con la esperanza de disminuir la toxicidad sin deteriorar el efecto terapéutico. La curva de respuesta a la dosis, de casi todos los agentes antitumorales conocidos, es creciente tanto para los efectos tóxicos como para los terapéuticos.

Un aumento del doble de la dosis incrementará normalmente la muerte celular tumoral en un log (aumento en diez veces). Pequeños cambios en la dosis pueden acarrear grandes cambios en el índice de respuesta del tumor. ⁽⁴⁾

Los regímenes de dosificación para los pacientes son determinados por pruebas farmacocinéticas. Un medicamento destruirá un gran número de células tumorales sin dañar a muchas células normales. ⁽⁴⁾

La dosificación de los agentes quimioterápicos está basada comúnmente en el área de la superficie corporal o el peso. La dosificación basada en el área de la superficie del cuerpo es preferible, porque el área de superficie cambia menos durante el curso del tratamiento y permite una acumulación constante del medicamento que se está administrando. La dosificación es expresada en miligramos/metros² de la superficie del cuerpo o miligramos por kilogramo del peso. La superficie corporal puede ser calculada fácilmente en una tabla donde se utilizan mediciones de altura y peso. ⁽³⁾

El uso de la superficie corporal como punto de referencia permite la dosificación entre adultos y niños sin ajuste. Todas las pruebas señalan firmemente la postura de que el programa que inicialmente produce un máximo efecto citocida debería continuarse durante algún tiempo óptimo antes que reducir la dosis para favorecer un programa de mantenimiento. ⁽⁴⁾

RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA.

En la evaluación de la respuesta a los agentes quimioterápicos se necesita un parámetro de medición preciso y significativo de su efectividad. Esto significa que una lesión se puede medir al estar presente en una radiografía o durante un examen físico. ⁽³⁾

Con el incremento en el uso de los agentes anticancerígenos más métodos de respuestas se han desarrollado. Generalmente para la medición de las respuestas se usan los diámetros de cruz del tumor para describir el tamaño.

En una respuesta parcial la lesión debe mostrar al menos 50% de regresión y en una respuesta completa la lesión debe desaparecer clínicamente. ⁽³⁾

QUIMIOTERAPIA COMBINADA.

La era de la quimioterapia combinada efectiva comenzó con el tratamiento de las leucemias y los linfomas y se ha extendido actualmente en el tratamiento de la mayoría de las enfermedades malignas.

Las combinaciones de fármacos son efectivas porque cumplen tres condiciones importantes: ⁽⁴⁾

1. Logran una máxima mortalidad celular dentro de los límites de toxicidad de cada fármaco tolerados por el huésped.
2. Consiguen un mayor margen de cobertura frente a las cepas celulares resistentes en la heterogénea población tumoral.
3. Previenen o atenúan el desarrollo de nuevas cepas resistentes.

Principios de selección de fármacos en los programas de tratamiento farmacológico combinado:

Únicamente los fármacos que, cuando se usan solos, son parcialmente efectivos deben seleccionarse para el uso en combinación. Si es posible, deben preferirse los fármacos que producen algún grado de remisión completa a aquellos que sólo producen respuestas parciales. ⁽⁴⁾

Cuando se dispone de varios fármacos de una misma clase, debería seleccionarse aquel cuya toxicidad no se superponga a la de los otros medicamentos empleados en la combinación. ⁽⁴⁾

Las combinaciones de fármacos deben administrarse a intervalos de tiempo y a sus dosis óptimas. El intervalo elegido entre ciclos debe ser lo más corto posible, siempre que permita la recuperación de la mayor parte de los tejidos diana normales sensibles. Como en los casos de la médula ósea o en el conducto gastrointestinal. ⁽⁴⁾

USOS ESPECIALES

Los usos especiales de la quimioterapia incluyen la instalación de fármacos en el líquido cefalorraquídeo, sea directamente a través de una aguja de punción lumbar o en un reservorio implantado de Ommaya para tratar leucemias y linfomas del sistema nervioso central; la instalación de fármacos en la cavidad pleural o pericárdica para controlar derrames; la infusión esplénica para controlar el tamaño del bazo; infusiones en la arteria hepática, e infusiones en la arteria carótida para tratar cánceres de cabeza, cuello y tumores cerebrales. ⁽⁴⁾

ETAPAS DEL DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTICANCEROSOS

Admisión
Muestreo
Producción y formulación
Toxicología
Pruebas clínicas fase I
Pruebas clínicas fase II
Pruebas clínicas fase III-IV
Práctica médica general

El **muestreo** es el paso más importante en la selección de nuevos fármacos y constituye el modo de reducir el número de compuestos químicos con utilidad potencial. En los inicios de la quimioterapia, la elección de fármacos se realizaba puramente al azar. Esta selección aleatoria presentaba dos grandes problemas: la repetición de compuestos y el estudio de sustancias análogas a citostáticos con actividad conocida (en lugar de identificar nuevas estructuras). Tras el refinamiento que alcanzaron los conocimientos sobre biología celular, química, farmacología y bioquímica, los compuestos químicos que hay que estudiar entran de un modo más racional en los programas de muestreo. ⁽⁴⁾

Constituye un dogma inherente a todos los sistemas de muestreo, la necesidad de que el fármaco demuestre su actividad en las fases preclínicas antes de ser probado en humanos. Hasta la fecha, no existe ningún agente antineoplásico que haya sido comercializado sin haber demostrado su actividad en los ensayos preclínicos. ⁽⁴⁾

La aparición de ordenadores de alta velocidad, capaces de realizar más de 100 millones de cálculos por segundo y con sofisticadas posibilidades de diseño gráfico, ha convertido en una meta real la posibilidad de utilizar las características conocidas o supuestas de las sustancias diana de los citostáticos con el fin de diseñar nuevos productos. ⁽⁴⁾

La **formulación y producción** de fármacos anticancerosos presenta a menudo obstáculos a los químicos. Los agentes anticancerosos con gran actividad en los roedores han sido descartados para el uso en el hombre debido a no tener una formulación

adecuada. Esto es acerca de los productos más complicados, extraídos de plantas. Una vez que se han resuelto estos problemas de formulación, se requiere la prueba preclínica de su toxicidad. Entonces la Food and Drug Administration (FDA) aprobará la inscripción de un nuevo fármaco de investigación (NFI), que permite la prueba clínica. La prueba toxicológica ha evolucionado a lo largo de la última década desde pruebas complicadas en roedores, perros y monos a un sistema menos caro que se basa en la prueba de toxicidad en ratones. ⁽⁴⁾

Los ensayos de **Fase I** se efectúan en grupos pequeños de pacientes, usualmente no más de 15 a 30 por estudio. Aunque el propósito principal de ellos es la identificación de la máxima dosis tolerada en una o varias pautas sugeridas por los datos preclínicos, y no deben desecharse los efectos terapéuticos. ⁽⁴⁾

La única razón para no pasar a la **Fase II** del estudio es una toxicidad prohibitiva. La progresión de dosis en los ensayos de Fase I se efectúa normalmente mediante una modificación del sistema de Fibonacci. Al principio se doblan las dosis y entonces se incrementan en fracciones de 66, 50 y 33% en grupos sucesivos de paciente (usualmente 3 pacientes a la vez) hasta que se detecta toxicidad. La práctica de dosis progresivas en el mismo paciente, si no se detecta efecto tóxico con la primera o varias dosis, debe desecharse dado que los efectos tóxicos retardados de la primera dosis pueden parecer efectos tóxicos precoces de las dosis subsiguientes. ⁽⁴⁾

Con la Fase II se prueban agentes de un modo uniforme y en una población determinada de pacientes. Una o dos respuestas aumentan la probabilidad de eficacia lo suficiente como para indicar una extensión de la prueba a 30 ó más pacientes para no desechar un fármaco con un índice de respuesta del orden del 20%. Los índices de respuesta parcial de más del 20% colocan el agente en la categoría de potencialmente útil en clínica.

Pueden probarse múltiples dosis y pautas, se requiere un ensayo de fase II para cada dosis, pauta y tipo tumoral antes de que pueda descalificarse un fármaco para seguir en pruebas clínicas. Tales decisiones son complicadas debido a la heterogeneidad de la presentación clínica de la mayoría de tumores del ser humano.

Un ensayo completo de fase II puede requerir 600 pacientes o más. Al final del ensayo de fase II se decide seguir adelante con el agente o descartarlo. Esta decisión se basa en la falta de eficacia, toxicidad excesiva o intolerable, dado el efecto terapéutico observado.

Las fases III y IV requieren normalmente un amplio número de pacientes y son logísticamente difíciles de llevar a cabo. ⁽⁴⁾

QUIMIOTERAPIA COMPLEMENTARIA.

Es el empleo de fármacos con objeto de complementar a los tratamientos convencionales (radioterapia y/o cirugía). ⁽⁷⁾

La quimioterapia complementaria presenta dos aspectos: ⁽⁷⁾

1. Quimioterapia de inducción, es decir la que se administra como tratamiento previo para "inducir" cierto grado de remisión.
2. Quimioterapia coadyuvante, es decir, la que se administra con la finalidad de erradicar metástasis a distancia.

Las bases biológicas de la quimioterapia de inducción son sencillas: su único objetivo es reducir el tumor en el mayor número de células posible para facilitar la acción de los tratamientos que se practicarán, es decir, cirugía, radioterapia o ambas. Sus limitaciones son la posible toxicidad añadida a la de los tratamientos convencionales, la toxicidad propia y la limitada duración de la respuesta, en el tiempo cuando ésta se produce. Por esta razón se administra un número de ciclos limitados. Una ventaja adicional sería la inevitable acción de la quimioterapia de inducción sobre las micrometástasis que puedan existir.

En cuanto a las bases biológicas de la quimioterapia coadyuvante, elimina la mayor capacidad de focos tumorales cuando éstos son pequeños. ⁽⁷⁾

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

Los agentes quimioterápicos pueden ser clasificados o divididos en grupos de acuerdo a su mecanismo de acción.

Ellos incluyen agentes antimetabolitos, antimitóticos, antibióticos y varios agentes. De los 46 agentes actualmente en uso, ocho son efectivamente clínicos en el cáncer de cabeza y cuello. Son usados individualmente o en varias combinaciones. Los agentes son metotrexate, 5-fluorouracil, hidroxurea, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, doxorubicin hidrocloreto (Adriamicina), y cis-Diaminodicloroplatino (cis-platino).⁽³⁾

De las drogas mencionadas, las tres más activas son metotrexate, Cis-platino y bleomicina. Ellas son las piedras angulares de la combinación de la quimioterapia y muestran los mejores resultados para el uso del agente individual.⁽³⁾

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Los aspectos esenciales para la correcta utilización de los fármacos antineoplásicos se resumen en los siguientes puntos:⁽⁴⁾

- 1) Determinación del intervalo seguro de dosificación.
- 2) Elección de una vía de administración adecuada.
- 3) Vigilancia de la incidencia de efectos tóxicos potencialmente letales y del momento en que pueden aparecer.
- 4) Atención a los órganos por los que se eliminan los fármacos.

ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

ANTIMETABOLITOS

ANTIFÓLICOS

Los antimetabolitos son agentes que gracias a su similitud estructural con sustancias del metabolismo intermediario fisiológico, se utilizan como sustratos en reacciones bioquímicas vitales, interfiriendo de este modo con el metabolismo celular. El primer fármaco dentro del grupo de los antimetabolitos antifólicos que encontró aplicación clínica fue la aminopterina, un análogo del ácido fólico. ⁽⁶⁾

La *aminopterina* ha sido reemplazada en el uso habitual por el *metotrexato*. Este, a pesar de tener una acción antifólica menos potente, posee una toxicidad clínica más predecible y por lo menos la misma actividad clínica.

El metotrexato produce su efecto citotóxico a través de la inhibición de la enzima dihidrofólica-reductasa. ⁽¹⁵⁾ Se obtiene una mayor mortalidad celular aumentando las concentraciones del fármaco por encima del umbral requerido para la inhibición de la síntesis del DNA, RNA, timidilato y de proteínas. El hecho de que normalmente la acción dependa de la duración de la exposición se puede explicar por la especificidad de los antifólicos para actuar en fase S del ciclo celular, las células que no están en período proliferativo son extremadamente resistentes a este tipo de compuestos. ^(5,6)

La administración oral del metotrexato es buena en dosis inferiores a 25 mg/m², pero la biodisponibilidad se hace errática a dosis superiores. Por este motivo normalmente se administra por vía intravenosa. La farmacocinética plasmática tras la administración intravenosa varía de un paciente a otro. A una breve fase de distribución sigue una fase de eliminación con vida media de 2 a 3 horas y una fase final de eliminación con vida media de 8 a 10 horas. La excreción ocurre de forma predominante a través de eliminación renal. La perfusión del metotrexato de 6 a 36 horas con dosis totales de 1000 mg/m² o mayores se pueden administrar sin consecuencias tóxicas si van precedidas por una hidratación y alcalinización de la orina suficientes y seguidas por tandas de Leucovorin. ⁽⁶⁾

La incidencia de toxicidad medular grave y mucositis en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato se relaciona directamente con la eliminación defectuosa del fármaco y el aumento de sus niveles en plasma. ⁽⁶⁾

La toxicidad observada en los seres humanos como consecuencia de la terapéutica con metotrexato se puede dividir en dos categorías: una relacionada con la acción del fármaco en tejidos rápidamente proliferantes (médula ósea, epitelio intestinal y bucal) y otra relacionada con tejidos que no se encuentran en división activa. La toxicidad medular y la mucositis alcanzan su máximo entre los 5 y 14 días tras la administración en bolo o perfusión de corta duración, y la recuperación es habitualmente rápida. ⁽⁸⁾

El metotrexato causa toxicidad hepática, tanto aguda como crónica; en insuficiencia renal causan toxicidad medular; neumonitis aguda; neurotoxicidad cuando se recibe por vía intratecal. ⁽⁸⁾

Fluoropirimidinas

El **5-fluoruracilo (5-FU)**, es un antimetabólico análogo a la pirimidina, tiene una actividad antitumoral contra varios tumores sólidos como, carcinoma de mama, colon y ovario. ^(5,8)

La incorporación del 5-FU al ARN produce citotoxicidad, su incorporación inhibe la conversión del ARN de alto peso molecular a moléculas de menor peso molecular. El 5-FU también se incorpora al ADN y este proceso puede tener así mismo un efecto citotóxico. Actúa en la fase S del ciclo celular. ⁽⁵⁾

El 5-FU puede administrarse por vía intravenosa (IV). Los niveles plasmáticos varían considerablemente tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el fármaco penetra de forma correcta en el líquido cefalorraquídeo y en los líquidos extracelulares. El tiempo de vida media plasmática es de aproximadamente 10 min. Dentro de las 6 horas posteriores a la inyección, las concentraciones plasmáticas de 5-FU se encuentran por debajo de 1µM. ⁽⁸⁾

La principal toxicidad clínica del 5-FU deriva de sus efectos sobre los tejidos en rápida división, especialmente la mucosa intestinal, bucal y la médula ósea. La disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas ocurre entre 4 y 7 días después de su administración.

Otros efectos secundarios frecuentes son la estomatitis y diarrea.

Debido a que al menos 50 % del fármaco es asimilado a su primer paso por el hígado la toxicidad sistémica es leve, consistiendo principalmente en mucositis y menos mielosupresión. ⁽⁸⁾

Otros efectos incluyen síntomas neurológicos agudos, conjuntivitis aguda y crónica. Se elimina por vías respiratorias y en pequeñas cantidades por vía renal. No interfiere con ningún tipo de medicamento. ^(5,8)

Arabinósido de citosina (citarabina)

La actividad clínica del *arabinósido de citosina (ara-C)*, se ha demostrado con la leucemia mieloblástica aguda (LMA), debido a su selectividad por los tumores con crecimiento rápido, la citarabina resulta menos útil en el tratamiento de la mayor parte de los tumores sólidos. ⁽⁶⁾

Se tienen pruebas de que las células expuestas al ara-C durante su fase S o de síntesis de ADN del ciclo celular, reinician la síntesis de ADN en el momento en que se deja de administrar ara-C, causando duplicaciones anormales de las primeras porciones de la cadena del ADN. ^(5,8)

El fármaco normalmente se administra en perfusión continua o bien en bolo de 50 a 100 mg. Cada 8 a 12 horas durante 5 a 10 días, dada la rápida inactivación del ara-C. Los principales efectos tóxicos del ara-C son la mielosupresión y el daño del epitelio gastrointestinal. La leucopenia y la trombocitopenia alcanzan su máximo entre los 7 y 14 días.

Si es administrado con altas dosis de ciclofosfamida se puede generar cardiotoxicidad. ⁽⁵⁾

ANÁLOGOS DE LAS PURINAS

La **6-mercaptopurina (6-MP)** y **6-toguanina (6-TG)**, son antimetabolitos, se usan habitualmente para el tratamiento de las leucemias agudas linfocíticas de la infancia y leucemias agudas mieloides, respectivamente, pero no presentan actividad contra los tumores sólidos.

Los nucleótidos trifosfato de la 6-TG y 6-MP se incorporan al ADN y producen una toxicidad que se manifiesta de forma tardía tras el contacto con el fármaco. Se sabe poco de las consecuencias específicas de esta incorporación al ADN. ^(5,8)

La 6-MP dada por vía oral y la 6-TG dada de forma intravenosa, a dosis aproximadas de 100 mg/m², son bien toleradas. Debido a que producen citotoxicidad en virtud a su incorporación al ADN, se deduce que la principal toxicidad se ejerce sobre las células en rápida división, como las células de la médula ósea y del epitelio intestinal. Produce también hepatotoxicidad y salpullido. ^(5,8)

Normalmente, la mucositis, la esofagitis y las molestias gastrointestinales son leves y no representan un obstáculo para seguir con la terapéutica antipurínica.

Las dosis deben ser reducidas cuando se utiliza con alopurinol y cuando se utiliza con metotrexate aumenta su eficacia. ⁽⁵⁾

ANÁLOGOS DE LA ADENOSINA

El más importante es la **9-B-D-arabinofuranosiladenina (ara-A)**, este compuesto tiene actividad antivírica en contra de los virus ADN, especialmente los pertenecientes al grupo de los herpesvirus.

La escasa solubilidad del fármaco como la rapidez con que es inactivo por la desaminasa, no permite alcanzar niveles con actividad clínica, esto ha dificultado la utilización en clínica del ara-A. ⁽⁶⁾

AGENTES ALQUILANTES

Han demostrado ser útiles en el tratamiento del cáncer. Existen dos principales tipos de compuestos citotóxicos: los que interfieren con la síntesis de precursores del ADN y los que interfieren químicamente con el propio ADN. Los más importantes dentro de este

segundo grupo son los fármacos conocidos como agentes alquilantes debido a su capacidad para establecer enlaces covalentes con el ácido nucleico. ⁽⁶⁾

Mostaza nitrogenada

La *mostaza nitrogenada*, o mecloretamina, fue el primer agente alquilante bifuncional ensayado clínicamente y en el que se demostró respuesta en pacientes con linfoma. Debe ser administrado mediante inyección intravenosa. También es efectivo como solución tópica para el tratamiento de la micosis fungoide. ⁽⁶⁾

Inhibe síntesis de proteínas, actúa sobre ADN y ARN. Desactivado en fluidos y tejidos corporales. Su efecto es durante la extravasación sin interactuar con ningún otro fármaco, indicado enfermedades de Hodgkin, tratamiento intracavitario y tópicamente para micosis fungoides. ^(5,6)

Los principales efectos secundarios consisten en mielosupresión y síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos). A dosis elevadas aparecen efectos de tipo colinérgico menores, como lagrimeo, diarrea y diaforesis.

La mostaza nitrogenada ha sido ampliamente sustituida en el uso clínico por otros agentes más estables. ⁽⁶⁾

Ciclofosfamida

La *ciclofosfamida* es un agente alquilante del tipo de las mostazas nitrogenadas. Actúa en las cadenas del ADN y ARN, inhibe la síntesis de proteínas. ⁽⁵⁾

Se absorbe bien por vía oral y no produce irritación local si se infiltra la piel durante el intento de administración intravenosa. Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado y su excreción es por vía renal. La interacción con otras drogas como el fenobarbital incrementa el metabolismo y la leucopenia, la ciclofosfamida potencializa el efecto de la succinilcolina y puede incrementar la actividad anticoagulante bucal. ^(5,6)

Son frecuentes las náuseas, vómitos y alopecia con regímenes a altas dosis. La eliminación urinaria de productos activos provoca dos efectos adversos poco comunes: cistitis hemorrágica y retención inadecuada de agua. Otra manifestación tóxica de la ciclofosfamida consiste en la potente supresión que ejerce sobre la hipersensibilidad tanto

humoral como tardía. Se observan también necrosis miocárdicas agudas en pacientes que recibieron grandes dosis de ciclofosfamida. ⁽⁸⁾

Melfalán

El *melfalán* fue el segundo agente alquilante concebido. El melfalán se absorbe de forma variable tras la administración oral. Actúa sobre la síntesis del ADN y proteínas. Desactivado en fluidos corporales. Entre el 20 y el 50% del fármaco administrado oralmente se excreta por las heces fecales y el 50% por vía renal. Alrededor del 15% de la dosis se elimina intacta en la orina. ^(5,8)

Produce toxicidad pulmonar y no interactúa con ninguna otra droga. ⁽⁵⁾

Tras la administración intravenosa, el compuesto desaparece del plasma con una vida media de aproximadamente 2 horas, en proporción con el índice de hidrólisis de los cloruros en plasma.

El melfalán causa supresión en la producción de granulocitos y plaquetas, con recuperación de 10-14 días. La alopecia es también común si se realizan tratamientos de larga duración. ⁽⁸⁾

Clorambucil

El *clorambucil* posee una estructura muy parecida a la del melfalán. Inactiva la síntesis del ADN. Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado y se excreta por vía renal. Produce hepatotoxicidad y neumotoxicidad. ^(5,8)

Se administra por vía oral y esta circunstancia lo hace particularmente útil en neoplasias que requieren tratamientos prolongados, como leucemia linfocítica crónica, linfomas nodulares o mieloma múltiple. Provoca un descenso predecible de los granulocitos y las plaquetas. ⁽⁸⁾

Busulfán

Este compuesto se utiliza principalmente en régimen de administración oral diaria para el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica, enfermedad en la que su poderosa acción depresora sobre la médula ósea consigue controlar el recuento leucocitario con suavidad y durante períodos prolongados. Interactúa con grupos etioles de proteínas y ácidos nucleicos, se metaboliza en el hígado, se excreta por vía renal. ^(5,8)

La mielosupresión causada por el busulfán no es reversible de forma rápida: la médula ósea puede quedar indefinidamente "agotada" si se utilizan dosis excesivas. Además produce dos efectos secundarios: fibrosis pulmonar difusa y un cuadro pseudoaddisoniano, caracterizado por hiperpigmentación cutánea y debilidad pero sin alteraciones de la función suprarrenal. ⁽⁸⁾

Nitrosoureas

Presentan actividad clínica contra linfomas, melanoma maligno, neoplasias cerebrales y carcinomas gastrointestinales.

La descomposición de las nitrosoureas origina isocianatos, estos inhiben la reparación del ADN y alteran la maduración del ARN.

Los efectos tóxicos de la utilización clínica de las nitrosoureas son la mielodepresión diferida, se han observado leucopenias y trombopenias graves y prolongadas, el uso prolongado de estos fármacos provoca un efecto tóxico acumulativo en la médula ósea y se ha comprobado la aparición de anemia aplásica. ⁽⁸⁾

Cis-platino (Cispaltino)

Es el único compuesto de metal pesado de uso común en la quimioterapia antitumoral. Se ha comprobado su alta efectividad en el tratamiento de los tumores testiculares, carcinomas ováricos y neoplasias de cabeza y cuello.

Las consecuencias de la acción del cis-platino sobre el ADN incluyen cambios de conformación del ADN e inhibición de la síntesis del ADN. ^(5,8)

Parece que algunas células son más sensibles a este fármaco si se exponen durante la fase G1 (intermitótica), posiblemente por el retraso en la formación de los enlaces, hecho que sería máximo durante la fase S siguiente. ⁽⁸⁾

La eliminación del platino del plasma ocurre durante la hora siguiente a la inyección. Se excreta por vía renal y tiene un potencial nefrotóxico y ototóxico, se administra normalmente después de un período de hidratación de 4 a 6 horas con 1lt. de líquido y de 25 a 50 g de manitol. ⁽⁵⁾

Con una hidratación correcta, la mayoría de los pacientes pueden tolerar ciclos repetidos de tratamiento sin mostrar alteraciones clínicas de la función renal. Produce el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. ⁽⁵⁾

ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES

Bleomicina

Aislada del hongo *Streptomyces verticillus*. La **bleomicina** es un componente de la familia de antibióticos peptídicos con actividad antitumoral y antimicrobiana. ⁽⁸⁾

La acción de la bleomicina es específica sobre el ADN y no actúa sobre el ARN. Las células más sensibles son las que están en período premitótico, fase G2 ó en fase mitótica del ciclo celular. Sin embargo, las células expuestas durante la fase G1 son también destruidas y no hay acuerdo sobre si la multiplicación celular rápida predispone a una mayor citotoxicidad. La bleomicina se administra por inyección parenteral, subcutánea, intramuscular o intravenosa. ⁽⁸⁾

En los pacientes con función renal normal la mayor parte de la bleomicina es excretada por la orina sin metabolizarse.

La bleomicina posee poca capacidad mielodepresora. Casi el 50% de los pacientes desarrollan eritema, induración, engrosamiento y descamación de la piel de los dedos, palmas y articulaciones de las extremidades. Se presenta también hiperpigmentación de los pliegues cutáneos y pigmentación general de la piel. Produce fibrosis pulmonar. ⁽⁵⁾

Se comprobó que la bleomicina acelera la queratinización y que las células tumorales mueren a causa de la queratinización forzada. A continuación sobreviene reacción inflamatoria granulomatosa de resorción y proliferan células gigantes por cuerpo extraño, hasta que, sólo queda tejido conectivo cicatrizal. ⁽⁹⁾

Antraciclinas

Las primeras antraciclinas de uso clínico fueron la *adriamicina* y la *daunomicina*, que son antibióticos producidos por especies de *Streptomyces*.

La adriamicina desempeña un papel importante en el tratamiento de tumores sólidos, como los carcinomas de mamá, pulmón, tiroides y ovario, así como los sarcomas de tejidos blandos. ⁽⁸⁾

Estos compuestos pueden introducirse entre las cadenas de ADN de doble hélice, dado su tamaño y la estructura plana que poseen. Actúan en la fase S. Además, se ha demostrado que estos compuestos pueden reaccionar directamente con las membranas de las células y alterar su función. ^(5,8)

Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado. El 50% de la excreción se realiza en vías biliares. ⁽⁵⁾

Los efectos tóxicos dependientes de la dosis de adriamicina y de la daunomicina son la mielodepresión y la afectación de la mucosa. La alopecia suele ser común y generalmente total. La extravasación del fármaco provoca una intensa reacción local. Típicamente aparece eritema y dolor en las primeras 24 horas y este cuadro puede progresar durante semanas hasta ocasionar una úlcera profunda en el tendón o hueso. Este tipo de lesiones curan muy lentamente y suelen presentar dificultades en el momento de intentar injertos de piel. ⁽⁸⁾

El efecto tóxico más complicado es la cardiopatía. ⁽⁸⁾

Mitomicina C

Actúa como un agente alquilante bifuncional, inhibe la síntesis de ADN y provoca la muerte celular. Considerado un antibiótico antitumoral. Sé biotransforma en el hígado y se excreta por vía renal. La eliminación del fármaco es rápida, ya que la metabolización tiene efectos en todos los tejidos. ^(5,8)

Su toxicidad produce mielodepresión. Este efecto es tardío y acumulativo. Produce toxicidad renal, pulmonar y cardíaca. ⁽⁵⁾

Actinomicina D

Se aísla a partir de *Streptomyces* o bien se obtienen por síntesis química. Este antibiótico se enlaza con el ADN. El resultado de esta intercalación es el bloqueo de la capacidad del ADN para actuar como matriz en la síntesis de nuevo ADN y ARN. A baja concentración predomina la inhibición de la síntesis del ARN, mientras que en altas concentraciones se afectan tanto la síntesis del ADN como la de ARN.

La fase lenta (vida media de 36 horas) de la curva de eliminación depende de la liberación de los tejidos y de su excreción por bilis y orina. ⁽⁶⁾

La mielosupresión y en ocasiones la toxicidad gastrointestinal son los efectos tóxicos. Sobre esta última, suele manifestarse en forma de ulceraciones de la mucosa bucal y del conducto gastrointestinal con dolor y diarrea. ⁽⁶⁾

Mitramicina

La mitramicina es un antibiótico aislado del *Streptomyces plicatus* que posee actividad contra el carcinoma testicular y además, tiene un efecto hipocalcémico que puede resultar útil en el tratamiento de las hipercalcemias malignas. ⁽⁶⁾

La mitramicina es un inhibidor de la síntesis de ARN dirigida por ADN. La mitromicina se administra por vía intravenosa. Provoca gran número de efectos colaterales como náuseas, vómito y ocasionalmente diarrea y estomatitis. ⁽⁶⁾

ALCALOIDES DE LAS PLANTAS

Los alcaloides de la *vinca*, *vincristina* y *vinblastina*, derivados del arbusto ornamental *Vinca rosea*, son compuestos químicamente muy relacionados. Las células son más sensibles a los efectos tóxicos de estos compuestos durante la fase S del ciclo celular. ⁽⁶⁾

La vincristina y la vinblastina se administran por inyección IV rápida. La vincristina causa poca mielosupresión. La toxicidad principal de la vinblastina se da en la médula ósea. También es frecuente la alteración de las mucosas. ^(8,10)

Epipodofilotoxinas

Es un extracto de la mandrágora. Se han sintetizado dos derivados glucosídicos, el VP-16 y el VM-26, que tienen una gran importancia en el tratamiento de los linfomas, carcinomas de pulmón y cánceres testiculares. Detienen el ciclo celular en la fase G2, en lugar de hacerlo durante la mitosis. Más importante es su acción sobre el ADN, provocando rupturas de la cadena. ⁽⁸⁾

La leucopenia es el efecto tóxico dependiente de la dosis de ambos fármacos. ⁽⁸⁾

HEXAMETILMELAMINA

La *hexametilmelamina (HMM)* y la *pentametilmelamina (PMM)*, pertenecen a la única clase de sustancias antitumorales que no tienen un mecanismo de acción aclarado, pero poseen una importante actividad antitumoral frente al carcinoma de ovario, cáncer de mama, linfomas y carcinomas de pulmón. ⁽⁸⁾

Los efectos tóxicos son náuseas y vómitos. ^(5,8)

DACARBACINA

La dacarbacina (DTIC), es un agente alquilante, tiene un uso clínico limitado a la enfermedad de Hodgkin, melanoma maligno y sarcomas de tejidos blandos. Inhibe la síntesis de ADN y ARN por la formación de iones de carbono. Su biotransformación es en el hígado y excreción renal. ⁽⁵⁾

Los efectos tóxicos principales son náuseas y vómitos, se observa mielosupresión moderada. ⁽⁸⁾

PROCARBACINA

Es un agente alquilante inhibidor de la monoaminoxidasa. Su actividad es por medio de radicales libres. Se excreta en un 70% por vía renal después de su biotransformación en el hígado.^(5,8)

Su actividad antitumoral se observó en la enfermedad de Hodgkin, tumores cerebrales y neoplasias de pulmón.⁽⁸⁾

L-ASPARRAGINASA

La L-Asparraginasa es un aminoácido no esencial y fue sintetizado mediante la transaminación del ácido L-aspártico.⁽⁸⁾

RADIACION

La terapia por radiación se basa en el empleo de radiaciones ionizantes y su interacción con la materia viva. La radioterapia dentro de la terapéutica médica se inicia pocos años después del descubrimiento de los rayos X por Conrad Roentgen en 1895 y del radium por M. Curie en 1898, teniendo a partir de este entonces un crecimiento acelerado hasta nuestros días. Las radiaciones ionizantes son electromagnéticas y particularmente energía alta que causa el desalojo de electrones de los átomos del tejido y la producción de cargas eléctricamente cargadas de pares iónicos. Las radiaciones electromagnéticas pueden considerarse como ondas o bien como paquetes de energía (fotones).^(11,12,13)

Muchas han sido las enfermedades curadas o aliviadas mediante su empleo, en una época en la que la medicina no disponía de los fármacos actuales. El campo en que las radiaciones demostraron una alta efectividad fue el de las neoplasias malignas, es decir, el cáncer, existiendo limitaciones terapéuticas considerables debido a la insuficiencia técnica al no poder administrar dosis altas a tumores profundos. El desconocimiento del riesgo de la exposición a dosis crónicas de radiación considerables y la falta lógica de medidas de protección causaron numerosas muertes en los pioneros de la radiología y la radioterapia:⁽¹²⁾

Pierre Curie hacia 1900, reporta una asociación entre la radiodermatitis y lesiones profundas en la piel, después de la aplicación del radium a una pequeña área de su antebrazo. Durante la manipulación de productos activos M. Curie desarrollo eritema, vesículas y radiodermatitis de sus dedos, que variaba de acuerdo con la intensidad y cantidad del material manipulado.⁽¹⁴⁾

El desarrollo de máquinas productoras de haces de radiación de alta energía y poder de penetración (bombas de cobalto, betatrones y aceleradores lineales de partículas), ha significado un avance extraordinario en los resultados terapéuticos conseguidos, aunado esto a la adecuada protección de estructuras superficiales y vecinas; ya que antes de la aparición de estas máquinas, este tratamiento se caracterizaba por presentar numerosas insuficiencias que conducían a un limitado efecto terapéutico, en especial en tumores extensos y profundos, y una frecuencia excesiva de secuelas.⁽¹²⁾

Las indicaciones de la radioterapia en los diversos estadios de la terapia del cáncer se puede clasificar en:

-Tratamiento radical de enfermedades malignas: el objetivo de la radioterapia radical (radioterapia curativa), es reducir el número de células tumorales y mantenerlas en control local.

-Tratamiento paliativo de enfermedades malignas: su objetivo principal es disminuir los síntomas, entre ellos el dolor.

BASES FISICAS

Se ha establecido que la radiación es una manera por la cual la energía es emitida y transferida, refiriéndose con el término radiación a las distintas formas de emisión propagación y absorción de la energía. ⁽¹⁴⁾

Las radiaciones ionizantes son clasificadas de acuerdo a su naturaleza en dos grupos:

-Electromagnéticas: es un flujo de energía en forma de propagación alternante de campos eléctricos y magnéticos. Son de naturaleza inmaterial y sus efectos se explican según las teorías ondulatorias de Huygens y Maxwell y corpuscular de Newton; debido a que sus efectos biológicos son más explicables si se considera al haz de radiación como un flujo de partículas energéticas discontinuas, introduciéndose el término fotón. Un haz de fotones es, pues, un haz de radiación electromagnética capaz de transmitir energía a velocidades elevadísimas (velocidad de la luz, 300 000 Km./seg.) sin necesidad de un conductor. ⁽¹²⁾

-Corpusculares: se consideran partículas, habitualmente subatómicas como electrones, neutrones, deutrones. ^(12,14)

Algunas de ellas son emitidas de forma natural en el proceso de desintegración o deterioro de átomos radiactivos como las partículas alfa y beta. Los haces de partículas pueden acelerarse artificialmente. El acelerador lineal o circular (betatron) es una máquina

capaz de acelerar a altísimas velocidades los electrones generados en un filamento por efecto termoiónico. ^(12,14)

Los tipos de radiaciones ionizantes más comúnmente usados en terapia de radiación son rayos x, gamma y rayos beta. ⁽¹¹⁾

Los rayos X y rayos gama, también son llamados fotones, son radiaciones electromagnéticas. Tienen las mismas características físicas así como la misma efectividad terapéutica. Desde un punto de vista práctico, la única diferencia entre rayos X y rayos gamma es la fuente de su producción. ⁽¹¹⁾

Los rayos X son generados por máquinas de rayos X, que generan haces de radiación electromagnética al bombardear un blanco de metal de alto número atómico con electrones acelerados y los rayos gamma emitidos naturalmente de materiales radiactivos como ^{60}Co y ^{137}Cs durante procesos de deterioro. En la práctica, un 4meV acelerador lineal de máquinas de rayos x es equivalente a máquina Cobalto, una fuente de rayos gamma. ^(11,12)

Los rayos beta son fuentes de electrones, partículas de radiación. Ambos son emitidos naturalmente de materiales radiactivos durante su proceso de deterioro, tales como ^{32}P y ^{90}Sr o producidos por aceleradores lineales y betatrones. ⁽¹¹⁾

Los rayos de electrones tienen un rango específico de penetración en el tejido que es determinado por su nivel de energía, mientras que los rayos X y los rayos gamma son absorbidos exponencialmente en el tejido y, por lo tanto, teóricamente tiene una penetración ilimitada.

Los rayos de electrones tienen la ventaja de tratar lesiones superficiales con solo un mínimo de irradiación por debajo del tejido normal. ⁽¹¹⁾

EL HAZ DE RADIACIÓN.

Las radiaciones ionizantes no son perceptibles por los sentidos, lo que dificulta su detección. Para su manejo en medicina y en radioprotección deben conocerse con precisión su cantidad y calidad, las primeras tentativas de medirlas, basándose en los efectos químicos sobre placas fotográficas o en el efecto biológico sobre la piel (dosis-eritema).⁽¹¹⁾

Hasta 1928 durante el congreso internacional, se definió la primera unidad de medición de radiación, el roentgen (R) como unidad de exposición. Dado que la dosis que interesa es la que se absorbe, en 1953 se definió al rad (radiation absorbed dose). Decimos que un tejido ha recibido una dosis de 1 rad cuando ha absorbido 100 ergios de energía por gramo. Actualmente la unidad oficial es el Gray, nombrado así por el famoso radiobiólogo L.H. Gray, que equivale a 100 rads. Por lo tanto, una dosis de 600 rads es igual a 6Gy. Se usa un submúltiplo del Gy, el centigray, que numéricamente equivale a la dosis en rad.
(11,12,13,15)

$$1\text{GY} = 100\text{rad} = 100\text{cGy}$$

Los principales mecanismos de absorción de las radiaciones son de tres tipos y su prevalencia depende de la energía de la radiación. El primero se conoce como absorción fotoeléctrica. Los huesos absorberán una cantidad significativamente mayor de radiación que los tejidos blandos al usar fotones de baja energía.

El segundo tipo de absorción de las radiaciones es el efecto Compton. La probabilidad de absorción por efecto Compton no depende prácticamente del número atómico, sino de la densidad de electrones.

El tipo final de absorción es el proceso de producción de pares. La magnitud fundamental necesaria para describir la interacción de la radiación con la materia es el conjunto de energía absorbido por una unidad de masa.⁽¹³⁾

Recientes avances en radiobiología tienen conocimientos clínicos de los mecanismos involucrados en la respuesta de tumores y tejidos normales a la radiación ionizante. Ciertos cambios importantes en aproximaciones terapéuticas han ocurrido secundariamente a estos hallazgos.⁽¹¹⁾

Los clínicos ahora se han dado cuenta que la dosis tumoricida está también relacionada al tamaño del tumor. Un tumor microscópico puede ser controlado con 5000 rad, pero una masa de tumor grueso requeriría una dosis mucho más alta. La vascularidad del tumor es también un importante factor para control.

Las células del tumor pobremente oxigenadas requieren una dosis más alta que las células del tumor bien oxigenadas. De la patología de los tumores gruesos, los tumores exófiticos son generalmente más fáciles de controlar que los tumores infiltrativos y ulcerativos. ⁽¹¹⁾

El fraccionamiento del tratamiento fue introducido para mejorar la efectividad terapéutica. La dosis total de radiación es dividida en múltiples dosis o fracciones. El método convencional es de 6000 a 7000 rad, dividido en 200 rad por fracción, dado 5 veces por semana sobre un período de 6 a 7 semanas. ⁽¹¹⁾

La racionalidad del fraccionamiento es que después de cada fracción del tratamiento los daños del tumor serán más y la capacidad de reparación menor que un tejido normal.

Además, las células hipóxicas pueden convertirse menos hipóxicas y por lo tanto más radiosensitivas como la contracción del tumor. De este modo, después de un curso total de tratamiento, el tumor puede ser esterilizado y el tejido normal preservado.

Las investigaciones para determinar el valor de los componentes radioprotectores, radiosensitizadores, radiación de alta transferencia de energía lineal y la hipertermia han sido investigados en espera de mejores resultados en la radiación. ⁽¹¹⁾

DOSIMETRIA

La dosimetría clínica se ocupa de la medición y el conocimiento de la distribución de radiación en los tejidos. En las bajas energías (ortovoltaje, radioterapia convencional), la dosis máxima del haz se deposita en la piel y decrece rápidamente a medida que es más profunda.

En las altas energías (megavoltaje), el poder de penetración de la dosis es muy superior y presenta un efecto adicional muy ventajoso en la mayoría de los tratamientos: la protección cutánea (build-up o skin-sparing effect). La dosis máxima no se registra en la piel sino a cierta profundidad, que oscila entre 0.5cm. para los haces de ^{60}Co , 1.5cm. para 6 MeV

(mega electrovolts) y 4cm. para fotones de 25 MeV. Ello se debe a que el equilibrio electrónico no se alcanza en la piel sino a cierta profundidad y proporciona gran ventaja de evitar las reacciones cutáneas no deseadas, factor limitante de la dosis en el ortovoltaje. ⁽¹²⁾

VENTAJAS DEL MEGAVOLTAJE.

- Penetración suficiente de cualquier localización
- Protección cutánea
- Menor dispersión lateral del haz
- Menor penumbra geométrica del haz
- Mayor homogeneidad del haz
- Absorción similar en hueso y parte blandas

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RADIACIÓN

Los factores que influyen en los efectos de la radiación en organismos vivos son numerosos, los cuales pueden estar divididos arbitrariamente en tres categorías. ⁽¹⁴⁾

Factores individuales. Estos factores incluyen sexo, edad, especies, raza, predisposición, susceptibilidad y/o hipersensibilidad, estrés, etc.

Factores ambientales. Se incluyen dosis de la radiación (dosis, fuente e intensidad de radiación), tiempo (duración de la exposición, intervalos entre dosis), condiciones climáticas.

Factores fisiopatológicos. Se refiere al estado de salud del paciente, enfermedad concomitante o preexistente, alergias, desordenes metabólicos o endocrinos.

Factores relativos al tumor: ⁽¹²⁾

1. **Histología tumoral.** La histopatología del tumor es un factor de gran importancia que condiciona el resultado de la radioterapia, ya que la radiosensibilidad varía intensamente según el tipo histológico. Los sarcomas y melanomas se consideran histológicamente desfavorables, los adenocarcinomas y los epitelomas escamosos, de radiosensibilidad moderada o intermedia, y los linfomas, los seminomas y los

disgerminomas, de respuesta favorable. Los tumores menos diferenciados suelen responder más rápidamente a la radioterapia.

2. **Volumen tumoral.** En la actualidad se presta tanta o más atención que al tipo histológico. La dosis de radiación precisa para controlar grandes masas neoplásicas debe ser mucho más alta que para destruir pequeños agregados tumorales. Al aumentar la masa tumoral también decrece la radiosensibilidad debido a la existencia de una fracción superior de células hipóxicas, que son más radioresistentes que las células bien oxigenadas. ⁽¹²⁾

3. **Localización tumoral.** Dado que las energías radiantes disponibles actualmente como la radiación externa, son accesibles a todos los órganos, la profundidad del tumor desaparece como factor limitante, el punto básico a tener en cuenta lo constituyen los órganos críticos, los que tienen importancia vital y su radiosensibilidad es similar o superior a la del tumor (médula espinal, ojos, riñones), existen también órganos importantes que aunque no se encuentran en el blanco o cerca, tienen que ser atravesados por el haz.

4. **Extensión locorregional.** Esta será mucho más difícil de establecer en las masas tumorales infiltrantes, mal delimitadas, que en las neoplasias de crecimiento exofítico o expansivo. El grado de diseminación linfática o de metástasis en los ganglios de drenaje regionales condicionará la extensión del volumen blanco. Cuanto mayor sea la diseminación locorregional, más pobre será el resultado terapéutico obtenido.

La aparición de la TAC (Tomografía axial computarizada), la ecografía y la RMN (Resonancia magnética nuclear) proporcionan datos objetivos muy fiables. Si a ellos se les unen los de la exploración clínica e instrumental se alcanza un correcto diagnóstico de la extensión locorregional. Muchos de los tratamientos con pobres resultados no se debían a la ineficacia de la radioterapia sino a la mala definición del volumen blanco. ⁽¹³⁾

5. **Extensión a distancia.** Por el momento, salvo los casos en que se tratan grandes volúmenes con dosis bajas (irradiación hemicorporal y total), los cánceres con metástasis a distancia son incurables con radioterapia y no son candidatos a radioterapia radical.

Las técnicas modernas de diagnóstico por la imagen permiten descubrir diseminaciones metastásicas precoces, totalmente asintomáticas. Por desgracia no es posible disponer

aún de método alguno que diagnostique focos metastásicos microscópicos. Solo los marcadores tumorales (CEA, HGC) pueden ser útiles en algunos casos particulares. ⁽¹²⁾

TECNICAS DE RADIOTERAPIA.

Cuatro técnicas radioterápicas están disponibles para el tratamiento de cáncer bucal. ⁽¹¹⁾

1. Radiación externa
2. Radiación peribucal
3. Radiación intersticial
4. Radiación en la superficie

1. La irradiación externa es un método de irradiación en el cual la fuente de radiación esta afuera del cuerpo y se dirige hacia una zona determinada por una o varias puertas de entrada. Los rayos de la radiación pueden siempre atravesar la piel y algún tejido normal excepto con una lesión superficial. La dosis total se administra de forma fraccionada en varias sesiones a lo largo de un período de 3 a 7 semanas. El fraccionamiento clásico es de 200 cGy por sesión, 5 veces por semana. En tratamientos paliativos se procura reducir el número de fracciones y aumentar la dosis por sesión para mejorar la comodidad del paciente. ^(11,12)

2. La irradiación peribucal es un método de irradiación en el cual los rayos de radiación son guiados a través de un cono dentro de la cavidad bucal directamente a la superficie del tumor.

3. La irradiación intersticial o braquiterapia es un método de irradiación en el cual el material radioactivo es directamente implantado dentro del tejido. Este puede estar dividido en implante removible de material radioactivo rodeado de agujas o tubos que pueden ser removidos después de que la dosis deseada es dada.

Las fuentes pueden ser insertadas directamente en el tejido o dentro de un aplicador. Un implante permanente consiste de aditamentos conteniendo un radionuclido que son insertadas directamente en el tejido y es dejado indefinidamente.

Los radionuclidos comúnmente usados incluyen ^{125}I (60 días de vida media) y ^{222}Rn (3.8 días de vida media).

Las cavidades naturales del organismo para colocar fuentes de irradiación son el cuello uterino, endometrio o nasofaringe, piel, labio, mucosa bucal, ganglios linfáticos, lengua, piso de boca, etc.

La braquiterapia permite la administración de una dosis alta de radiación a un volumen reducido, siempre que el tumor sea accesible de forma directa o, en algunos casos quirúrgicos (vejiga, próstata).^(11,12,17,18)

4. Radiación en la superficie. Un aplicador llamado mold que contiene material radiactivo es aplicado en la superficie del cuerpo. El paciente usará el aplicador ciertas horas cada día hasta que la dosis deseada se complete.⁽¹¹⁾

Una vez que se ha decidido someter a un paciente a radioterapia, se deben llevar a cabo una serie de procedimientos previos.

Dentro de las consideraciones generales de los pacientes se encuentra, su estado general conservado, edad preferiblemente inferior a 70 años, ausencia de metástasis a distancia, ausencia de enfermedades asociadas graves.^(12,13)

Debe conocerse también, exactamente la localización del volumen diana, así como la dosis límite y los tejidos normales atravesados. Esta localización requiere llevar a cabo una exploración física, además de radiografías, ecografías, topografías axiales computarizadas u otros procedimientos diagnósticos. El médico debe conocer la evolución de la enfermedad y sus patrones de diseminación.⁽¹³⁾

Una vez aceptado el plan terapéutico, la técnica es simulada usando el simulador de radiaciones. Este sistema puede reproducir el tratamiento, pero produce irradiación superficial, que puede ser usada para la visión directa, utilizando un intensificador de imágenes para la impresión de radiografías que delinean exactamente la localización del haz.⁽¹³⁾

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA.

Es el tratamiento, habitualmente de radioterapia externa, que se administra antes de proceder a una cirugía radical con intención curativa, la cual persigue los siguientes fines: ⁽¹⁶⁾

1. Reducción del volumen tumoral.
2. Destrucción de las células en fase evolutiva (clonagénicas, proliferativas y oxigenadas).
3. Evitar la diseminación en el acto quirúrgico.
4. Convertir en operables tumores que no los son inicialmente.

Este tipo de radioterapia preoperatoria no pretende esterilizar el tumor ni curar la enfermedad, sino sólo posibilitar o facilitar una cirugía posterior. No obstante en alrededor del 40% de los casos pueden hallarse células tumorales viables en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica.

Los principales tumores en los que la radioterapia preoperatoria reviste interés en algunos de sus estadios son: localización de cavidad bucal, pulmón, esófago, vejiga, endometrio, cérvix y recto. ⁽¹²⁾

Para el cáncer bucal, la radioterapia preoperatoria recomendada: 5000 rad en 5 semanas, seguidas por la cirugía de 4 a 6 semanas después de la realización de la terapia de radiación. ⁽¹¹⁾

La metástasis cervical del cáncer de la cavidad bucal es tratada usualmente con cirugía. Sin embargo, para tumores grandes, múltiples nodos envueltos o invasión perinodal es indicada terapia combinada de cirugía y radiación. ⁽¹¹⁾

Las indicaciones para la terapia de radiación de cáncer de la cavidad bucal son: ⁽¹¹⁾

1. La etapa I y la etapa II de la enfermedad, donde el tratamiento es de intento curativo.
2. Tumores avanzados.
3. Tumores avanzados después de una resección quirúrgica.

La proporción de control para el cáncer de la cavidad bucal tiene rangos del 10 al 90% dependiendo de la extensión de la enfermedad, el tipo y la diferenciación del tumor histológicamente y otros factores.

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA.

Es el tratamiento de radioterapia que se administra después de una cirugía con intención radical. Dentro de sus finalidades encontramos: ⁽¹²⁾

1. Destrucción de restos neoplásicos subclínicos o inextirpables.
2. Disminución significativa del riesgo de recidiva local.
3. Aumento de la seguridad quirúrgica.

Para este tipo de radiación se requiere de una cirugía correcta en cánceres con gran extensión locorregional o con invasión ganglionar linfática, tumores con alta tendencia a la recidiva local, tumores operados en brote evolutivo, cirugía insuficiente, resecciones tumorales, lecho quirúrgico con bordes no sanos. No es indicada para pacientes con mal estado general, edad avanzada o enfermedades asociadas severas, ni las secuelas quirúrgicas (fibrosis, dehiscencia de suturas, piel isquémica a tensión) ya que se puede añadir el riesgo de secuelas posradiación.

Se utiliza con eficacia en tumores de mama (postmastectomía), útero, colon y recto, vejiga, pulmón, cavidad bucal, laringe, SNC, etc. ⁽¹²⁾

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

Este tipo de radioterapia ha sido explorada como un método para otorgar una dosis sencilla con electrones a un sitio profundo, durante la exploración quirúrgica. Este método ha mostrado resultados promisorios en carcinomas de páncreas, ventrículo y recto ⁽¹⁸⁾

Radioterapia paliativa. La radiación es probablemente el más importante tratamiento paliativo para pacientes que sufren los efectos de la enfermedad metastásica, recurrencia local, crecimiento del tumor primario o estadio de enfermedad incurable, coadyuvando con medicamentos analgésicos. ⁽¹⁵⁾

BASES BIOLÓGICAS

Los efectos biológicos más importantes de las radiaciones cuando las consideramos en el aspecto terapéutico son los concernientes a la integridad de la reproducción. De modo general cabe asumir que el DNA es la diana crítica de este efecto de la irradiación. Una célula afectada por la irradiación que pierde su integridad reproductora puede dividirse una vez o más antes de que toda su progenie se convierta en estéril, significa que una célula irradiada no parecerá dañada hasta que lleve a cabo por lo menos la primera división. ⁽¹³⁾

En el momento de la reproducción existen varias posibilidades de patología para esta célula: ⁽¹³⁾

1. Puede morir mientras intenta dividirse.
2. Puede producir formas no usuales debidas a intentos aberrantes de división.
3. Puede permanecer tal como está, incapaz de dividirse, pero fisiológicamente funcional durante un período prolongado de tiempo (estas células funcionales, pero estériles, no parecerán diferentes de las células fértiles).
4. Puede dividirse y producir una o más generaciones de células hijas antes de que alguna o toda la progenie se convierta en estéril (estas colonias en las cuales existe algún grado de progenie viable pueden volver a crecer).
5. La célula puede no sufrir o sufrir mínimas alteraciones en su proceso de división.

Los tejidos, cuya actividad funcional no requieren renovación celular (tejido muscular y el nervioso), son bastante "resistentes" a la irradiación. Hay, muchos tejidos del cuerpo que requieren una proliferación celular continua para su función. Estos tejidos cuyas células se renuevan incluyen la piel y sus anexos, la mucosa gastrointestinal, la médula ósea, los tejidos reproductores y muchas glándulas exocrinas. Hay tejidos de proliferación más lenta (pulmón), en los cuales los efectos de irradiación se ven significativamente más tarde. Los tejidos como el hígado y el hueso requieren poca o mínima proliferación durante su estado basal. En estos tejidos puede mantenerse la función normal a pesar de dosis elevadas de irradiación. Los pacientes que han recibido gran cantidad de irradiación en el hueso no tienen problemas, a menos que éste se fracture. ⁽¹³⁾

No es la estirpe distinta de las células la que determina en gran parte diferencias en la respuesta a la irradiación, sino los diferentes requerimientos proliferativos de los tejidos

irradiados. Cuando estos requerimientos son bajos, el órgano se considerará relativamente resistente a la irradiación. Cuando los requerimientos proliferativos son elevados, se considerará bastante "radiosensible". ⁽¹³⁾

RADIOSENSIBILIDAD DE TUMORES MALIGNOS ⁽¹⁵⁾

BUENA RESPUESTA

- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Seminoma, disgerminoma.
- Neuroblastoma.
- Tumor de células pequeñas.
- Retinoblastoma.

RESPUESTA MODERADA

- Cáncer de cabeza y cuello.
- Cáncer de mama.
- Cáncer de próstata.
- Endometrio y cérvix.
- Esófago.
- Pulmón.

RESPUESTA POBRE

- Melanoma.
- Glioblastoma.
- Cáncer renal.
- Cáncer de páncreas.
- Sarcoma.

EFFECTOS DE LA RADIACIÓN EN ORGANISMOS VIVOS

Los rayos X (Roentgen) y las radiaciones provenientes de materiales radioactivos, producen numerosos efectos físicos, químicos y biológicos, muchos de los cuales son importantes, utilizando este medio de diagnóstico. El mecanismo exacto de la acción de la radiación ionizante aún se desconoce. ⁽¹⁴⁾

En el hombre como en los animales, la reacción temprana de la irradiación es llamada síndrome de radiación aguda, así como sus consecuencias. ^(14,15)

Los cambios vasculares son los responsables de los efectos visibles como hiperhemia, congestión, eritema y hemorragias, signos familiares de la reacción aguda por radiación, otros signos que se presentan son, edema, elevación de la temperatura y debilidad, entre otros. ⁽¹⁵⁾

De acuerdo a los trabajos de Warren, las dosis de radiación y sus efectos en organismos vivos pueden ser sintetizados de la siguiente manera: ⁽¹⁵⁾

.0001	Gy	Efecto no detectable.
.01	Gy	Efecto no detectable.
1	Gy	Cambios detectables en linfocitos.
10	Gy	Ligera enfermedad aguda por radiación. Disminución en el recuento celular. Posible náusea o vómito.
100	Gy	Disminución en la formación de células sanguíneas y plaquetas. Daño a la mucosa gastrointestinal
1000	Gy	Desorientación, coma o muerte en las siguientes horas.
10,000	Gy	Muerte de algunos microorganismos.
100,000	Gy	Muerte de algunas bacterias.
		Muerte de todo organismo viviente. Desnaturalización de algunas proteínas.

TOLERANCIA ESTIMADA DE DOSIS POR ORGANO ⁽¹⁵⁾

ORGANO	TOXICIDAD	DOSIS (cGy)
Cerebro	Necrosis	5,000 - 6,000
Ojo	Catarata	1,000
	Conjuntivitis	5,000
	Daño en retina	4,500 - 5,000
Hipófisis	Hipofunción	
Médula espinal	Parálisis	5,000 (5 cm.)
Piel	Necrosis	6,000 (10 x 10 cm)
Glándula salival	Xerostomia	4,000 - 5,000
Tiroides	Hipotiroidismo	4,500
Pulmón	Neumonía	1,750 - 2,000
Corazón	Pericarditis	4,500
Esófago	Esofagitis	5,500 - 6,000
Hígado	Hepatitis	3,000
Estomago	Hemorragia / ulcera	5,000
Riñón	Nefritis	2,000 - 2,500
Recto	Ulcera / Hemorragia	6,000
Ovario	Esterilidad/ menopausia	6,000
Testículo	Esterilidad	200
Vejiga	Contracción	6,500

EFFECTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE LA RADIACION

Los efectos de la radiación en sistemas vivos han sido divididos en dos categorías: Molecular o directa y metabólica o indirecta.

Molecular o directa: Las partículas moleculares constituyen el blanco o área sensitiva de todas las células. Si uno o algunos pares de iones son formados dentro del "volumen sensitivo", la célula puede ser severamente dañada o muerta. Este término es conocido de diversas formas, "acción directa", "blanco", "choque cuántico", teniendo gran soporte en la experimentación en animales. ⁽¹⁴⁾

Metabólica o indirecta: Esta teoría asume que los cambios en una naturaleza más difusa dentro de la célula, realiza daños por medio de sustancias que alteran el metabolismo celular. ⁽¹⁴⁾

Las células sucumben o sobreviven de acuerdo a su habilidad individual de afrontar dichas sustancias dañinas; directa o indirectamente, los cambios químicos son producidos por la radiación ionizante, destrucción de importantes especies moleculares o por la influencia en el metabolismo de algunas sustancias. ⁽¹⁴⁾

La radiación puede actuar sobre moléculas del ADN, ya sea por rayos X o electrones, liberados por fotones, esto es relativamente raro ya que las cantidades de ADN dentro de la célula son pequeñas, sin embargo son dañinas para ambas cadenas, pudiendo llegar a ser letal. ⁽³⁶⁾ La totalidad de efectos de la radiación en las células son muy complejos, dichos efectos se pueden clasificar en 3 categorías: ⁽¹⁷⁾

- Físico: este efecto tiene una duración entre 10^{-16} a 10^{-12} segundos y se lleva a cabo la ionización de moléculas dentro de los tejidos irradiados.
- Químico: este efecto es el resultado de la hidrólisis del agua en aproximadamente 10^{-12} a 10^{-1} segundos.
- Biológico: el efecto biológico son las lesiones, en su mayor parte en el DNA, que puede ocurrir de segundos a horas, seguida por las manifestaciones clínicas que se presentan de meses a años.

El resultado final en la dosis de radiación depende de la interacción de diversos factores, como el ciclo celular, efecto del oxígeno, inducción de genes y proteínas, así como apoptosis; creándose así una gran gama de combinaciones. ⁽¹⁵⁾

ORGANO	SINTOMA	MANEJO
Sistémico	Letargo, fatiga.	Sintomático.
Piel	Eritema, descamación, resequedad, prurito.	Observación; esteroides tópicos para prurito, ropa fresca, cremas hidratantes.
Mucosa bucal/dientes	Mucositis	Consulta dental pretratamiento, enjuagues de bicarbonato, fluoruro tópico, xylocaina y analgésicos orales, observar para prevenir candidosis.
Esófago	Esofagitis	Analgésicos sistémicos, considerar diagnóstico de candidosis esofágica.
Pulmón	Neumonía o neumonitis	Observación y en algunos casos, prednisona en casos severos.
Hígado	Hepatitis	Manejo sintomático.
I. delgado	Diarrea, náusea, vómito	Antidiarreicos, antieméticos, dieta.
Vejiga	Disuria, incontinencia	Analgésicos, bloqueadores Alfa-1
Recto	Tenesmus	Sintomático
Hematopo-Yético	Citopenia	Transfusiones, citoquinas (eritropoyetina, estimulador de colonias de granulocitos)

TERAPIA MULTIMODAL

La cirugía, radioterapia y/o quimioterapia combinadas son modalidades que han tenido incremento particularmente en las etapas III y IV, enfermedades en las cuales las tasas de sobrevivencia están en el rango de 35 y 15% respectivamente. ⁽³⁾

Los resultados de un número de pruebas de radiación combinada con quimioterapia fueron revisados por Goldsmith (1965), Borgel y Davis (1978). Los investigadores encontraron solo unos estudios que habían sido limitados a metotrexate, hidroxiurea, bleomicina y 5-fluorouracil. Cuando los agentes individuales y los agentes múltiples fueron usados en combinación con terapia de radiación, los resultados fueron decepcionantes. Las excepciones fueron las pruebas hechas por Lustig (1976) usando metotrexate y las pruebas de Ansfield (1970) y Gollin (1972) usando 5-fluorouracil en combinación con terapia de radiación. Ambas combinaciones mostraron algunos beneficios. ⁽³⁾

REACCION DEL TEJIDO BUCAL A LA TERAPIA DE RADIACION Y QUIMIOTERAPIA.

Las complicaciones agudas y crónicas de los tejidos bucales y cambios en los procesos fisiológicos acompañan frecuentemente a la terapia del cáncer.

Algunas de las complicaciones bucales relacionadas con la terapia pueden ser controladas antes de esta, como eliminación de focos de patosis agudos y potenciales, junto con la participación del paciente en el cuidado bucal y la revisión por dentistas y oncólogos en estos pacientes con cáncer, que requieren cuidado bucal específico.

Las complicaciones de la mucosa podrían tener un efecto sobre el control del tumor, con lo que se podría interrumpir el tratamiento oncológico.

Cuando la integridad de la superficie de la mucosa se interrumpe por descamación focal o difusa, se potencializan las infecciones primarias o secundarias en pacientes inmunocomprometidos local o sistémicamente.

Los mayores efectos bucales agudos de la radiación de cabeza y cuello son mucositis, acumulación de moco, candidosis y disfagia. Los problemas postradiación son disfunción de las glándulas salivales, caries por radiación, deterioro periodontal, reducción de la apertura maxilomandibular, baja en la resistencia de los tejidos parodontales y cambios intrínsecos del hueso.^(19,20,21)

Las complicaciones bucales asociadas a las dosis terapéuticas de quimioterapia frecuentemente con mielosupresión van de la mano con mucositis y enfermedad periodontal (hemorragias) e infecciones del tejido blando.

La radiación de alto voltaje aunque produce menos lesiones cutáneas penetra más profundamente, pudiendo dañar las estructuras óseas. Las dosis medias totales utilizadas en los tumores suelen oscilar entre los 50 y los 70 Gy, fraccionándose para que los efectos secundarios sean menores que en una gran dosis única, y facilitando la oxigenación de las células tumorales lo que aumenta su radiosensibilidad.⁽²²⁾

La boca es el sitio más común y uno de los más visibles para las complicaciones relacionadas con la terapia del cáncer. La terapia de radiación y la quimioterapia sistémica pueden causar significantes problemas bucales.

Dependiendo del campo y ciclo de radiación, del esquema y dosis de quimioterapia y la edad del paciente, se presentan las siguientes manifestaciones:

HEMORRAGIA

La hemorragia intraoral es típicamente secundaria a la trombocitopenia, el cual se desarrolla de la supresión de la médula ósea. El daño intestinal o hepático, sin embargo, podría causar reducción de vitamina K dependiente de coagular factores con resultado en el aumento del tiempo de la coagulación.⁽²³⁾

Inversamente, el daño al tejido relacionado a la terapia podría causar liberación de tromboplastina en niveles capaz de producir potencialmente devastación diseminada de la coagulación intravascular (DIC). Las petequias bucales y equimosis secundaria a un trauma menor son las presentaciones más comunes.⁽²³⁾

Las lesiones hemorrágicas son grandemente asociadas con una baja en el conteo de plaquetas.⁽²⁴⁾



Fig. 2 Agrandamiento y sangrado gingival



Fig. 3 Petequias en mucosa bucal

Algunos sitios de la mucosa podrían afectarse, pero la mucosa labial, lengua y encía son las más frecuentemente involucradas.⁽²³⁾

MUCOSITIS

La mucositis es un proceso reactivo de carácter inflamatorio. Ocurre cuando el tratamiento del cáncer impide la mitosis de la mucosa, así la renovación de las células epiteliales basales se reduce, lo cual causa atrofia de la mucosa y posiblemente ulceración. (25,26)



Fig. 4 Mucositis en fase inicial

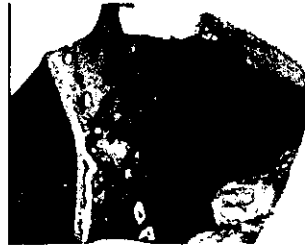


Fig. 5 Mucositis y úlceras bucales

La mucositis bucal generalmente empieza como un eritema en el paladar blando, la mucosa bucal, en la superficie ventral de la lengua y en el piso de boca. El eritema puede aparecer en los bordes laterales de la lengua y a lo largo de la línea alba de la mucosa bucal en la línea de oclusión de los dientes. Si los dientes naturales están presentes los bordes de la lengua se volverán dentados. (27)

La mucositis bucal relacionada a radiación o quimioterapia son similares en sus presentaciones clínicas.

Las manifestaciones de la quimioterapia se desarrollan después de algunos días del tratamiento, y la mucositis por radiación podría empezar a presentarse durante la segunda semana de terapia.

La quimioterapia y la radiación que causan mucositis lentamente se disipan de dos a tres semanas después de terminar el tratamiento. (23)

La manifestación más temprana es descubierta como una decoloración blanca por la carencia de una superficie descamativa de queratina. Esto es rápidamente seguido por la pérdida de una capa con reemplazamiento por una mucosa atrofica, la cual es edematosa, eritematosa y friable.



Fig. 6 Subsecuentemente, las áreas de ulceración se desarrollan con formación de membranas superficiales, fibrinopurulentas y amarillentas. ⁽²³⁾

La mucosa bucal actúa como una barrera anatómica, pero la mucositis acelera la entrada de flora microbiológica natural. ⁽²⁸⁾

La salud de la mucosa bucal tiene un número de habitantes distintos, esta es colonizada por microorganismos que son capaces de establecerse en comunidad homeostática. Estas comunidades homeostáticas microbiales son protectoras para el huésped para prevenir o interferir con la colonización de agentes patógenos exógenos, este potente mecanismo de defensa es llamado "resistencia a la colonización".

En pacientes sanos la flora bucal esta compuesta de una mezcla de *Estreptococos viridans* facultativos, las especies anaerobicas tales como *Prevotella*, *Porfiromonas* y *Fusobacterias* junto con levaduras y *Treponemas*.

El uso de la radiación causa cambios radicales en esta flora que permite el predominio de *Enterobacterias* Gram-negativas y *Seudomonas*.

Los bacilos Gram-negativos colonizan oportunamente sólo donde hay enfermedad subyacente. La presencia de bacilos gram-negativos en la boca representan un transporte anormal y contribuyen a la morbilidad y mortalidad de la mucosa. Los bacilos pueden también migrar al tracto gastrointestinal o a la tráquea y pulmones y causar consecuencias amenazadoras para la vida. ^(29,30)

En los pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos, los casos de mucositis leve han sido reportados en 21% de los pacientes. En contraste, el 90% de los trasplantes de la médula ósea presentan mucositis ulcerativa porque los regímenes de quimioterapia son más agresivos. La mucosa no queratinizada es el sitio predominante para la mucositis, probablemente como un resultado de completo cambio, comparado con la mucosa queratinizada y pérdida de la capa cornificada. ⁽²⁴⁾

Se proponen hipótesis acerca del mecanismo de cómo se desarrolla y resuelve la mucositis que se basa en cuatro fases:

Una fase inicial inflamatoria-vascular, una fase epitelial, una fase ulcerativa-bacteriológica y una fase curativa. ⁽³¹⁾

Se ha mostrado que agentes como el etoposide, el melfalán, el metotrexato, citarabine y el fluorouracil son predictores independientes del desarrollo de la mucositis. Aparece como el mayor efecto tóxico de etoposide en pacientes pediátricos y receptores adultos de médula ósea. La mucositis esta directamente relacionada a neutropenia severa. ^(24,26,27)

El dolor, ardor y malestar son importantes y podrían empeorar al comer y por procedimientos de higiene oral. A veces es necesario usar analgésicos narcóticos parenterales. Por esto la dieta debe ser semiblanda. En ocasiones la severidad de la mucositis necesita la interrupción del tratamiento y en algunos pacientes amenaza la vida por septicemia. Como el paciente es incapaz de ingerir alimentos y aún líquidos por la boca, debe colocarse un tubo nasogástrico de alimentación hasta que la reacción aguda subsista. ^(24,26,32)

Asimismo, se tienen que suprimir totalmente irritantes como el tabaco y el alcohol. Numerosos colutorios tienen un excipiente alcohólico y su uso podría tener un efecto lesivo sobreañadido en la mucosa bucal. A veces se hace necesario el uso de soluciones anestésicas (lidocaína 2%) en colutorio, para evitar las molestias. ^(22,23)

ULCERAS BUCALES

La lesión intrabucal que también se presenta con mayor frecuencia es la úlcera. Cuando se requieren grandes dosis de radiación de 60 a 70Gy en cánceres de cabeza y cuello, siempre se encuentran úlceras bucales en el trayecto del rayo. En los trastornos que requieren dosis bajas, de 40 a 50 Gy, como es el caso del linfoma, es probable que se encuentren úlceras, pero son menos graves y de menor duración. Las lesiones producidas por radiación persisten durante todo el tratamiento y varias semanas después de suspenderlo, al cabo de las cuales curan de manera espontánea sin dejar cicatrices. ⁽³⁴⁾

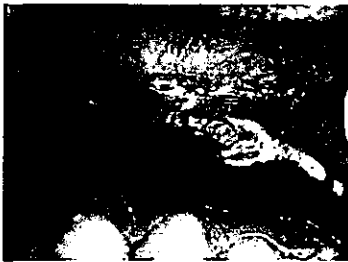


Fig.7 Ulcera asociada a Quimioterapia



Fig.8 Ulcera asociada a Radioterapia

Las lesiones ulcerativas producidas por los medicamentos estomatotóxicos o radiación, son dolorosas, limitan la entrada de microorganismos pero muchas veces actúan también como puerta de entrada para la microflora biológica bucal. ⁽²⁶⁾

Las úlceras reactivas agudas de la mucosa bucal, se observan como lesiones cubiertas por exudado blanco amarillo y rodeadas por un halo eritematoso, la intensidad del dolor varía y hay sensibilidad al contacto o a la presión. ⁽³⁴⁾



Fig.9 Úlceras en borde lateral de la lengua

XEROSTOMIA

Durante la terapia de radiación del cáncer bucal, la mayoría de las glándulas salivales pueden ser inevitablemente irradiadas. Por lo tanto la xerostomia aparece como consecuencia de la inflamación y degeneración de las células acinares y ductuales, cuando las glándulas salivares mayores, especialmente las parótidas, están dentro del campo irradiado. ^(32,33,35)

Los acinos serosos parecen más sensitivos que los mucinosos, por lo que la secreción glandular se altera profundamente y la saliva se ve disminuida, espesa, pegajosa y molesta para el paciente. ⁽¹⁷⁾



Fig. 10 Resequedad labial característica de xerostomia



Fig. 11 Lengua brillante y atrofia de papilas

No sólo disminuye el volumen de saliva, también aparecen alteraciones cualitativas en la viscosidad, pH, concentración de inmunoglobulina y electrolitos, que causan aumento en la microflora bucal. ^(34,36)

Al estar la saliva espesa y ácida, interfiere con las funciones bucales básicas como la formación del bolo durante las comidas o la masticación y la deglución. El paciente pierde el apetito, lo cual inicia un ciclo vicioso de deficiencia nutricional. ⁽²³⁾

La disminución del flujo salival también dificulta la sujeción de prótesis completas mucosoportadas.

Esta condición puede no ser permanente. Algunos pacientes mejoran después de haber tenido sequedad en la boca por meses o años. ^(23,32)

Las glándulas salivales son muy sensibles a la radiación y la xerostomia es la complicación más común. La disminución del flujo de saliva puede verse durante el examen clínico. Los cambios negativos en la calidad de saliva que se generan son más sutiles. La saliva normal tiene un pH de 6.5 a 7. La saliva de los pacientes irradiados

frecuentemente tiene un pH que va de 5. a 5.5; en algunos casos puede ser menor de 4. Algunos pacientes son incapaces de producir pobremente 1ml de saliva en 10 minutos. ^(32,37)

Cuando una porción de las glándulas salivales se incluye en los campos de radiación, las glándulas sufren hiperplasia compensatoria en un intento por mantener su función. Cuando toda la glándula salival es involucrada, la pérdida de saliva es progresiva, persistente e irreversible. Los cambios empiezan dentro de la semana de iniciación de la terapia de radiación, con una disminución dramática en el flujo salival durante las primeras 6 semanas del tratamiento. Existe un decremento en un tiempo de 3 años. ⁽²³⁾

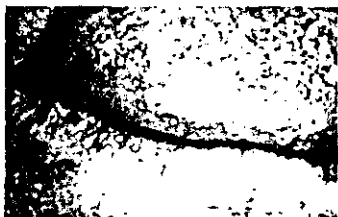


Fig. 12 Xerostomia por radiación



Fig. 13 Caries relacionada a xerostomia

En suma a la molestia de la boca a falta de lubricación natural, la disminución del flujo de saliva conduce a un significativo decremento de acción bactericida, lo que favorece las infecciones y las propiedades de autolimpieza de la saliva también disminuyen. Un enorme incremento del índice de caries (caries relacionada a xerostomia) ocurre en los pacientes con historia de caries. ⁽²²⁾

El diagnóstico de la xerostomia debe hacerse mediante una sialometría cuantitativa que evalúa la disminución del flujo salival tanto de saliva total basal como estimulada. El tratamiento consiste en la estimulación del reflejo salival, mecánica o farmacológica. Frecuentemente un sorbo de agua y enjuagues de agua son esenciales para un control parcial de la xerostomia. La goma de mascar con xilitol y el dulce ácido podrían ayudar.

También se puede recurrir a fármacos como la pilocarpina en comprimidos de 5 mg. administrados dos o tres veces al día o bien en gotas puestas en el piso de boca a una concentración del 2%. Asimismo, los sustitutos salivales o salivas artificiales constituyen un recurso eficaz en los periodos de hiposialia grave. ^(7,22,38)

PERDIDA DEL GUSTO

En pacientes que reciben radiación significativa en la cavidad bucal, existe disminución sustancial de los 4 sabores básicos del sentido del gusto (hipogeusia) después del desarrollo con varias semanas de terapia.

Aunque la percepción de los sabores regresa en 4 meses en muchos pacientes, algunos pacientes permanecen con hipogeusia por un tiempo, otros podrían tener persistente disgeusia (alteración del sentido del gusto). ⁽²³⁾

La disgeusia se origina como resultado de la radiación sobre las células gustativas más externas o en las fibras nerviosas. La aparición de xerostomia puede coadyuvar en esta manifestación. Se suele percibir precozmente, durante las primeras semanas del tratamiento y persiste hasta dos a cuatro meses después de su finalización. Se le ser completamente reversible aunque la recuperación esta en relación con la dosis de radiación administrada. La sintomatología mejora con la administración de comprimidos de sulfato de cinc durante las comidas, 220mg dos veces diariamente. ^(7,22)

El mejoramiento de la percepción del gusto en algunos pacientes, tiende ocasionalmente a mejorar la producción de saliva. ⁽⁷⁾

CANDIDOSIS

El tratamiento antineoplásico induce a variaciones del ambiente que llevan a un cambio en el balance microbiológico de la boca. La infección más común de la orofaringe en los pacientes que reciben terapia es la candidosis. El número relativo de *Cándida albicans* frecuentemente aumenta. Los síntomas y signos de la candidosis son una sensación de quemadura y la acumulación de placas blancas-gris con una zona periférica de eritema. (32,39)



Fig. 14 Candidosis en fondo de saco



Fig. 15 Candidosis con úlceras

En algunos pacientes, la combinación de colonias con crecimiento rápido, asociadas con la adherencia de *Candida* a las células epiteliales y los factores ambientales, lleva a candidosis bucal con signos clínicos de infección y síntomas asociados. (40)

Clínicamente la candidosis se presenta al comienzo como una lesión eritematosa, por lo que podría confundirse con mucositis por radiación, seguida por estomatitis angular y finalmente la variedad pseudomembranosa. La encía y el paladar son los sitios más comunes donde se observa la candidosis. Muchas de estas lesiones son detectadas en la tercera semana, con una duración media de dos semanas. (24,41)

La presencia de candidosis se presenta en pacientes con bajos niveles de albúmina. (24)

Como una consecuencia de la exposición de las glándulas salivales a la radiación, los pacientes usualmente desarrollan poca secreción salival, que se encuentra relacionada con un número alto de colonias de *Candida albicans* y de candidosis bucal. (42)

El alcohol, el cigarro y las dentaduras representan factores de riesgo en la colonización por *Candida* durante la terapia. (39)

Ante la aparición de candidosis bucal se aconseja el uso de fluconazol, nistatina y miconazol en gel y la clorhexidina se usa como antiséptico bucal junto con los antimicóticos, manteniendo esta terapéutica al menos un mes. ⁽²²⁾

ESTOMATITIS ANGULAR

La estomatitis angular son lesiones eritematosas, dolorosas, que forman fisuras e irritaciones en la comisura de la boca, estas cicatrizan temporalmente, pero tan pronto el paciente abre su boca ampliamente estas fisuras vuelven a desarrollarse. ^(32,43)

Se pueden apreciar comúnmente en personas mayores de 50 años portadores de dentaduras totales.

Su etiología es asociada con la infección de *Candida albicans* y *Estafilococo aureus*, esta puede aumentar por el continuo flujo salival. ⁽³²⁾



Fig. 16. Estomatitis angular inicial



Fig. 17. Estomatitis angular ulcerada

Inicialmente aparecen como placas rojas que posteriormente se ulceran formando fisuras que se extienden algunos centímetros por la comisura.

Es un proceso crónico, generalmente bilateral y asociado a estomatitis y glositis.

Las condiciones predisponentes son la anemia, higiene bucal deficiente, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, disminución de la dimensión vertical, flacidez de tejidos peribucales y deficiencias nutricionales por vitamina B12.

Dentro de su tratamiento está el uso tópico de antimicóticos, antibióticos y suplementos vitamínicos. ⁽⁴³⁾

DERMATITIS

La dermatitis aguda de la piel en el campo de radiación es común y varía de acuerdo a la intensidad de la terapia. Los pacientes con dermatitis por radiación ligera experimentan eritema, edema, ardor y prurito. Esta condición se resuelve en 2 a 3 semanas resultado de la terapia y reemplazado por hiperpigmentación y variable pérdida de pelo.

La radiación moderada causa eritema y edema en combinación con erosiones y ulceraciones. En 3 meses, estas alteraciones se disipan y la pérdida de pelo, la hiperpigmentación y las cicatrices podrían seguir.

La necrosis y las ulceraciones profundas pueden ocurrir en reacciones agudas severas.

La dermatitis por radiación podría también hacerse crónica y podría ser caracterizada por presentar una piel seca, lisa, brillante, atrofica, necrótica, telangectacica, o áreas ulceradas.

(23,44)

CARIES

Una de las consecuencias de la xerostomia son la caries de rápida evolución, que aparece tardíamente, unos tres meses después de la exposición. Estas lesiones van a afectar de una a dos superficies dentales por mes, y siguen una distribución característica de afectación de bordes incisales, cúspides y región cervical de los dientes, resultando especialmente agresivas en dientes con cemento expuesto. ⁽²²⁾



Fig. 18 Caries asociada a radiación



Fig. 19 Caries en cara vestibular

Las lesiones de caries asociadas con la terapia de radiación comienzan como manchas, desmineralizaciones blancas en las superficies bucal y lingual. Si se dejan sin tratar, eventualmente rodean todo el diente. La porción coronal generalmente se fractura en el margen gingival. La dentina expuesta en la superficie oclusal e incisal se reblandece y gradualmente es atacada. Algunos investigadores han publicado la formación anormal de

osteodentina por odontoblastos luego de la radiación; otros han encontrado una disminución en la vascularidad y atrofia de los tejidos pulpaes. ⁽³²⁾

Estas lesiones son el resultado de una alteración cuantitativa y cualitativa de la saliva, con una disminución del efecto amortiguador, la ausencia de lubricación, la presencia de fluidos bucales de bajo pH, que favorecen el desarrollo de una flora bacteriana acidógena cariogénica en la placa acumulada (Streptococo mutans, Lactobacilos y Actinomicos). También es frecuente un cambio hacia una dieta no detergente y rica en hidratos de carbono de consistencia blanda y en muchas ocasiones muy azucarada para paliar la disgeusia. Todo ello suele coexistir con una higiene bucal pobre. Se pueden utilizar cepillos dentales suaves o esponjas blandas y a veces es necesario utilizar enjuagues previos al cepillado con un anestésico tópico diluido. ⁽²²⁾

La prevención o la minimización de la caries por radiación, debe ser una higiene bucal máxima, incluyendo un cuidado imaculado en casa y visitas frecuentes al Dentista para examinación y profilaxis.

Los enjuagues bucales no deben hacerse con exceso, los enjuagues con Peróxido de Hidrógeno (3% de H₂O₂ y partes iguales de agua), son de gran ayuda en la eliminación de placa bacteriana. Las aplicaciones diarias de fluoruro tópico, como solución para enjuagues o gel son extremadamente efectivos. ⁽⁷⁾

TRISMUS

Es una secuela tardía de radioterapia que aparece entre tres y seis meses después de finalizada ésta. Se caracteriza por una limitación de la apertura bucal que en ocasiones es muy severa impidiendo la higiene bucal y dificultando la ingesta de alimentos. Su etiopatogenia puede ser múltiple, aunque lo más frecuente es que responda a fibrosis de los músculos masticatorios, esclerosis de la articulación temporomandibular, o a la aparición de osteorradionecrosis en la zona próxima al ángulo mandibular y en ocasiones se presenta de forma refleja por la existencia de una fractura mandibular a este nivel. ⁽³²⁾

El tratamiento a esta complicación se basa en la mecanoterapia de estos elementos, movilizándolos activamente mediante desplazamientos verticales y anteroposteriores durante varias sesiones al día, junto con la prescripción de relajantes musculares. ⁽²²⁾

OSTEORRADIONECROSIS

Se define como la aparición, de una zona previamente irradiada, de hueso denudado por más de tres meses y en ausencia de recidiva tumoral. La radiación reduce el número de células óseas y causa una fibrosis progresiva y un desequilibrio en la relación osteolisis-osteoblastos. ⁽³²⁾

Se desarrolla preferentemente en los enfermos que reciben dosis totales de radiaciones superiores a los 70 Gy. La osteorradionecrosis aparece predominantemente en la mandíbula, en la rama y en la zona de premolares y molares. Son lesiones de aparición tardía, desde los 6 meses hasta los 2 años, o muy tardías de 13 a 16 años. El hueso alterado es hipoxico, hipovascular e hipocelular, resultado de una reducción de la vascularidad del periodonto, periostio y hueso.

La osteorradionecrosis es el resultado del hueso no recuperado, muerte ósea, la infección no se presenta necesariamente. ⁽²²⁾

Las áreas afectadas de hueso se manifiestan radiológicamente como áreas mal definidas de radiolucidas que podrían desarrollar zonas de relativa radiopacidad como la separación por muerte ósea de las áreas vitales. El diagnóstico de estas lesiones será clínico y radiológico.

El dolor intratable, la perforación cortical, la formación de fistulas, la superficie ulcerada y la fractura patológica pueden estar presentes.

La dosis de radiación es el factor principal asociado con la necrosis ósea, aunque el volumen del hueso irradiado y la proximidad de la dosis, proyecta un efecto.

El riesgo de necrosis ósea se incrementa en presencia de: ⁽²³⁾

Dientes

Trauma del hueso

Enfermedad periodontal

Quimioterapia recurrente

Efectos de la radiación ionizante en mandíbula: ^(7,34)

- Avascularidad medular
- Degeneración grasa
- Reducción de osteocitos, osteoblastos y osteoclastos
- Microfracturas
- Perdida de viabilidad del hueso

Los efectos deletéreos sobre osteocitos, osteoblastos y células endoteliales, disminuye la capacidad de recuperación del hueso a los traumatismos (extracciones dentales), enfermedad periodontal avanzada o inflamación periapical relacionada con dientes sin vitalidad. ⁽³⁴⁾

Las extracciones posradiación deben ser evitadas ya que son conocidas como un factor de riesgo para la osteoradionecrosis. ⁽²³⁾

En el pasado, las extracciones se aplazaban por 6 meses después de completar la terapia para la revascularización que podría disminuir las complicaciones. Sin embargo, actualmente la vascularidad del hueso disminuye con el tiempo y retarda el beneficio.

Antes de la terapia, los dientes deben de ser extraídos o restaurados, y el foco bucal de infección será eliminado; la higiene bucal excelente debe iniciarse y mantenerse.

El tiempo de curación, mínimo 3 semanas entre los procedimientos dentales extensivos y la iniciación de la radioterapia disminuye significativamente el riesgo de necrosis ósea.

La extracción de los dientes o algún trauma del hueso está contraindicado durante la terapia de radiación.

Cuando la osteoradionecrosis ocurre, se formará una ulceración en la mucosa bucal. En algunos casos, por el dolor severo, se podrá requerir una cirugía. ⁽²³⁾

La asociación de la oxigenoterapia hiperbárica con una limpieza y desbridamiento de las lesiones incipientes parece tener buena respuesta en el tratamiento de la Osteoradionecrosis. La administración de oxígeno a 2.4 atmósferas en una cámara de descompresión en sesiones de 90 minutos estimula la angiogénesis y neovascularización del hueso, optimizando los niveles celulares de oxigenación.

Recientemente en el año de 1997, en un estudio longitudinal en Canadá en uno de los centros con mayor experiencia mundial en osteorradionecrosis, indican que la ORN puede ocurrir en cualquier momento tras la irradiación, incluso este riesgo está presente hasta 231 meses después de dicho tratamiento, y probablemente es indefinido.⁽²²⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las terapéuticas de radiación y quimioterapia utilizadas en el cáncer, no importando su localización, causan cambios en la estructura de los tejidos de la boca, y por lo tanto afectan su fisiología. Estos cambios se pueden manifestar de forma aguda o crónica, dependiendo de la edad, de la dosis y campo de radiación y de los ciclos quimioterápicos.

El desconocimiento de estos cambios ocasionados por la terapéutica mencionada, si no se controlan pueden llevar a serias consecuencias locales y sistémicas. El cuidado adecuado de la boca durante y después de la terapia contribuye para que el paciente continúe con su tratamiento, ya sea quimioterapia o radioterapia.

JUSTIFICACION.

El conocer las manifestaciones bucales causadas por los tratamientos de radioterapia y quimioterapia, como: hemorragias, úlceras, mucositis, xerostomia, candidosis, estomatitis angular, hipogeusia, disgeusia, dermatitis, trismus, caries, osteoradionecrosis, dará un diagnóstico temprano de los efectos secundarios, y con una buena prevención o tratamiento las manifestaciones serán regresivas y el paciente presentará una mejor calidad de vida, ya que cuando se aumenta el tiempo de estar recibiendo los agentes quimioterápicos o las dosis de radiación las manifestaciones se complican y pueden llegar a ser irreversibles.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Los pacientes con tratamientos de radioterapia y quimioterapia presentan manifestaciones bucales clínicas como: hemorragias, úlceras, mucositis, candidosis, xerostomia, estomatitis angular, disgeusia, hipogeusia, trismus, caries, osteoradionecrosis. Estas pueden aparecer en diferentes grados de severidad y en combinaciones unas con otras.

HIPOTESIS ALTERNA.

Existe una relación directa entre la dosis de quimioterapia y radioterapia y la intensidad de las manifestaciones bucales.

HIPOTESIS NULA.

Los pacientes con tratamientos de radioterapia y quimioterapia no presentan manifestaciones bucales clínicas como: hemorragias, úlceras, mucositis, candidosis, xerostomia, estomatitis angular, disgeusia, hipogeusia, trismus, caries, osterorradiación necrosis.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar las diferentes manifestaciones bucales en los pacientes que están recibiendo tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Diagnosticar las manifestaciones bucales producidas por la terapia de radiación y quimioterapia y sus diferentes grados de severidad.
- Determinar si existe relación entre las dosis de quimioterapia y radioterapia en la intensidad de las manifestaciones bucales.

DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.**A) CARACTERISTICAS GENERALES.**

Los pacientes que reciben tratamiento con radioterapia y quimioterapia, en el Instituto Nacional de Cancerología.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Que el paciente este recibiendo tratamiento de radioterapia o quimioterapia, en un tiempo considerable (dos semanas) o dependiendo de la dosis terapéutica, para que se manifieste una patología bucal, no importando ni el tipo, ni la localización de la neoplasia.
- Pacientes de cualquier raza
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes de cualquier origen o nacionalidad
- Paciente ambulatorios
- Pacientes que se les pueda realizar una exploración bucal completa
- Pacientes que estén de acuerdo para ser revisados durante la investigación

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes que empiecen su tratamiento y por lo cual no tengan aún manifestaciones bucales.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes a los que no se les pueda realizar una exploración bucal completa

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- Pacientes que durante el tratamiento fallezcan
- Pacientes que cambien de Hospital

B) UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Esta investigación se llevó a cabo en un periodo comprendido entre el mes de Octubre de 1998 a Febrero de 1999. Realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL.

- Guantes
- Cubrebocas
- Abatelenguas
- Espejos bucales
- Gasas
- Retractores de carrillos
- Lampara de bolsillo
- Cámara fotográfica

METODOLOGIA.

A los pacientes que estaban recibiendo tratamiento de radioterapia o quimioterapia se les realizó una historia clínica (Anexo 1).

A cada paciente se le hizo una observación de cada una de las estructuras bucales para detectar las manifestaciones bucales ocasionadas por tratamiento de radioterapia y quimioterapia utilizando: guantes, cubrebocas, abatelenguas, espejos bucales, gasas y lampara de bolsillo. El procedimiento de observación es con base en el esquema secuencial publicado por la OMS para estudios epidemiológicos de tejidos blandos de la cavidad bucal, el cual esta basado en la clasificación propuesta por Roed Pettersen y Renstrup : ⁽⁴⁵⁾

LABIOS.

Examinados con la boca cerrada y abierta con énfasis en su color y textura.

BERMELLON.

Tanto superior e inferior (área entre la mucosa labial y la piel)

COMISURAS LABIALES.

Superior e inferior (área rectangular que se extiende del borde del bermellón a 1 cm aproximadamente de la parte profunda del surco bucal y lateralmente a una línea vertical imaginaria del ángulo de la boca)

SURCO BUCAL.

Superior e inferior (zona comprendida entre la línea mucogingival y la parte profunda del surco, aproximadamente a 1 cm de la mucosa del labio)

MUCOSA BUCAL.

Superior e inferior (mucosa localizada entre el surco bucal superior e inferior y por delante se extiende hasta una línea vertical imaginaria en el ángulo de la boca).

ENCIA Y PROCESO ALVEOLAR POSTERIOR.

Superior e inferior (área posterior rectangular que se extiende de la superficie distal de los caninos al pilar anterior de las amígdalas y del margen libre de la encía a la parte posterior del proceso alveolar edéntulo y a la zona mucogingival inferior).

ENCIA Y PROCESO ALVEOLAR ANTERIOR.

Superior e inferior (área rectangular que se extiende de distal de caninos al margen libre de la encía).

FRENILLO LABIAL.

Superior e inferior (banda continua del tejido blando localizada en la línea media que une la mucosa labial con la mucosa alveolar).

PALADAR DURO.

Área triangular comprendida entre el proceso alveolar y la línea de demarcación del paladar duro y blando, que en la zona anterior presenta las rugas palatinas.

PALADAR BLANDO.

Área rectangular posterior al paladar duro delimitado por los pilares anteriores amigdalinos y por la úvula.

AMIGDALAS.

Pliegue de tejido que forma el margen de la fosa amigdalina

DORSO DE LA LENGUA.

Area triangular posterior a la punta de la lengua delimitada por el surco terminal y los bordes laterales.

BASE DE LA LENGUA.

Area rectangular posterior al surco terminal entre los dos pilares anteriores de las amígdalas.

PUNTA DE LA LENGUA.

Area circular en la parte anterior de la lengua que mide aproximadamente 1 cm. de radio.

BORDES DE LA LENGUA.

Derecho e izquierdo, área rectangular que abarca 1 cm posterior a la punta de la lengua, se extiende hasta los pilares anteriores abarcando también 1 cm aproximadamente del plano dorsal y ventral de la lengua.

SUPERFICIE VENTRAL DE LA LENGUA.

Area triangular, localizada 1 cm posterior a la punta de la lengua, limitada lateralmente por los bordes y posteriormente por el piso de la boca.

PISO DE BOCA.

Frontal (área triangular con vértice en el frenillo lingual formada por un área comprendida entre las caras linguales de los caninos y el proceso alveolar inferior)

Laterales (localizadas entre el área frontal, entre la línea mucogingival y la zona de flexión de la lengua).

FRENILLO LINGUAL.

Banda de tejido blando que une la cara ventral de la lengua con el piso de la boca.

Una vez terminada la observación de las estructuras bucales, y habiendo detectado manifestaciones, se realiza un registro fotográfico, utilizando los retractores de carrillos y la cámara fotográfica.

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer, por terapia de radiación local y en sitios que están distantes del tumor primario con quimioterapia sistémica, tienen efectos colaterales, que si no se controlan pueden llevar a manifestaciones adversas y consecuencias locales o sistémicas.

La cavidad bucal es el sitio más común y uno de los más visibles para las complicaciones asociadas a la terapia del cáncer, la radiación y la quimioterapia sistémica pueden causar alteraciones bucales importantes que impiden que el paciente coma y por lo tanto su nivel inmunitario baja y su calidad de vida no sea lo que se espera.

Debido al éxito de la terapia combinada, la mayoría de los pacientes de cáncer tienen una supervivencia larga y el número de pacientes radiados que necesitan un cuidado dental está aumentando.

Los efectos bucales agudos de la radiación de cabeza y cuello son: mucositis, acumulación de moco en la orofaringe, candidosis y disfagia. Los problemas postradiación son disfunción de las glándulas salivales, caries por radiación, deterioro periodontal, reducción de la apertura maxilomandibular, baja en la resistencia de los tejidos periodontales y cambios intrínsecos del hueso.

Las complicaciones bucales asociadas a las dosis terapéuticas de quimioterapia frecuentemente son mielosupresión que van de la mano con mucositis y enfermedad periodontal e infecciones del tejido blando.

Las reacciones secundarias de las radiaciones son inevitables. Sin embargo, muchos efectos del tratamiento puede modificarse y reducirse a niveles tolerables con cuidado y paciencia. Estos incluyen la cooperación entre el dentista y el médico, y sobre todo, requiere una inversión considerable de tiempo y esfuerzo de parte del paciente que debe estar consciente de las implicaciones de su tratamiento.

Es importante que los pacientes entiendan que los tejidos bucales deben mantenerse lubricados y que la buena higiene es fundamental para la salud bucal. Esto se aplica al paciente que tenga dientes naturales o a los edéntulos. Una boca con dientes naturales no se mantiene limpia fácilmente, especialmente cuando los pacientes sufren de mucositis generalizada y la xerostomía es eventual.

Los pacientes edéntulos, si usan o no dentaduras, tienen que concientizarse en su higiene bucal. La irrigación diaria es esencial debido a que la deshidratación y las retenciones en las mucosas de placa bacteriana, estimula la colonización de *Candida albicans* y otras infecciones superimpuestas.

La experiencia ha demostrado que las medidas preventivas, si se hacen concientemente, modifican considerablemente el lado desagradable de los efectos secundarios de las terapias.

Además, el cuidado adecuado de la boca durante y después de la terapia contribuye en el éxito del tratamiento del tumor, ya que las complicaciones de la mucosa, como la mucositis, podrían interrumpir el tratamiento oncológico.

Durante y después de la terapia de radiación y quimioterapia, el ambiente bucal debe modificarse constantemente, para tener un grado razonable de normalidad y proteger a las estructuras bucales de los efectos tóxicos de éstas.

10.- Consume medicamentos:

1. Si 2. No

11.- Cuáles:

12.- Cuál fue su diagnóstico Oncológico?

13.- Localización: 1. Cabeza y cuello 2. Otro

14.- Tratamiento Oncológico:

1. Radioterapia 2. Quimioterapia
3. Ambas 4. Otro

15. Dosis de Radioterapia:

1. De 0 a 1500cGy 2. De 1501 a 2500cGy
3. De 2501 a 4000cGy 3. De 4001 a 6000cGy 4. 6001 o más cGy

16. Cuanto tiempo lleva con Radioterapia:

1. Días 2. Semanas 3. Meses 4. Años

17. Ciclos de Quimioterapia:

1. Uno 2. Dos 3. Tres 4. Cuatro 5. Cinco 6. Más de cinco

18. Cuanto lleva con la Quimioterapia:

1. Días 2. Semanas 3. Meses 4. Años

19. Manifestaciones.

1. Leve 2. Moderado 3. Severo

- | | | |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1. Hemorragia | 2. Mucositis | 3. Ulceras bucales |
| 4. Xerostomia | 5. Disgeusia | 6. Hipogeusia |
| 7. Candidosis | 8. Estomatitis Angular | 9. Dermatitis |
| 10. Caries por radiación. | 11. Trismus | 12. Osteorradionecrosis |

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ruy Pérez Tamayo. Introducción a la Patología. 2da. Edición. Edit. Medica panamericana. Argentina. Pp. 539-550. 1987
2. Robert, Berkow.; Andew, Fletcher. El Manual Merck, de diagnóstico y terapéutica. 9ª edición. Editorial Mosby. España. Pp. 1406-1420. 1994
3. Kumao Sako, Mohamed Razack. "Chemotherapy" en William Carl, Cancer and the Oral cavity. Quintessence Publishing Co, pp 99-106. 1996
4. Vincent T De Vita. "Principios de Quimioterapia" en Vincent T. De Vita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. Cancer, Principios y práctica de Oncología 2da. Edition, Salvad Editores, Barcelona , pp 238-265. 1988
5. Donehower, Abeloff, Perry. Chemotherapy en Abeloff, Armitage, Lichter. Clinical Oncology. Churchill- Livingstone. USA. Pp.201-217. 1995
6. National Cancer Institute, Cancer Chemoterapy. [http:// rex.nci.nih./Nci-pub-interface/Datos/datos2.html](http://rex.nci.nih./Nci-pub-interface/Datos/datos2.html)
7. Villar Rodríguez A. Cáncer de cabeza y cuello. Monografías clínicas en Oncología. Ed. Doyma. Barcelona, pp. 95-97. 1989
8. Bruce A. Chobner and Charles E. Myers. "Farmacología clínica de la quimioterapia antineoplásica " en Vincent T. De Vita, Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Cáncer. Principios y práctica de Oncología. 2da. Edición, Salvad Editores, Barcelona, pp.266-300. 1988
9. Jens J. Pindborg. Cáncer y Precáncer Bucal. Editorial Panamericana, Buenos Aires, Mayo, pp 145-149. 1981
10. Chae L., Moon HS., Kim SC. Overdose of vincristine: experience with a patient. Journal of Korean Medical Science. 13(3) pp. 334-338. 1998

11. Tah Yee Chen. "Radiation" en William Carl. Cancer and the Oral cavity. Quintessence Publishin Co. Pp.109-117. 1996
12. A. Biete Solá. Doyma. Radioterapia en el tratamiento del cáncer. Ediciones Barcelona, pp. 1 a 6. 1990
13. Samuel Hellman. "Principios de Radioterapia" en Vincent T. De Vita Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Cáncer, principios y práctica de Oncología. 2da. Edición, Salvad Editores, Barcelona, pp.211-237. 1988
14. C.C. Berdjis. General Considerations. Cap.1 en Wang. M.D. Radiation thepary, for head and neck, neoplasms. Third edition, Wiley-Liss Co. Usa Pp. 1-78. 1997
15. Allen S. Lichter. Radiation Therapy. Cap. 13 en Fisher, Knoff, Mosby. The Cancer Chemotherapy hand book. 4ta edition USA pp. 219-243 1993
16. B.A. Burows. Clinical uses of radioisotopes en Wang M. Radiation therapy, for head and neck, neoplasms. Third edition Wiley-Liss Co. USA Pp 98-109 .1997
17. Ian f. Tannock. General Principles of chemotherapy en Rodney R. Millan, and Nicholas J. Cassini, Lippincott H. Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary. 2da. Edition. Pp. 143-154. 1994
18. F.J. Cleton. Chemotherapy: general aspects en Peckham, Herbert, Pinedo, Veronesi, Oxford text Book of Oncology. Vol I. Oxford Medical Publications New york. Pp. 694, 714, 723, 815, 875. 1995
19. Sonis ST, Oral Complications en Cancer Medicine. 4ta edition. Edited by Holland J.F. Philadelphia; Williams & Wilkins; pp3255-3264. 1997

20. Sonis ST, Sonis AL., Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than the head and neck. *Journal Am. Dent Assoc.* Pp. 468-472. 1978
21. Scully C.; Cawson R.A. *Medicina Oral*. Churchill Livingstone. Hong Kong, pp 77. 1993
22. Silvestre Donat FJ. Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral*, pp. 136-147. 1998
23. Brad W. Neville, Carl Allen, Jerry Bouquot. *Oral and Maxilofacial Pathology*. W.B. Saunders Company , pp 218-222. 1995
24. Ramirez Amador, Esquivel pedraza, Mohar A, Reynoso Gómez, Volkow Fernández, Sánchez Mejorada. Chemotherapy-associated oral mucosal lesions in patients with leukaemia or lymphoma. *European Journal of Cancer PartB: oral Oncology*. Volumen 32B. Pp. 322-327. 1996
25. Focazio, Bernardette. Mucositis. *American Journal of Nursing*. Volume 97. pp. 48-49. 1997
26. Spijkervet F.K.L., Sonis S.T. New frontiers in the management of Chemotherapy induced mucositis. *Current Opinion in Oncology*. Volumen 10, pp. 23-27. 1998
27. Carl W. Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Current Opinion in Oncology*. Volumen 7, pp. 320-324. 1995
28. Sonis S.T. , Costello K.A. , A Database for Mucositis Induced by Cancer Chemotherapy. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. Volumen 31 B, pp. 258-26. 1995
29. Martin M.V. Irradiation mucositis: A reappraisal. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. Volumen 29, pp. 1-2. 1993

30. Handschel J., Prott F.J., Meyer U., Kleinhein J. Prospective study of the pathology of radiation induced mucositis. *Mund Kiefer besichtschirurgie*. 2 (3) pp. 131-135, May.1998
31. Sonis S.T. Mucositis as a biological proces: a new hipotesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*. 34 (1) pp. 39-43. 1998
32. William Carl, Manejo de las Manifestaciones orales de la Terapia del Cáncer, terapia de radiación de la cabeza y cuello. *Educación Continua. Artículo 4*, Julio-Agosto, pp. 34-41. 1989
33. Eversole L. *Oral Medicine*. W. B. Saunders Company. United States of America, pp 12,13. 1996
34. Joseph A. Regezi, James J. Sciubba. *Oral Pathology, Clinical Pathologic Correlations*. W.B. Saunders Company United States of America, Pp 32,78, 236, 238, 405. 1998
35. Holmess. Xerostomia: aetiology and management in cancer patients. *Supportive Care in cancer* . 6 (4) pp. 348-355. 1998
36. Jensen JL., Barkvoll P. Clinical implications of the dry mouth. *Oral mucosal diseases. Annals of the New York Academy of Scienes*. 842. Pp 156-162. Apr. 1998
37. Beer KT. Campaing against radio-xerostomia. *Therapeutische Umschau*. 55 87) pp 453-455. 1998
38. Garg, Arun K. Malo, Mauricio. Manifestations and tratment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *Journal of the American Dental Association*, Vol. 28. Pp. 1128-1133. 1997

39. Velia Ramirez, Sol Silverman Jr, Priscilla Mayer, Martin Tyler, Jeanne Quivey. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. pp. 149-152. 1997
40. Bunetel L. Bonnaure- Mallet M. Oral Pathoses caused by Candida albicans during chemotherapy. Oral Surgery Oral Medicine, Oral Pathology. Oral Radiology. Pp161-165. 1996
41. Sol Silverman Jr. MA. Oral Cancer. Published By American Cancer Society, New York, pp. 55 -75. 1998
42. Joel B. Epstein, Marshall M, Nhu D. Le. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditins of the head and neck. Oral Surgery Oral Pathology. Pp. 169-174. 1993
43. Robert P Langla, Craig S. Miller. Color Atlas of Common Oral Diseases. Lea and Febiger . Philadelphia/ London, pp 18,46. 1992
44. William Carl. Local Radiation and Systemic Chemotherapy : preventing and Managing the Oral Complications. JADA. Volume 124, pp. 119-123. 1993
45. W.H.O. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and Conditions. Community Dent and Oral Epidemiol, , 1-26. 1989

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