



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

MUCOSITIS BUCAL COMO COMPLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA: OPCIONES PARA PREVENCION Y TRATAMIENTO

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

RAMON XILOTLARIAS

DIRECTORA: MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

Vo Bo [Signature]



MEXICO, D.F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

TE AFLIGEN TUS PROBLEMAS ?

*Agradece que los tienes
ya que gracias a ellos tienes tu
actual posición.*

*Si no fuera por esas dificultades
que se presentan en tu diario
trabajo y que sólo tu conocimiento
y habilidad logran vencer, otro estaría
ocupando tu puesto, quizá por la
mitad de lo que tu ganas.*

*En la vida sólo triunfan:
aquellos quienes se enfrentan y vencen
a sus problemas, no quienes se lamentan de ellos,
y aquellos quienes se atreven a llegar
a donde los demás no pueden o no quieren...*

DEDICATORIA:

A la Mtra. Beatriz C. Aldape Barrios, por depositar su confianza en mí, guiarme y haber formado parte de una de las etapas mas importantes en mi formación académica.

*Al señor creador todopoderoso, por traerme a la vida,
iluminar mi camino y mi pensamiento
día a día a través de todas sus bendiciones, por darme
A mis padres quienes me han dado mas de lo que puedo merecer;*

*A mi madre con una dedicatoria muy especial;
por ser la autora de mis días, mi inspiración,
mi refugio, mi fuerza y quien da a mi vida
ese divino matiz . -sin ti ya nada me queda !...;*

*A mi padre, por ser el ejemplo a seguir, mi sustento
y por haber caminado junto a mí
desde los primeros días de mi vida.
- sin tu apoyo no lo hubiera logrado.-*

*A mi hermano, por toda su paciencia,
sus sabios consejos y su infinita nobleza,*

*A nuestra universidad, que me hizo adquirir
dentro de sus aulas, clínicas y laboratorios
el legado mas valioso del hombre: el conocimiento
y en donde se quedan los mejores momentos de mi vida.*

*A todos mis profesores quienes dejaron en mí
parte de su vida y su fuerza
transmitiendo su invaluable sabiduría y experiencia,
y a todos y cada uno de mi pacientes,
en quienes queda el testimonio viviente de mi formación profesional.*

*A todos mis compañeros y amigos
con quienes crecí y aprendí, con y a través de ellos.*



MUCOSITIS BUCAL

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	2
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	9
CARACTERÍSTICAS CLINICAS	21
TRATAMIENTO	44
CONCLUSIONES	77
REFERENCIAS	79
GLOSARIO	80



MUCOSITIS BUCAL

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Figura 1:** Fases del ciclo celular. 13
- Figura 2:** Las cuatro fases de la mucositis. 19
- Figura 3:** Fotomicrografía del Epitelio bucal. 22
- Figura 4:** Fotomicrografía de la epidermis. 22
- Figura 5:** Mucositis bucal en fase epitelial. 24
- Figura 6:** Mucositis bucal en fase epitelial. 24
- Figura 7:** Paciente infantil con un patrón severo de mucositis bucal. 24
- Figura 8:** Paciente con Mucositis bucal severa en carrillo derecho de grado 4. 27
- Figura 9:** Paciente con Mucositis bucal severa en carrillo izquierdo de grado 4. 27
- Figura 10:** Presentación rara de un caso de mucositis afectando la superficie dorsal de la lengua. 28
- Figura 11:** Úlceras labiales muestran la formación de una pseudomembrana fibrinosa. 33
- Figura 12:** Osteoradionecrosis. 36
- Figura 13:** Osteoradionecrosis. 36
- Figura 14:** Grados de mucositis bucal. 38
- Figura 15:** Grados de mucositis bucal. 38
- Figura 16:** Grados de mucositis bucal. 38
- Figura 17:** Grados de mucositis bucal. 38
- Figura 18:** Dermatitis inducida por radiación. 40
- Figura 19:** Dermatitis inducida por radiación. 40
- Figura 20:** Dermatitis inducida por radiación. 41
- Figura 21:** Dermatitis inducida por radiación. 41
- Figura 22:** Dermatitis inducida por radiación. 41
- Figura 23:** Caries a consecuencia de la xerostomía. 43
- Figura 24:** Caries a consecuencia de la xerostomía. 43
- Tabla 1:** Agentes antineoplásicos tóxicos de la mucosa. 15
- Tabla 2:** Comparación de los sistemas mas usados de estimación de la mucositis bucal. 18



MUCOSITIS BUCAL

INTRODUCCION

En adición a los efectos antitumorales deseados, la radioterapia de cabeza y cuello produce daño en los tejidos normales que pueden resultar en secuelas bucales tales como mucositis, hiposalivación, caries dental, pérdida de la sensación gustativa, trismus, necrosis de los tejidos blandos y osteoradionecrosis. Estas secuelas pueden ser dosis limitantes y tienen un efecto tremendo sobre la calidad de vida del paciente.¹

La mucositis bucal inducida por quimioterapia y radioterapia representa un reto encontrado frecuentemente en pacientes con cáncer.²

La radioterapia juega un papel importante en el cuidado de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Las secuelas bucales pueden causar problemas substanciales durante y después de la radioterapia y son factores mayores en la determinación de la calidad de vida del paciente. La exacerbación aguda de la infección focal puede necesitar un ajuste o interrupción del cuadro del tratamiento de radioterapia. Por estas razones, las complicaciones bucales deben ser reducidas al mínimo.¹

La patogénesis de este debilitante efecto colateral puede ser atribuido a la toxicidad directa de la mucosa de agentes citotóxicos y radiación ionizante y al daño indirecto de la mucosa causado por una reacción inflamatoria



MUCOSITIS BUCAL

concomitante exacerbada en la presencia de neutropenia y la emergencia de infecciones bacterianas, micóticas y virales.

La mucositis bucal representa una complicación mayor no hematológica de quimioterapia y radioterapia citotóxica asociada con significativa morbilidad, dolor, úlceras bucales, odinodisfagia, disgeusia, la deshidratación subsecuente y la malnutrición reduce la calidad de vida de los pacientes afectados, además representa un factor de riesgo significativo para infecciones sistémicas particularmente en pacientes con neutropenia.²

Esta molesta complicación puede ser muy dolorosa y puede obstruir o impedir el habla, higiene bucal, masticación, y la ingesta oral de drogas³

El término mucositis bucal emergió a finales de la década de los 80's para describir la inflamación de la mucosa bucal inducida por la radioterapia y quimioterapia, la cual representa una entidad distinta de las lesiones bucales con otros fondos patogénicos resumidos como estomatitis.²

La mucositis inducida por drogas antineoplásicas es un efecto colateral de la terapia del cáncer. Las lesiones ulcerativas las cuales resultan frecuentemente una puerta de entrada para microorganismos de la flora endógena consecuentemente son fuentes frecuentes de infección sistémica en pacientes mielosuprimidos. Las lesiones ulcerativas son muy dolorosas, restringen la ingesta bucal e importantemente actúan como sitios de infección secundaria. Las consecuencias de esto incluyen candidiasis bucal, xerostomía, trismus, caries dental, osteoradionecrosis, celulitis, y erupciones



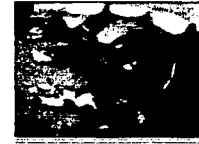
MUCOSITIS BUCAL

mucosas virales. La quimioterapia y radioterapia antineoplásica intensiva están asociadas con toxicidades tisulares normales, la inhibición del crecimiento celular y maduración por drogas quimioterapéuticas y la radiación rompe la primera barrera mucosa de la boca y garganta, creando un camino para el establecimiento de infecciones orofaríngeas por microflora bucal residente. ⁴

La radiación total corporal concomitante durante la terapia de acondicionamiento para el trasplante celular, adicionalmente incrementa el riesgo de desarrollar mucositis bucal.

El grado y duración de mucositis en pacientes tratados con radioterapia está relacionado con la fuente de radiación, la dosis acumulada, la intensidad de la dosis, el volumen de la mucosa irradiada, tabaquismo y alcoholismo, y otros factores predisponentes tales como xerostomía o infección. En programas de radioterapia fraccionada diariamente, el eritema mucoso ocurre dentro de la primera semana de tratamiento. ²

Estas complicaciones bucales pueden causar incomodidad en el paciente, pobre nutrición, retardo en la administración o limitaciones en la dosificación en los medicamentos antineoplásicos, incrementadas estancias hospitalarias y costos y, en algunos pacientes septicemia que amenaza la vida del paciente⁴.



MUCOSITIS BUCAL

La frecuencia de los episodios varía y está influenciada por el diagnóstico del paciente, edad, nivel de salud bucal, tipo, dosis y frecuencia de la administración de la droga.

Algunos grados de mucositis ocurren en aproximadamente 40% de los pacientes quienes reciben quimioterapia contra el cáncer. Cerca de la mitad de aquellos individuos desarrollan lesiones de tal severidad que requieren modificación de su tratamiento contra el cáncer y/o analgesia parenteral. La incidencia de la condición es consistentemente mas alta entre pacientes que experimentan terapia de acondicionamiento para trasplante de médula ósea.

La mayoría de los tratamientos preventivos descritos en la literatura están basados en la experiencia clínica.

El protocolo puede ser dividido en tres fases de cuidado del paciente;

- antes de la exposición a radioterapia,
- durante la exposición a la radioterapia y;
- después de la exposición a radioterapia.

Debido a la neutropenia concomitante que ocurre secundaria a la mielosupresión inducida por quimioterapia, la mucositis es un factor de riesgo significativo para la infección sistémica, los pacientes con mucositis y neutropenia tiene un relativo riesgo de septicemia.



MUCOSITIS BUCAL

Adicionalmente a su impacto en la calidad de vida y morbilidad y mortalidad, la mucositis también tiene un costo económico significativo. Por ejemplo, en pacientes que van a recibir trasplante autólogo de médula ósea para malignidades hematológicas, el periodo de estancia hospitalaria entre pacientes con mucositis es 5 días mas largo que en pacientes sin la condición. A una tarifa promedio diaria de 4,500 dólares para esta población de pacientes, esto resulta en cargos adicionales de 22,500 dólares por paciente.

En los pacientes mas jóvenes la mucositis se desarrolla mas frecuentemente que en pacientes mayores.

Una vez que las lesiones se desarrollan, estas sanan más rápidamente en la población más joven. El soporte para la hipótesis de que el daño de las células epiteliales basales proviene de observaciones clínicas y experimentales. Los niños quienes típicamente tiene una fracción de proliferación mas alta son tres veces mas propensos a desarrollar mucositis que los pacientes ancianos en quienes su velocidad proliferativa basal es disminuido ⁵

La radiación concomitante realza significativamente el potencial estomatotóxico de la quimioterapia, los pacientes quienes reciben radiación corporal total como parte de un régimen para trasplante de médula ósea



MUCOSITIS BUCAL

desarrollan mucositis de una intensidad y frecuencia que excede a los pacientes quienes reciben solamente quimioterapia.

Un número de observaciones clínicas y la inconsistencia de respuestas a un amplio rango de modalidades de tratamiento sugieren una complejidad fisiológica de la mucositis, la cual no ha sido previamente comprendida en su totalidad. ⁵

El armamentario profiláctico y terapéutico consiste de medidas farmacoterapéuticas y no farmacológicas aplicadas local y sistémicamente ²



MUCOSITIS BUCAL

ACTIVIDADES

Existen 24,000 pacientes en los Estados Unidos de América diagnosticados con cáncer bucal cada año. 9,000 muertes de cáncer bucal son reportados cada año, y cerca de 9,000 pacientes reciben radioterapia de cabeza y cuello anualmente.

La radioterapia puede ser emitida por vigas externas, implantes o aplicadores de superficie, sin embargo, las dosis tumoricidas de radiación producen los mismos efectos colaterales indeseables sin importar la fuente.⁶

Desafortunadamente la frecuencia de enfermedad maligna está aumentando. Más de 800 000 nuevos casos se desarrollarán en los Estados Unidos este año. De estos, 90% ocurrirán en sitios ajenos a la cabeza y cuello. Los problemas bucales comúnmente resultan del tratamiento de neoplasias.

Casi 40% de los pacientes quienes fueron tratados ya sea con quimio o radioterapia desarrollaron problemas bucales asociados con su terapia, en algunos casos, contribuyeron significativamente a la muerte⁷

El término mucositis bucal emergió a finales de la década de los 80's para describir la inflamación de la mucosa bucal inducida por la radioterapia y



MUCOSITIS BUCAL

quimioterapia, la cual representa una entidad distinta de las lesiones bucales con otros fondos patogénicos resumidos como estomatitis.²

La incidencia y severidad de la mucositis bucal está influenciada por el tipo de tratamiento antineoplásico administrado y por los factores asociados al paciente.

Las úlceras de la mucosa bucal son otras reacciones adversas comúnmente encontradas, relacionadas con agentes citotóxicos. Estas lesiones particulares pueden ser el resultado de una inhibición inducida por drogas de la división celular en el compartimiento proliferativo de los tejidos epiteliales los cuales se replican continuamente.

El metotrexato ha demostrado producir úlceras bucales entre los días 5 y 7 siguientes al inicio de la terapia. El intervalo requerido para la evolución de estas úlceras corresponden al tiempo de recambio estimado de la mucosa bucal humana.⁸

Cursos severos de mucositis bucal son observados durante la radioterapia simultánea la cual afecta virtualmente a todos los pacientes con cáncer de cabeza y cuello quienes reciben esta modalidad terapéutica. En los pacientes mas jóvenes la mucositis se desarrolla mas frecuentemente que en pacientes mayores.



MUCOSITIS BUCAL

Una vez que las lesiones se desarrollan, estas sanan más rápido en la población más joven, los pacientes con malignidades hematológicas son más propensos a desarrollar lesiones que los pacientes con tumores sólidos³

Los agentes quimioterapéuticos interfieren con la replicación de las células malignas limitando sustancias las cuales son normalmente usadas en la división celular o metabolismo. La quimioterapia es un medio sistémico para eliminar células malignas. A mayor índice mitótico de una célula, es más afectada por la quimioterapia. Desafortunadamente, las células que normalmente proliferan rápidamente como cabello, médula ósea, y células intestinales epiteliales y bucales son también destruidos por estos agentes.⁹ Los pacientes con dientes puntiagudos e irregulares y prótesis irritantes están en más alto riesgo de desarrollar mucositis bucal y úlceras.

La enfermedad periodontal preexistente también ha demostrado contribuir al dolor bucal en leucémicos con granulocitopenia inducida por quimioterapia.

Los factores de tratamiento que influyen la frecuencia y severidad de la mucositis bucal incluyen el agente quimioterápico usado, la dosis y el cuadro terapéutico y tiende a ser más severo cuando se combina con radioterapia.¹⁰

El tiempo de renovación de las células de la mucosa bucal humana es de aproximadamente 10 a 14 días. El efecto de los agentes estomatotóxicos sobre la inhibición de la replicación de ADN no es notada inmediatamente en



MUCOSITIS BUCAL

la boca. Los efectos de estos agentes son manifestados histológicamente como atrofia de la mucosa aproximadamente 7 días después del inicio del tratamiento.

Dentro del contexto de quimioterapia, la toxicidad mucosa depende del agente antineoplásico, el régimen terapéutico, duración del tratamiento y la intensidad de la dosis, así como la medicación concomitante y los tratamientos mucotóxicos previos. La administración prolongada o repetitiva de dosis bajas de agentes citotóxicos han estado asociados con un riesgo incrementado para el desarrollo de la mucositis bucal, mientras que la cronomodulación de la quimioterapia ha demostrado disminuir la toxicidad mucosa sin comprometer la actividad antineoplásica. El riesgo de desarrollar mucositis incrementa con el número de ciclos quimioterapéuticos y episodios previos. Las drogas que afectan la síntesis de ADN (los así llamados agentes específicos de la fase S tales como el 5- fluorouracil, methotrexate y cytarabine) exhiben los efectos estomatotóxicos más pronunciados.²

Mecanismos de acción

La radiación y quimioterapia lisan a las células por la interrupción con el crecimiento celular y caminos de diferenciación. Las células en división son más sensibles al efecto de la terapia anticáncer. Normalmente, las células en división se reproducen a través de 4 fases: G1, S, G2 y M.



MUCOSITIS BUCAL

La síntesis de ADN ocurre en la fase S y la mitosis en la fase M. Las fases entre G1 y G2 son fases preparatorias para asegurar la fidelidad genética de la célula.

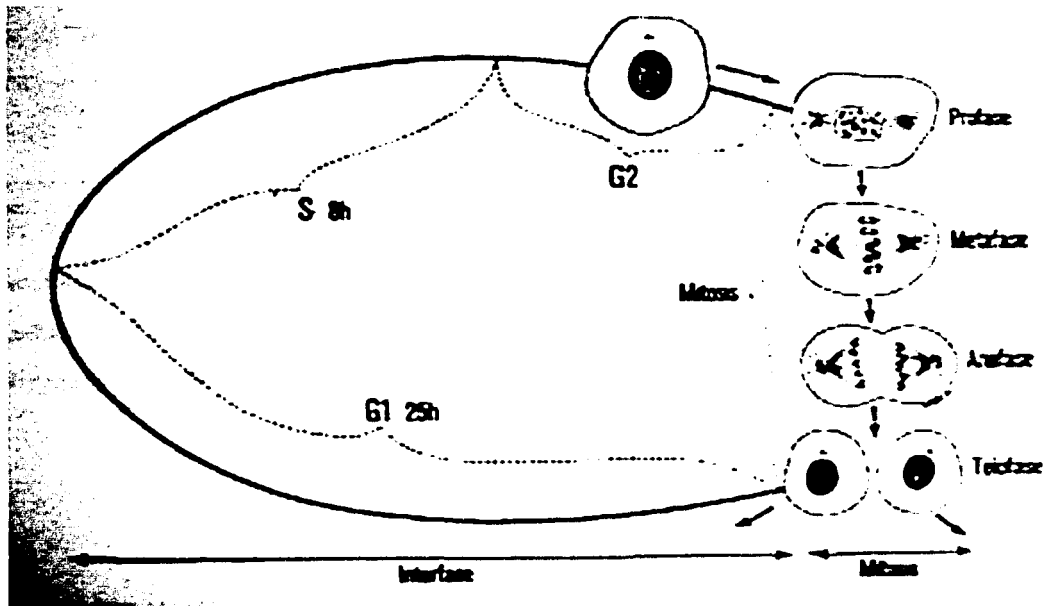


figura 1. Esquema que ilustra las diversas fases del ciclo celular

La sensibilidad a los efectos de la radiación y varios quimioterapéuticos varía dependiendo en la fase del ciclo celular. Algunos agentes quimioterapéuticos son dependientes del ciclo celular dependiendo y actuando en puntos específicos durante el ciclo. Por ejemplo, el



MUCOSITIS BUCAL

antimetabolito metotrexate es mas efectivo en la fase S, mientras que la bleomicina y daunorubicin son mas efectivos en la fase G2.

La resistencia aumenta mientras la célula pasa de la fase G1 a la S con resistencia pico ocurriendo al final de la fase S.

La cinética de las células en división influencia la sensibilidad relativa de los tejidos normales a la radiación y quimioterapia. Las células del epitelio orofaríngeo e intestinal y aquellas en la médula ósea son reproduciblemente mas sensibles a la radiación y quimioterapia que las células que se dividen mas lentamente en otros sitios del cuerpo.¹⁰

En los pacientes mas jóvenes la mucositis se desarrolla mas frecuentemente que en pacientes mayores. Una vez que las lesiones se desarrollan, estas sanan más rápidamente en la población más joven, los pacientes con malignidades hematológicas son mas propensos a desarrollar lesiones que los pacientes con tumores sólidos.

La radiación concomitante acentúa los potenciales estomatotóxicos de la quimioterapia. El estado de la salud bucal de los pacientes es un modificador bien establecido. Los pacientes con buena salud dental quienes mantienen una higiene bucal escrupulosa durante la terapia contra el cáncer tienden a tener menos episodios de mucositis que los pacientes con higiene bucal pobre y deficiente.⁵



MUCOSITIS BUCAL

El desarrollo de un tratamiento efectivo para la prevención y eliminación de la mucositis ha sido elusiva en varias investigaciones previas que incluyen agentes antimicrobianos tópicos, citocinas estimulantes de la médula ósea, vitaminas, modificadores inflamatorios, enjuagues paliativos, suplementos con aminoácidos, crioterapia, y tratamiento con láser.⁵

Agentes seleccionados antineoplásicos mucosatóxicos (agentes marcadamente mucosatóxicos impresos en negritas)

Actinomycin D	amsacrin	Bleomycin
Carboplatin	Carmustin	Clorambucil
Cisplatin	Cyclofosfamida	cytarabine
Dacarbazine	Dactinomycin	Daurubicin
Docetaxel	Doxorubicin	Epirubicin
Estramustine	etoposide	Floxuridine
5-fluorouracil	Fludarabine	Gemcitabine
Hydroxyurea	Idarubicin	Ifosfamide
Irinotecan	Lomustine	Mecloroethamine
Melphalan	Mercaptopurine	Mercaptopurine
Methotrexate	Mithramycin	Mitomycin
Mitotane	Mitoxantron	Pacitaxel
Plicamycin	Procarbazine	Streptozotocin
Thioguanin	Thiotepa	Topotecan
Vinblastine	Vincristine	Vindestine
Vinorelbine	Interleucina 2	Interferones

Tabla 1



MUCOSITIS BUCAL

En cuanto la mucosa se adelgaza, los signos clínicos de mucositis se vuelven aparentes y sobreviene la úlcera. Estos cambios están confinados a la mucosa y raramente pasan la unión mucocutánea. El índice mitótico es mas alto en personas mas jóvenes, y esto puede parcialmente explicar la más grande incidencia de las complicaciones bucales, especialmente mucositis. La ingesta nutricional disminuida secundaria a la mucositis puede ser un problema al haber disminución de la migración celular y renovación después de la privación proteica. ⁹

La patogénesis no esta completamente entendida, aun se piensa que se involucran mecanismos directos e indirectos. El daño directo a la mucosa por radiación y quimioterapia interfiere con el tiempo promedio 5 a 14 días de recambio del epitelio bucal e induce la apoptosis.

La respuesta de los tejidos inflamados es generalmente disparada por moléculas alarma, tales como radicales libres, prostaglandinas y proteínas modificadas, inducidas por tejidos dañados tales como quimiocinas, moléculas de adhesión, receptores inmunitarios y enzimas.

Es probable que estos mediadores participen en el daño tisular inducido por quimioterapia. ¹¹

Los efectos estomatotóxicos que resultan de la liberación de mediadores inflamatorios, pérdida de constituyentes protectores de la saliva y neutropenia inducida por la terapia han sido postulados que contribuyen al



MUCOSITIS BUCAL

desarrollo de mucositis bucal y promueven la emergencia de bacterias, hongos, y virus en la mucosa dañada. ²

A mayor concentración de droga, la manifestación es mas severa. Sin embargo las concentraciones altas regionales pueden permitir una disminución de la dosis de las drogas enviadas con toxicidad sistémica disminuida ¹¹. No todos los agentes quimioterapéuticos son igualmente activos; las drogas que afectan la síntesis de ADN (la fase S del ciclo celular) parecen ser los más específicos en desencadenar esta complicación.

Los antimetabolitos como el methotrexate, 5-FU y citarabina, los cuales son agentes fase especificos de la fase S son mas estomatotóxicos que otras drogas las cuales son drogas fase no específicas ⁵

Métodos de medición

Un buen sistema de medición debe cubrir dos criterios: contenido válido y confiabilidad intra e interusuario.

Los sistemas de medición pueden ser divididos en dos categorías: aquellas que comentan sobre la apariencia general de la cavidad bucal usando 4 a 5 grados y aquellos que usan un sistema de medición para evaluar un número de parámetros relacionados a la salud bucal, función y factores de morbilidad del paciente.



MUCOSITIS BUCAL

FUENTE	0	1	2	3	4
OMS	Sin cambios	Ardor eritema	Eritema, úlceras; puede ingerir sólidos	úlceras, requiere solo dieta líquida	No es posible la alimentación
Hickley	No estomatitis	Enfía blanquecina o leve sensación de ardor o incomodidad	Eritema moderado y úlceras o parches blancos. Dolor, pero se puede alimentar, beber y tragar	Eritema severo y úlceras o parches blancos presentes, dolor severo y no se puede comer, beber o tragar	_____
Van Der Schueren	Ninguno	Eritema leve	Eritema pronunciado	Mucositis localizada	Parches confluentes de mucositis > 0.5 cms
Seto	---	Eritema localizado sin dolor.	Eritema generalizado sin dolor o eritema localizado o úlceras que no impiden la alimentación	Úlceras múltiples o eritema generalizado con dolor moderado.	Eritema generalizado o úlceras con dolor moderado o severo

Tabla 2 Comparación de los sistemas más usados de estimación de la mucositis bucal



MUCOSITIS BUCAL

La mucositis es un complejo proceso biológico que ocurre en cuatro fases:

- 1.- inflamatoria / fase vascular;
- 2.- fase epitelial;
- 3 .-ulcerativa/ base bacteriológica
- 4 .-fase de recuperación

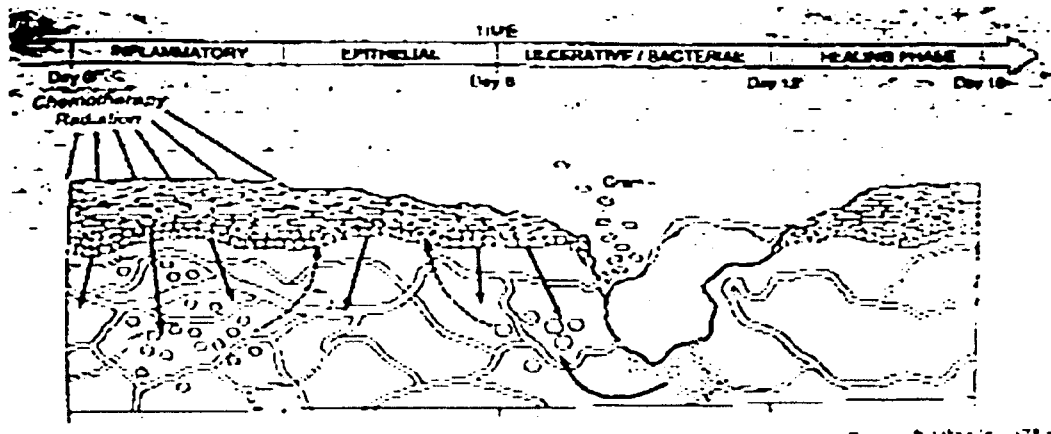


Figura 2. Las cuatro fases de la mucositis

Cada fase es interdependiente y consecuencia de series de acciones mediadas por citocinas, el efecto directo de drogas quimioterapéuticas sobre el epitelio, la flora bucal bacteriana y el estado de la médula ósea del paciente.

El estado de la salud bucal de los pacientes es un modificador bien establecido. Los pacientes con buena salud dental quienes mantienen una



MUCOSITIS BUCAL

higiene bucal escrupulosa durante la terapia contra el cáncer tienden a tener menos episodios de mucositis que los pacientes con higiene bucal pobre y deficiente.⁵



MUCOSITIS BUCAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque existe una relación lineal entre la ocurrencia de mucositis bucal, conteos bucales bajos y sistémicos de granulocitos, y una coincidencia de resolución de mucositis con el recobro de neutrófilos se ha demostrado que puede ocurrir mucositis significativa en ausencia de mielotoxicidad.

Estimados para la estomatitis inducida por quimioterapia fluctúan de 40 a 76% para los pacientes tratados con quimioterapia estándar y de altas dosis, respectivamente.

Un estudio de estudios al azar examinando el uso de radioterapia convencional contra el fraccionamiento alterado o radiación combinada y quimioterapia ha mostrado mucositis severa ocurriendo en cerca del 60% de los pacientes en la modalidad convencional y 92% de los pacientes en la modalidad experimental.

El 15% de los pacientes tratados con radioterapia radical requerirán hospitalización para el tratamiento de las complicaciones relacionadas.⁹ La radioterapia puede ser emitida por vigas externas, implantes o aplicadores de superficie, sin embargo, las dosis tumoricidas de radiación producen los mismos efectos colaterales indeseables sin importar la fuente.⁶



MUCOSITIS BUCAL

La mucositis oral severa puede interferir con la capacidad de suministrar el curso planeado de la terapia, conduciendo a interrupciones en el tratamiento, posiblemente sobre el control local del tumor y sobrevida del paciente.¹⁰

Uno de los mecanismos por los cuales los agentes antineoplásicos afectan rápidamente las células proliferativas en tejidos neoplásicos y normales es vía interferencia con la síntesis de DNA. El epitelio e la mucosa bucal tiene una rápida síntesis de DNA y un tiempo de recambio de aproximadamente de 5 días. Una inhibición de la producción de DNA puede también romper la replicación normal y reemplazamiento de las células epiteliales mucosas y llegan a atrofia seguida por ulceración de las membranas epiteliales mucosas. Este fenómeno se produce en modelos animales con metotrexato y 5-fluorouracil.⁸



Fig 3. Fotomicrografía del Epitelio bucal



Fig 4. Fotomicrografía de la epidermis



MUCOSITIS BUCAL

Basado en estas consideraciones, nuevos conceptos patofisiológicos han emergido caracterizando la mucositis bucal por cursar por:

- Una fase inflamatoria inicial/vascular,
- Una fase epitelial,
- Una fase ulcerativa/bacteriológica (pseudomembranosa) y
- Una fase de resolución.

Durante la **fase inflamatoria** el daño tisular induce la liberación por parte de las células epiteliales, endoteliales y células del tejido conectivo de radicales libres, proteínas modificadas y citocinas proinflamatorias incluyendo interleucina- 1 beta, prostaglandinas y factor tumoral de necrosis alfa (TNF-alfa). Estos mediadores inflamatorios se piensa causan daño adicional, ya sea directamente o por el aumento de la permeabilidad vascular y así resaltando la acumulación de drogas citotóxicas.

La fase epitelial La atrofia epitelial resulta en 4-5 días después de la administración de la droga. El eritema marcado notable en los receptores de quimioterapia representa una combinación de vascularidad aumentada y grosor epitelial reducido. Además una inundación de las citocinas producidas localmente puede amplificar la destrucción tisular. Una vez que el tejido se convierte atrófico y la renovación es inhibida, el trauma funcional conduce a la úlcera.



MUCOSITIS BUCAL



Figs. 5 y 6 Mucositis bucal en fase epitelial

El grado de daño tisular en esta fase está directamente relacionado a la velocidad proliferativa del epitelio bucal: la mayor incidencia y la recuperación mas rápida de la mucositis bucal observada en pacientes mas jóvenes a comparación de los pacientes ancianos puede estar atribuida a la velocidad mitótica mas alta de sus células basales.⁵



Fig. 7 Paciente infantil con un patrón severo de mucositis bucal localizada en labio inferior

Adicionalmente se sospecha que el daño a la mucosa conduce a infecciones en estos pacientes inmunosuprimidos, muchos hematólogos



MUCOSITIS BUCAL

sienten que el cepillado dental es peligroso porque puede elevar complicaciones infecciosas y hemorrágicas, no hay un tratamiento curativo demostrado eficientemente.

La mucositis puede ser un factor limitante de la dosis y por lo tanto disminuye la efectividad de la quimioterapia ablativa.

Varios han creído que la mucositis bucal puede ser inducida o empeorada por la carencia de higiene bucal incluyendo cepillado dental desde el inicio de la terapia ablativa al final de la aplasia.³

La **ruptura epitelial** resulta en la fase ulcerativa de mucositis bucal típicamente ocurre una semana después del inicio del tratamiento antineoplásico. La pérdida de epitelio y exudado fibrinoso conduce a la formación de pseudomembranas y úlceras. En esta fase la colonización microbiana de las superficies mucosas dañadas por organismos gram – negativos y levaduras pueden estar exacerbadas por neutropenia concomitante. En adición, la liberación de metabolitos bacterianos, incluyendo endotoxina, como resultado de la ruptura respiratoria de las células mononucleares, las cuales adicionalmente estimula la liberación de mediadores inflamatorios como interleucina-1, óxido nítrico y TNF-alfa.

La duración de la **fase de resolución**, usualmente se presenta del día 12 al 16, otra vez depende críticamente del rango de proliferación epitelial, recuperación hematopoyética, reestablecimiento de la flora microbiana local



MUCOSITIS BUCAL

y la ausencia de factores interfiriendo con la resolución de la herida tal como la infección y la irritación mecánica.

Dentro del contexto de quimioterapia, la toxicidad mucosa depende del agente antineoplásico, el régimen terapéutico, duración del tratamiento y la intensidad de la dosis, así como la medicación concomitante y los tratamientos mucotóxicos previos.¹ La estomatotoxicidad es causada de forma directa por la quimioterapia por la reducción en la renovación de las células basales resultando en atrofia mucosa inducida por el tratamiento.

La condición usualmente se desarrolla 1 semana siguiente a la administración de la droga y es caracterizada por eritema de la mucosa no queratinizada.

La severidad de la mucositis bucal inducida por quimioterapia depende en ambos; el paciente y los factores del tratamiento. Los factores del paciente incluyen el tipo de malignidad, la edad del paciente y la salud bucal. Los pacientes leucémicos desarrollan mucositis más frecuentemente que los pacientes con tumores sólidos.¹⁰

La administración prolongada o repetitiva de dosis bajas de agentes citotóxicos han estado asociados con un riesgo incrementado para el desarrollo de la mucositis bucal, mientras que la cronomodulación de la quimioterapia ha demostrado disminuir la toxicidad mucosa sin comprometer la actividad antineoplásica.



MUCOSITIS BUCAL

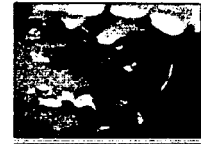
El riesgo de desarrollar mucositis incrementa con el número de ciclos quimioterapéuticos y episodios previos las drogas afectando la síntesis de ADN (los así llamados agentes específicos de la fase S tales como el 5-fluorouracil, methotrexate y cytarabine) exhiben los efectos estomatotóxicos mas pronunciados. ²

Los signos y síntomas mas tempranos incluyen eritema y edema, sensación ardorosa y una alta sensibilidad a los alimentos calientes y picantes. Las áreas eritematosas pueden desarrollarse dentro de parches elevados blancos descamativos, posteriormente empeoran la ingesta de fluidos y nutrición, resultando en malnutrición y deshidratación la cual interfiere adicionalmente con la regeneración mucosa.



Figs. 8 y 9. Paciente con Mucositis bucal severa en carrillo derecho e izquierdo de grado 4

La mucosa móvil no queratinizada del paladar blando, mejillas y labios, la superficie ventral de la lengua, y el piso de la boca son los sitios mas



MUCOSITIS BUCAL

vulnerables a la citotoxicidad, mientras que la gingiva, superficie dorsal de la lengua, o el paladar duro son raramente afectados, probablemente debido a su recambio celular mas lento. Interesantemente las lesiones tienden a reaparecer en la misma localización en cada episodio de mucositis. Las lesiones bucales usualmente desaparecen sin formación de cicatrices a menos que la mucositis se complique por infección seria o xerostomía.



Fig 10 Presentación rara de un caso de mucositis afectando la superficie dorsal de la lengua

La recuperación de la mucosa bucal de los efectos estomatotóxicos de la terapia precede 2 a 3 días de la recuperación de la médula. La hemorragia es también una secuela común de la depresión de la médula ósea y el resultado de trombocitopenia ⁹

Los pacientes que padecen la radioterapia para tumores malignos de la cabeza y cuello invariablemente desarrollan caries dental extensa cuando las glándulas salivales mayores están dentro de los campos de radiación. ¹²

Los tumores que responden mejor a la radioterapia son los pequeños, exofíticos, bien vascularizados y bien oxigenados. Los tumores que están



MUCOSITIS BUCAL

pobremente vascularizados, ulcerados infectados, nodulares e infiltrativos no responderían ordinariamente bien a la radioterapia. ⁶

A menos que los dientes sean protegidos por fluoruro tópico, la caries se desarrolla consecuentemente a la xerostomía y la pérdida del papel protector de la saliva.

El siguiente es un resumen de los estadios tumorales

Estadio I: T1 N0 M0

Estadio II: T2 N0 M0

Estadio III T3 N0 M0

T1,2,3, N1 M0

Estadio IV: T4 N0 M0

T (cualquiera) N (cualquiera) M1

T: tamaño del tumor

T1: lesión menor de 2 cm en diámetro, confinado al sitio de origen, no fijo a los tejidos adyacentes, y tiene mejor pronóstico

T2: lesiones de 2 a 4 cm de diámetro

T3: lesiones mayores de 4 cm de diámetro

T4: la lesión es masiva, invade tejidos adyacentes, muestra destrucción marcada y fijación y tiene un pronóstico muy pobre.

N: número de linfonodos clínicamente positivos, establece nodos positivos solos o múltiples, unilaterales o bilaterales y fijos o móviles.

M: metástasis distante a pulmón o cerebro. ⁶



MUCOSITIS BUCAL

La saliva juega un papel prominente en la determinación de la composición de la microflora bucal. Las propiedades físicas, químicas e inmunológicas de la saliva contribuyen a la detención de la caries por sus propiedades conferidas diluyentes, lubricantes, amortiguadoras y antibacterianas.

La velocidad promedio de flujo de la saliva declina de 1.32 ml por minuto antes de la radiación a 0.08 ml por minuto 3 meses después de la radiación.
12

Se han encontrado concentraciones aumentadas de inmunoglobulinas séricas en pacientes con cáncer bucal.

Dado que los pacientes con enfermedad neoplásica producen antígenos asociados al tumor que son inmunoestimulantes, los niveles séricos aumentados en los pacientes previo al tratamiento han sido asociadas con antígeno tumoral.

La disminución medible en cada una de los componentes protéicos séricos probados durante la radioterapia y su regreso a los valores previos al tratamiento después que la terapia fue probablemente relacionada a la nutrición.

En todos los pacientes hay una aguda disminución en el consumo de alimentos durante la radioterapia debido al desarrollo de xerostomía, pérdida



MUCOSITIS BUCAL

del gusto, e incomodidad bucal. En la mayoría la anorexia fue compuesta por mucositis bucal, náusea, vómito y disfagia.¹²

La xerostomía es la complicación mas común de la radioterapia de cabeza y cuello. El grado varía con la dosis y localización de los campos. Su aparición es pronunciada, rápida e irreversible. Casi el 50% del flujo salival es perdido durante la primera semana de la radioterapia, y cerca del 95% del flujo puede perderse a través del curso del tratamiento. Los tejidos secos y delicados son muy susceptibles al trauma y necrosis.⁶

La radioterapia produce un gran número de cambios bucales, incluyendo adelgazamiento mucoso, atrofia de las glándulas salivales y fibrosis vascular, así como daño a las papilas gustativas. La mucositis es la manifestación aguda clínica de la toxicidad radioactiva a las células rápidamente proliferativas en las regiones basales del epitelio. La disminución en la regeneración celular conduce a la atrofia epitelial y adelgazamiento mucoso.
10

La región a través de la cual un tumor es irradiado es conocido como el campo de radiación. El tamaño del campo y localización influenciará las complicaciones de la radioterapia. Las complicaciones posteriores a la radiación para las lesiones parotídeas son: xerostomía, caries, y trismus. Las lesiones potenciales para las lesiones antrales posteriores a la radiación son mucositis, xerostomía, caries, trismus y un rango de necrosis de hasta 20%.



MUCOSITIS BUCAL

Las lesiones del piso de boca pueden ser irradiadas con implantes de agujas de radio así como con vigas externas.

Las complicaciones posibles son xerostomía moderada, caries, mucositis y rangos de necrosis de 35 a 40%.

La radiación de los linfáticos del cuello puede también resultar en estas complicaciones. Adicionalmente a los campos de radiación, las complicaciones están influenciadas por la dosis de radiación, así como de la exposición unilateral o bilateral (las lesiones de la línea media están frecuentemente irradiadas desde puertos bilateralmente opuestos), y el fraccionamiento de la dosis.

Dependiendo de la institución, las dosis letales tumorales de radiación fluctúan entre los 6,000 y 7,000 rads (dosis de radiación absorbida), mientras que las dosis para enfermedad oculta serán de 5,000 rads. La dosis de radiación es frecuentemente de 200 rad/día por 5 días a la semana.

Complicaciones de la radioterapia de cabeza y cuello

El potencial de complicaciones de la radioterapia son xerostomía, mucositis, fibrosis, trismus, dermatitis, fotosensibilidad, caries, necrosis de los tejidos blandos, y osteoradionecrosis. Todas estas complicaciones pueden causar dolor primario o secundario, lo cual resulta en nutrición deficiente y pérdida de peso.



MUCOSITIS BUCAL

Todos los sitios intraorales pueden estar afectados, aunque las superficies no queratinizadas como la mucosa labial y mucosa, piso de boca superficie ventral de la lengua y paladar blando son los más severamente afectados. El eritema es la manifestación inicial seguida por el desarrollo de parches blancos descamativos los cuales son dolorosos al contacto.

Las escaras epiteliales y exudado fibrinoso conducen a la formación de una pseudomembrana y úlceras y representa una forma más marcada de mucositis.



Fig 11 Las úlceras labiales muestran la formación de una pseudomembrana fibrinosa

La pérdida celular epitelial también resulta en la exposición del estroma de tejido conectivo adyacente ricamente innervado, lo cual contribuye al dolor asociado con las formas más severas de mucositis.

La severidad de la mucositis inducida por radioterapia depende en un número de factores incluyendo la dosis administrada, la fracción de la dosis, el volumen de los tejidos tratados y el tipo de radiación administrada.¹⁰



MUCOSITIS BUCAL

Por ejemplo una dosis diaria de 180 cGy suministrada 5 veces semanalmente usualmente causa menores episodios de mucositis que una dosis de 200 cGy suministrada en el mismo régimen.

Usando fracciones de 200cGy producirán mucositis confluyente en casi todos los pacientes en la tercera semana de tratamiento. Otros factores que pueden contribuir a la severidad de la mucositis incluyen el tabaquismo, uso de enjuagues bucales con alcohol, la presencia de enfermedades vasculares de colágeno e infección por HIV, la recuperación ocurre 2 a 3 semanas posteriores a la administración de radioterapia convencionalmente fraccionada.¹⁰

Con la recuperación de la mucositis, retornan las preferencias alimenticias previas al tratamiento.¹²

La saliva de los pacientes posteriores a la xerostomía es considerablemente mas viscosa que la saliva antes del tratamiento, lo cual sugiere una mas grande cantidad de residuos de células funcionales mucosas que de células serosas.

Las elevaciones de albúmina e IgG en la saliva están como evidencia directa de trasudado mucoso o sulcular de componentes serosos.



MUCOSITIS BUCAL

Otras contribuciones exógenas a la acumulación protéica salival son la ulceración mucosa y exfoliación celular, degeneración bucal de leucocitos, retención de detritos, aclaración salival lenta de la cavidad bucal.

Las concentraciones de inmunoproteínas por unidad de volumen estuvieron mas altas durante la xerostomía que antes de la radioterapia, la salida diaria total es marcadamente mas reducida predisponiendo a los pacientes a caries rampante.¹²

Sin embargo pueden persistir otras secuelas bucales de terapia citotóxica tales como hiperplasia epitelial y displasia, así como degeneración glandular y de tejido conectivo.

La radiación total corporal concomitante durante la terapia de acondicionamiento para el trasplante medular, adicionalmente incrementa el riesgo de desarrollar mucositis bucal.

El grado y duración de mucositis en pacientes tratados con radioterapia esta relacionado con la fuente de radiación, la dosis acumulada, la intensidad de la dosis, el volumen de la mucosa irradiada, tabaquismo y alcoholismo, y otros factores predisponentes tales como xerostomía o infección. En programas de radioterapia fraccionada diariamente, el eritema mucoso ocurre dentro de la primera semana de tratamiento.

Mucositis menos severa es notada en programas con fracciones diarias menores a 200 cGy, sin embargo en programas de radioterapia acelerada la



MUCOSITIS BUCAL

mucositis alcanza un pico en las 3 primeras semanas. Los efectos de radioterapia sobre las células epiteliales están resaltados por daño en el tejido conectivo. En pacientes inmunocompetentes, las lesiones bucales inducidas por radioterapia sanan dentro de las tres semanas después del cese de radioterapia. La mucositis causada por implantes de radioactividad intersticial usualmente aparece en 7 a 10 días y alcanza un máximo después de 2 semanas.²

El tipo de radiación expuesta, campo y dosis también son importantes. El riesgo de desarrollar osteoradionecrosis (ORN) es máximo después de la dosis acumulada en el hueso que excede 65Gy; esto es particularmente cierto en la región molar mandibular.¹

La mucositis bucal aparece temprano en el protocolo de tratamiento y se convierte progresivamente peor a través del curso del tratamiento. La agudeza subsana durante los meses siguientes a la radioterapia.



Fig 12 y 13 (izq Y der) Zonas de Osteonecrosis posterior a la realización de una extracción con tres meses de evolución. Notese además (der) las coronas amputadas por la caries severa



MUCOSITIS BUCAL

Si la mucositis, dolor, y pérdida de peso se convierten demasiado severos, los tratamientos adicionales de radiación pueden ser temporalmente suspendidos.

Para ayudar a estos pacientes, el dentista debe considerar el alisamiento de obturaciones rugosas o afiladas, remoción de prótesis mal ajustadas y fabricación de guardas mucosas. Si la mucositis es severa, el contacto de los dientes con la mucosa puede llegar a ser intolerable para el paciente.

Para reducir la mucositis y fibrosis subsecuente, los tejidos normales en el campo de radiación deben ser protegidos por blindaje directo, movimiento fuera del campo, o movimiento a una dosis disminuida dentro del campo. La protección tisular puede ser llevada a cabo por ayuda protésica, las aproximaciones son dependientes de la región que necesite ser irradiada.

La reacción de la mucosa lingual a la radiación es probablemente la mas severa de todos los tejidos bucales y hay una pérdida transitoria del gusto que adicionalmente complica la ingesta de alimentos. Para aislar a la lengua de radiación innecesaria, puede ser usada una férula intrabucal para mover la lengua fuera del campo o a una región de dosis disminuida abriendo la mandíbula y bajando la lengua a los confines de la mandíbula.⁶

La severidad de la mucositis bucal ocurriendo en el curso de terapia antineoplásica está frecuentemente graduada según al Instituto Nacional del Cancer-CTC o al criterio de la Organización Mundial de la Salud (WHO):



MUCOSITIS BUCAL

Grado	estimación de mucositis
0	<i>no ulceración</i>
1	<i>1 o 2 úlceras mucosas pequeñas (menores a 1 cm)</i>
2	<i>mas de 2 úlceras mucosas pequeñas</i>
3	<i>2 ó mas úlceras mucosas más grandes</i>
4	<i>múltiples úlceras mucosas.</i>



Fig 14



Fig 15



Fig 16



Fig 17

Figuras 14, 15, 16 y 17 representando los grados de mucositis bucal de 1°, 2°, 3° y 4° grados respectivamente



MUCOSITIS BUCAL

Fibrosis y trismus

Las complicaciones insidiosas de la radioterapia es la fibrosis de los tejidos blandos normales que caen dentro del campo de radiación. Esta reacción no es inmediatamente aparente siguiente al tratamiento de radiación pero ocurre progresivamente en cuanto sana la mucositis.

El desgarre y engrosamiento de las paredes arteriales resulta en un disminuido aporte sanguíneo, el cual puede conducir a la necrosis.

La fibrosis de las glándulas salivales puede disminuir el flujo salival. Las cicatrices que se forman en las fibras musculares y tejidos subcutáneos se pueden contraer y limitar la capacidad de apertura de la boca.

La severidad del trismus es dependiente de la fuente de radiación, la dosis y el número de campos radiados. El trismus debe ser siempre anticipado cuando los músculos mayores de la masticación caen dentro de los campos de radiación. Una medida de la apertura máxima mandibular debe ser hecha antes de comenzar la radioterapia, y el paciente debe medir esta distancia diariamente para asegurar su mantenimiento.

La prevención es el mejor tratamiento para el trismus. Si se permite su progresión, el trismus puede convertirse tan severo que el paciente se debilita por la escasez de nutrición.

Cuando el trismus es severo, puede hacerse un intento de aumentar la apertura bucal con un abridor dinámico de mordida.



MUCOSITIS BUCAL

Dermatitis por radiación

Durante la radioterapia, se puede desarrollar la dermatitis, la severidad varía durante el curso de tratamiento, la piel afectada no puede ser tratada con agentes tópicos sin afectar la dosimetría.

El tratamiento puede ser con linimientos de lanolina, puede ser aplicado para ayudar a la reparación. La dermatitis como la mucositis, se resuelve por sí sola pero fibrosa la piel, lo cual puede causar pérdida de cabello. La piel irradiada es lisa a la palpación y los campos pueden ser estimados por la notoria pérdida de cabello y los leves cambios de color.



Fig 18



Fig 19



MUCOSITIS BUCAL



Fig 20



Fig 21

Figuras 18-22 ilustrando las manifestaciones intra y extrabucales de dermatitis inducida por radiación

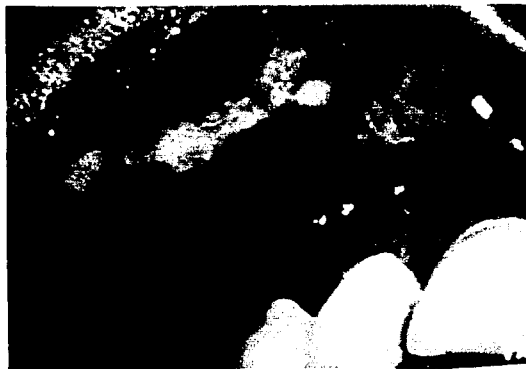


Fig 22

Caries

Antes del advenimiento de los fluoruros tópicos modernos, la caries por radiación era quizá la complicación más frecuente de la radioterapia de cabeza y cuello.



MUCOSITIS BUCAL

Esta agresiva, relativamente indolora forma de caries, ataca los dientes en las superficies cervicales, cúspides y bordes incisales. La caries usualmente comienza durante el primer año siguiente a la radioterapia. Cuando el cemento y dentina están expuestos, la caries puede progresar más rápido y las coronas clínicas pueden ser amputadas en un corto periodo de tiempo.

La principal causa de caries por radiación es la xerostomía, la cual resulta de la radiación de las glándulas salivales mayores. Un pH salival disminuido y la incidencia de la caries por radiación son directamente proporcionales a la severidad de la xerostomía. La xerostomía es aumentada cuando la radiación es enviada de lados opuestos bilaterales como es común con lesiones en o cerca de la línea media, por ejemplo, nasofaringe o base de la lengua.

Los pacientes con xerostomía tienen aumentada acumulación de placa, la resequedad causa adhesión de alimentos a los dientes y a tejidos bucales, lo cual frecuentemente necesita el uso de bebidas con alto contenido de azúcar para lubricar los alimentos durante la comida.

La caries por radiación es fácilmente tratada por la prevención. En cuanto el tiempo lo permita, las restauraciones defectuosas deben ser reemplazadas. Las superficies rugosas o afiladas de dientes o restauraciones existentes deben ser alisadas.



MUCOSITIS BUCAL

Todos los dientes con pronóstico desfavorable deben ser extraídos antes de la radioterapia. Si esto no es posible, los dientes deben ser pulidos para controlar mejor la placa y prevenir la radiación de los tejidos blandos.

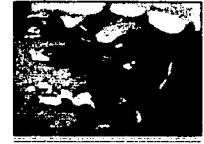


Fig 23 y 24 Formas severas de caries a consecuencia de la xerostomia inducida por irradiación. Nótese su localización en las regiones cervicales.

La extracción de los dientes dentro del campo durante o siguiente a la radioterapia está contraindicada por el alto riesgo de necrosis. Los signos agudos y síntomas deben ser tratados con antibióticos, tratamientos endodóncicos y analgésicos.

Los dientes sin esperanzas deben ser pulidos y dejar que se exfolien por sí solos.

La mas grande defensa contra la caries por radiación es el uso de fluoruro tópico.¹



MUCOSITIS BUCAL

DEFINICIÓN

La mucositis inducida por radiación y quimioterapia es usualmente autolimitada.

El cuidado preventivo es importante. En aquellos pacientes en quienes un problema significativo con toxicidad bucal es anticipado, es recomendado la consulta de pretratamiento dental para corregir los problemas de dentición, tratar infecciones y proveer información en la higiene bucal.

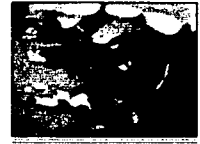
La atención continua a la higiene bucal es necesario. El enjuague suave con solución salina o con bicarbonato puede ser usado.¹⁰

La mucositis bucal frecuentemente se torna refractaria a los tratamientos necesitando el uso de analgésicos tópicos y sistémicos.²

La mayoría de los tratamientos preventivos descritos en la literatura están basados en la experiencia clínica.

El protocolo puede ser dividido en tres fases de cuidado del paciente;

- antes de la exposición a radioterapia,
- durante la exposición a la radioterapia y;
- después de la exposición a radioterapia.



MUCOSITIS BUCAL

Las primeras emisiones del cuidado del paciente antes de la exposición son; monitoreo, tratamiento consecuente, motivación del paciente e inicio de las medidas preventivas. El manejo durante la radioterapia está caracterizado por la prevención y tratamiento de las complicaciones agudas inducidas por exposición a la radiación.

Después de la radioterapia, la prevención y tratamiento de complicaciones crónicas y tardías en conjunción con el seguimiento son las primeras consideraciones en el cuidado del paciente.

CUIDADO DEL PACIENTE PREVIO A RADIOTERAPIA

Todos los pacientes déntulos y edéntulos de quienes su mandíbula, glándulas salivares mayores o cavidad bucal estarán localizadas en el campo de radiación, deben recibir una evaluación dental completa antes a la radioterapia a modo de:

Identificar los factores de riesgo, en particular aquellos que interfieren con el tratamiento de radioterapia así como exacerbación de enfermedades periapicales y periodontales.

Maximizar el rendimiento de tratamientos necesarios y profilaxis para reducir la probabilidad de complicaciones bucales durante y después de la radioterapia.



MUCOSITIS BUCAL

Dentición: La dentición del paciente debe ser examinada. Los dientes deben ser revisados para buscar lesiones cariosas, restauraciones defectuosas, fuentes de irritación potencial de la mucosa bucal y periodonto, por ejemplo obturaciones rugosas y cálculo y vitalidad de la pulpa.

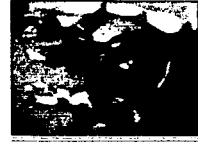
Periodonto: se debe estimar la medición de las bolsas periodontales e involucreción de la furca.

Higiene oral: los índices de placa dentobacteriana y sangrado son parámetros útiles.

Motivación dental: la prevención y motivación dental es una consideración importante en la evaluación dental. El objeto del protocolo es la prevención o reducción de la secuela bucal. Los pacientes deben poseer la motivación y capacidad física para mantener la dentición propia y completar con la higiene bucal prescrita y régimen preventivo.

Mucosa bucal y proceso alveolar: se debe revisar la mucosa bucal y proceso alveolar, especialmente para condiciones que pueden interferir con la inserción de una futura dentadura, tales como ulceraciones, fibromas, irritación hiperplasia, espículas óseas y torus.

Apertura bucal: la máxima distancia intermaxilar debe ser registrada previamente a la radioterapia cuando se anticipa el trismus, cuando están incluidos dentro del campo de radiación los músculos masticatorios u otros tejidos blandos rodeando la articulación temporomandibular, particularmente



MUCOSITIS BUCAL

en instancias de invasión tumoral y resecciones quirúrgicas antes de la exposición en estas regiones.

Flora bucal: los bacilos gram negativos y sus endotoxinas juegan un significativo papel en el desarrollo de serias formas de mucositis.

Después de que se ha realizado la examinación, debe realizarse un tratamiento dental. En principio, el mantenimiento de los dientes al máximo posible, los principales objetivos son la prevención de la necesidad de extracciones después de la radioterapia y prevención de complicaciones agudas que puedan interferir con la terapéutica. Todos los dientes con un pronóstico cuestionable deben ser extraídos antes de la radioterapia.

Una falta de motivación por parte del paciente debe conducir a la decisión de extraer dientes antes de la radioterapia. El tipo de radiación expuesta, campo y dosis también son importantes. El riesgo de desarrollar osteoradionecrosis (ORN) es máximo después de la dosis acumulada en el hueso que excede 65Gy; esto es particularmente cierto en la región molar mandibular.

Extracciones antes de la radioterapia y remoción quirúrgica de otros focos. La extracción o remoción quirúrgica de los dientes está indicada en:

Lesiones cariosas avanzadas con cuestionable estado pulpar o compromiso pulpar, y lesiones periapicales extensas.



MUCOSITIS BUCAL

Enfermedad periodontal moderada o avanzada (bolsas periodontales que excedan 5 mm), especialmente con pérdida ósea avanzada, movilidad o compromiso de la furca.

Restos radiculares no cubiertos completamente por hueso alveolar o que muestran radiolucidez.

Dientes impactados o erupcionados incompletamente

Dientes en cercanía al tumor.

Los dientes impactados profundamente que estén cubiertos por hueso y mucosa usualmente pueden ser dejados sin riesgo de problemas posteriores.

Las remociones quirúrgicas y extracciones de restos radiculares, dientes impactados y otros focos tales como quistes deben ser realizados atraumáticamente en relación con los tejidos adyacentes. La alveolotomía y el cierre primario de la herida son necesarios para acelerar y eliminar crestas filosas y espículas óseas.

Los dientes no vitales localizados en el campo de radiación sin radiolucidez periapical y que no causen quejas pueden ser tratados endodónticamente.

Los dientes con granulomas pequeños sin compromiso periodontal que son importantes para la función bucal o rehabilitación deben ser tratados con



MUCOSITIS BUCAL

apicectomías. La extracción está indicada para radiolucidez periapical extensa, compromiso periodontal simultáneo y falta de función.

La Hiperplasia traumática, fibromas, espículas óseas y torus deben ser removidos cuando interfieren con el ajuste de dentaduras o construcción de nuevas dentaduras.

Los tiempos de cicatrización de tres semanas generalmente son considerados seguros y deben ser la regla. La cobertura antibiótica no es recomendada porque no hay evidencia de que los antibióticos influyeran la reparación en ausencia de infección.

Profilaxis dental y cuidado restaurativo: Se deben realizar higiene bucal minuciosa, incluyendo odontoxesis y pulido de las superficies radiculares. Las restauraciones excedidas deben ser recontorneadas o renovadas para remover la placa dentobacteriana y factores de retención de alimento.

La escariación extensa y curetaje subgingival deben completarse por lo menos 3 semanas antes de la radioterapia para permitir suficiente tiempo de cicatrización. Con la enfermedad periodontal avanzada (bolsa de mas de 5 mm), la extracción es inevitable por el riesgo de osteoradionecrosis y la falta de tiempo para realizar tratamiento periodontal tales como cirugías mucogingivales.



MUCOSITIS BUCAL

Inicio de un nuevo régimen preventivo: Un protocolo enfocado en la prevención y alivio de mucositis, prevención de caries relacionada con hiposalivación y enfermedad periodontal, alivio de resequeidad bucal y prevención de pérdida de peso y trismus pueden ser instituidos en todos los pacientes en riesgo.

Higiene bucal: los pacientes deben ser instruidos acerca de la remoción diaria de placa dentobacteriana. Se debe instruir acerca del uso de un cepillo dental suave con una pasta dental con fluoruro y una buena técnica de cepillado.

El uso de hilo dental es imperativo para remover placa interproximal. Los cepillos interproximales, aparatos de irrigación y tabletas reveladoras de placa dentobacteriana pueden ser útiles.

Prevención de caries y fluoruros tópicos: La sola higiene bucal es inadecuada como un salvavidas contra la caries inducida por radiación.

Las aplicaciones tópicas de fluoruro son necesarias para prevenir la caries por radiación. Un gel de fluoruro de sodio, autoaplicado cada dos días, en conjunción con higiene bucal estricta es un régimen preventivo efectivo.

Los geles acidulados no están indicados porque pueden conducir a descalcificación significativa.



MUCOSITIS BUCAL

Instrucciones para enjuague bucal: Los agentes limpiadores son recomendados para reducir la irritación mucosa remover secreciones viscosas y detritos de la mucosa y dentición, y para humedecer y lubricar la mucosa. Cuando comienza la radioterapia, el paciente debe enjuagarse al menos 8 a 10 veces al día por 1 minuto con una solución de bicarbonato de sodio (un litro de agua templada con una cucharada de sal y bicarbonato de sodio) esta solución es preferida por su capacidad para disolver moco y detritos.

Substitutos de saliva: Los sustitutos que contienen carboximetilcelulosa pueden ser benéficos. El paciente debe humedecer la cavidad bucal abundantemente con un atomizado, esparcir el sustituto en la cavidad bucal y tragar o escupir el sobrante. El tratamiento se debe repetir tan pronto como se sienta la sensación de sequedad. Los sustitutos puede ser diluidos en agua para los pacientes quienes encuentran incómoda la viscosidad de los agentes.

Eliminación selectiva de la flora bucal: La eliminación de bacilos gram negativos de la flora bucal durante la radioterapia ha resultado en la prevención de los estadios mas severos de mucositis (pseudomembranas y úlceras). Se prescribe a todos los pacientes para los que una parte substancial de la mucosa bucal estará localizada en el campo de radiación la administración de cuatro veces diarias de una tableta de 1 gramo con un contenido de 2 mg de polimixina E, 1.8 mg de tobramycina y 10 mg de anfotericina B.

Uso de prótesis



MUCOSITIS BUCAL

Las prótesis, especialmente las mal ajustada, pueden causar irritación mucosa durante la radioterapia.

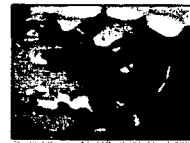
La regla debe ser discontinuar el uso de las prótesis parciales o completas desde el inicio de la radioterapia en todos los pacientes en quienes un área substancial de la mucosa bucal esté localizada en el campo de radiación y quienes recibirán una dosis curativa de radiación. Una excepción puede ser para pacientes que usan prótesis de resección y obturadores, las cuales son necesarias para el cierre del defecto quirúrgico y para la prevención de la retracción tisular dentro de este defecto.

Instrucciones nutricionales: La ingesta oral de alimentos durante la radioterapia puede ser impedida debido a la pérdida gustativa, cambios en la cantidad y viscosidad de la saliva y dolor. La resultante pérdida de peso conduce a debilidad, inactividad, depresión y susceptibilidad a la infección.

El consejo nutricional y las instrucciones dietéticas son importantes para minimizar la pérdida de peso y prevenir la alimentación nasogástrica.

Los alimentos altos en sacarosa, deben ser evitados, así como los alimentos picantes y ácidos que son intolerables a la sensible mucosa bucal.

Para facilitar la masticación en asociación con hiposalivación y mucositis, los pacientes son encaminados a aumentar la ingesta de fluidos y comer alimentos húmedos servidos a temperatura ambiente. Se recomiendan pequeñas cantidades de alimentos cuando el apetito es mínimo. El uso de



MUCOSITIS BUCAL

tabaco y alcohol se debe discontinuar porque contribuye a la irritación mucosa.

El acondicionamiento de la ingesta oral debe ser monitoreado por medio del chequeo periódico del peso corporal.

CUIDADO DEL PACIENTE DURANTE LA RADIOTERAPIA

El mantenimiento de la higiene bucal óptima, medidas preventivas, y alivio de la incomodidad bucal son las preocupaciones primarias durante el periodo de tratamiento de radioterapia.

La situación bucal, la higiene bucal y las medidas preventivas deben ser revisadas, evaluadas y en caso necesario; reforzadas.

Higiene bucal: Si el cepillado dental se vuelve doloroso, se pueden seguir una o mas de las medidas adicionales; limpieza profesional de la dentición por un higienista bucal durante las visitas semanales; enjuagues bucales con clorhexidina acuosa al 0.1% diariamente para el control adicional de placa, y enjuagues con un anestésico tópico, tal como la lidocaína viscosa poco antes del cepillado dental. Se les debe recomendar a los pacientes suavizar su cepillo con agua caliente antes del cepillado.

Fluoruros tópicos: El fluoruro de sodio neutral al 1% debe ser aplicado cada segundo día por el paciente usando las cucharillas prefabricadas.

Prevención de la mucositis y terapia



MUCOSITIS BUCAL

El uso de prótesis es discontinuado después de que comienza la radioterapia. Con las restauraciones metálicas grandes o coronas localizadas en el campo de radiación, los pacientes deben usar guardas de doble grosor durante la exposición a la radiación.

Una vez que se ha desarrollado la mucositis, puede ser prescrita una suspensión de sucralfato para el alivio del dolor como un agente colutorio (1 g/15 ml).

CUIDADO DEL PACIENTE DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA

Los pacientes deben ser programados para asistir a visitas periódicas y ser juiciosamente seguidos por el resto de sus vidas.

Como un regla general las visitas de revisión deben ser semanales durante el primer mes, cada tres meses durante el siguiente año y menos frecuentemente en los años siguientes.

Prótesis dentales: El trauma al reborde alveolar edéntulo puede resultar en necrosis de los tejidos blandos y conducir a osteoradionecrosis. Las prótesis son consideradas una fuente potencial de trauma.



MUCOSITIS BUCAL

Resequedad bucal: El grado de hiposalivación y retorno de la función glandular salival depende primariamente de la dosis de radiación total y el volumen de tejido glandular salival localizado en el campo de radiación. Los estudios han indicado que casi no hay recuperación del flujo salival cuando las glándulas salivales mayores están localizadas en los portales de tratamiento y reciben dosis acumuladas de 40 Gy. En muchos pacientes con cáncer de cabeza y cuello las dosis acumuladas de radiación exceden los 60-70 Gy.

Alivio de la resequedad bucal: La estimulación de la capacidad residual de las glándulas salivales y alivio de la resequedad bucal. Los sialogogos pueden ser usados para aliviar la resequedad bucal. Se han obtenidos buenos resultados con gomas de mascar sin azúcar y dulces agridulces aunque estos pueden no ser tolerados por la mucosa expuesta a radiación.

Los sialogogos farmacológicos como la pilocarpina han reportado éxito en secreción adicional.

Los sustitutos de saliva que contienen mucina o carboximetilcelulosa también pueden ser prescritos, aunque los sustitutos con mucina parecen ser los mas efectivos.

Recientemente, resultados prometedores fueron obtenidos con el uso de tabletas con mucina en el tratamiento de síntomas bucales de xerostomía.



MUCOSITIS BUCAL

estas tabletas son especialmente útiles cuando se utilizan combinadas con sustitutos de saliva con mucina.

Dentición

Higiene bucal: Los pacientes deben mantener un alto nivel de higiene bucal a través de sus vidas.

Fluoruro tópico: la aplicación tópica de fluoruro debe ser continuada tanto exista la hiposalivación la cual es permanente en la mayoría de los pacientes

La reducción de la frecuencia de aplicación está justificada solo en pacientes con indicaciones objetivas de recobro del fluido salival en combinación con un alto nivel de higiene bucal.

Se debe recordar que en aproximadamente un tercio de los pacientes con xerostomía, no hay correlación entre resequedad bucal objetiva y subjetiva

El fluoruro tópico debe ser aplicado por lo menos dos veces al año. Las aplicaciones pueden ser efectuadas por un dentista o un higienista bucal durante las visitas de seguimiento.

Examen físico y radiográfico

La dentición del paciente debe ser revisada cuidadosamente para lesiones cariosas y cálculo.



MUCOSITIS BUCAL

Cuidado restaurativo y profiláctico

Si se desarrollan lesiones cariosas, deben ser tratadas inmediatamente porque su progresión es rápida en pacientes con xerostomía. Los dientes no vitales localizados en segmentos maxilares expuestos a la radiación deben ser tratados endodóncicamente más que con apicectomía, debido al desarrollo de heridas. Las enfermedades periodontales crónicas pueden inducir osteoradionecrosis y deben ser prevenidas.

Extracciones después de la radioterapia

La extracción de los dientes de segmentos maxilares expuestos a radiación es un factor significativo predisponente a osteoradionecrosis.

La necesidad de extracciones después de la radioterapia usualmente es causada por monitoreo insuficiente antes de la radioterapia y la no cooperación del paciente con el régimen.

Sin embargo, parece que las extracciones limitadas pueden ser realizadas exitosamente dando medidas preventivas adecuadas.

Las extracciones son realizadas con cuidado sobre los tejidos blandos, alveolotomía y cierre primario de las heridas.



MUCOSITIS BUCAL

Prevención de trismus

El trismus con causa muscular, puede desarrollarse en 3 a 6 meses después de la realización de radioterapia. Así los pacientes en riesgo de padecer trismus son aconsejados a continuar con ejercicios durante este periodo y deben ser asistidos por fisioterapia cuando sea indicado la distancia intermaxilar debe ser medida durante las visitas de seguimiento y comparadas con la distancia determinada previa a la exposición a la radiación.¹

Una intervención única eficaz para el tratamiento o profilaxis no ha sido aún identificado. Sin embargo los tratamientos se categorizar en métodos establecidos, experimentales e ineficaces localmente y sistémicamente aplicados y métodos no farmacológicos.

MÉTODOS ESTABLECIDOS

Métodos no farmacológicos aplicados localmente

Higiene bucal:

El pobre cuidado bucal con patología dental y periodontal, tales como la caries dental, enfermedad pulpar y periodontal, incluyendo patología del



MUCOSITIS BUCAL

tercer molar, conduce a un riesgo aumentado para complicaciones bucales en el curso de terapia citotóxica. Similarmente prótesis mal ajustadas aparatos ortodóncicos restauraciones defectuosas y otras fuentes de irritación conducen a un riesgo aumentado de osteoradionecrosis, lesiones periapicales en dientes tratados endodónticamente no parecen predisponer al desarrollo de mucositis bucal. Inspección cuidadosa de la cavidad bucal debe estar incluido en el trabajo diagnóstico antes de la iniciación de terapia potencialmente mucosatóxica y deben repetirse en el curso del tratamiento.

Esta práctica no sólo permite la diferenciación de mucositis oral de cambios preexistentes, tales como penfigoide, liquen plano, leucoplasia, rechazo de injerto.

El pretratamiento meticuloso de los procedimientos restauradores dentales deben ser llevados a cabo por lo menos tres semanas antes de la iniciación de la terapia mucosatóxica, este y el cuidado bucal durante la terapia han demostrado reducir la incidencia y duración de mucositis bucal y las complicaciones infecciosas y los gastos terapéuticos.

La *xerostomía* preexistente está asociado con la colonización bacteriana y así a una mas alta incidencia de mucositis bucal. Además el funcionamiento óptimo de los quimiorreceptores requiere cierta humedad. La xerostomia puede ser aminorada por el tratamiento de cualquier enfermedad adyacente autoinmune, evitando otras drogas que disminuyen el flujo salival (antidepresivos tricíclicos).



MUCOSITIS BUCAL

La mas grande defensa contra la caries por radiación es el uso de fluoruro tópico.

Para ser efectivo, el fluoruro debe ser usado pr lo menos 5 minutos al día de por vida. Si se descontinúa el uso del fluoruro, comenzará la caries. Cuando la caries es rampante, el fluoruro tópico debe ser usado por 10 a 15 minutos dos o tres veces al día.

Los fluoruros tópicos son mejor aplicados en contenedores blandos termoplásticos.

El contenedor debe extenderse 3 a 4 mm mas allá del margen libre de la encía y debe ajustarse íntimamente a los dientes.

Los autores recomiendan que los contenedores son colocados en los dientes por un periodo deseado, y al removerlos se debe enjuagar la boca para remover los excesos. Se debe evitar la alimentación o la ingesta de líquidos por 30 minutos después de la aplicación. Los dientes cariados deben ser restaurados con amalgama que pueda ser fácilmente extendida si se desarrolla caries recurrente.

Los dientes que no son restaurables deben ser pulidos para permitir la limpieza y prevenir la irritación de los tejidos blandos.



MUCOSITIS BUCAL

La necesidad de extracciones dentales antes de la radioterapia ya no es un tratamiento aceptable a menos que los dientes no sean restaurables o tengan enfermedad periodontal severa.

Crioterapia

La aplicación de chispas de hielo está primeramente basada en la idea que la vasoconstricción temporal de la mucosa bucal puede reducir la exposición bucal del epitelio a niveles pico de agentes citostáticos con relativamente corta vida media plasmática, tales como el 5-fluorouracil (5-FU).

El chupar cubos de hielo por media hora durante la infusión intravenosa de 5-FU ha resultado en una incidencia significativamente mas baja y severidad de mucositis bucal, comparado con grupos control en tres ensayos al azar.



MUCOSITIS BUCAL

FARMACOTERAPEUTICA APLICADA LOCALMENTE

AGENTES ANTIMICROBIANOS

La mucosa bucal de los pacientes con cáncer está colonizada por una variedad de microorganismos potencialmente patógenos, especialmente cocos gram positivos, bacterias oportunistas gram negativas y hongos. La integridad trastornada de la barrera epitelial favorece la emergencia de infecciones bucales en el curso de terapia antineoplásica.

Así la necesidad de agentes antimicrobianos para la profilaxis y tratamiento de mucositis bucal ha sido enfatizada por varios autores.

AGENTES ANTIMICÓTICOS

La candidiasis es la infección micótica predominante con sus características membranas blancas o lesiones eritematosas en las comisuras de la boca, paladar blando y lengua. El uso profiláctico agentes antimicóticos ha sido enfatizada en pacientes quienes son propensos a desarrollar granulocitopenia prolongada. La profilaxis tópica con agentes polienos antimicóticos tales como nistatina han demostrado ser ineficaces en la mayoría de los ensayos clínicos, sin embargo el uso tópico de imidazoles como el clotrimazol y fluconazol reduce significativamente la incidencia y



MUCOSITIS BUCAL

duración de la candidiasis orofaríngea en pacientes con tratamiento mieloablativo.

Enjuagues bucales multimodales con anfotericina B han sido aplicados exitosamente para descontaminación selectiva de la cavidad oral y tratamiento de candidiasis bucal.

AGENTES ANTIVIRALES

Los virus particularmente virus del herpes simple tipo I y varicela zoster representan los patógenos agravantes mas comunes de la mucositis bucal en la terapia antineoplásica. Las manifestaciones de infecciones virales se manifiestan mas comúnmente alrededor del día 18 después de la quimioterapia o terapia mieloablativa.

Para pacientes seropositivos y mielosuprimidos el tratamiento sistémico y tópico con aciclovir es efectivo en el manejo de infecciones herpéticas bucales y para prevenir la infección orofaríngea.

AGENTES ANTIBACTERIALES

Infecciones odontogénicas y gingivales representan la mayor fuente de complicaciones de mucositis bacterianas. Las especies aeróbicas como



MUCOSITIS BUCAL

pseudomonas, estafilococos, bacterias anaeróbicas como Bacteroides, Veillonella y endotoxina juegan un papel determinante en la fase bacteriana.

Las tabletas antibióticas con polymixin E, tobramycin y anfotericina B, han demostrado eliminar exitosamente la flora microbiana patogénica. Similarmente los enjuagues bucales profilácticos basados en sucralfatos con ciprofloxacino o ampicilina también reducen la mucositis inducida por radiación.

ANESTÉSICOS LOCALES

Aunque no protegen la integridad o aceleran el recobro de la mucosa bucal, las soluciones bucales que contienen anestésicos locales, frecuentemente alivian el dolor causado por la mucositis bucal aunque también interfieren con la percepción del sabor, contribuyendo a la hipoalimentación, su uso profiláctico debe evitarse. Sin embargo, en pacientes con incomodidad bucal, el uso sistémico ha sido enfatizado.¹

Los analgésicos tópicos pueden ser usados cuando el dolor bucal causado por mucositis generalizada es un problema.

El benadryl y kaopectate mezclados en proporciones iguales pueden también ser usados para el alivio sintomático. Los pacientes son instruidos a enjuagar con 10 a 15 ml cada 3 hrs y escupir la solución. Las lesiones localizadas, como úlceras pueden ser tratadas por la aplicación directa de



MUCOSITIS BUCAL

benzocaína en vehículo oleoso. El dolor severo refractario puede ser tratado con analgésicos sistémicos como la codeína y morfina.¹¹



MUCOSITIS BUCAL

ACERCAMIENTOS EXPERIMENTALES

MÉTODOS NO FARMACOLÓGICOS APLICADOS LOCALMENTE

ESCUDOS DE RADIACIÓN

La remoción de partes desprendibles de prótesis y fabricación de protectores de radiación así como bloques protectores de mucosa reducen la radiación de la mucosa no involucrada y evitan la diseminación de electrones secundaria de restauraciones dentales largas e implantes, pueden reducir complicaciones bucales sin afectar el control del tumor local.

LASER

La aplicación de lasers de baja energía helio-neon (laser suave), ha demostrado reducir la incidencia y aceleración de la reepitelización bucal, influencia favorablemente el resultado de la mucositis bucal en pacientes sometidos quimioterapia mieloablativa sin efectos colaterales notables.



MUCOSITIS BUCAL

AGENTES PROTECTORES DE LA MUCOSA Y ANTIINFLAMATORIOS.

CAMOMILA

Los principales ingredientes de las infusiones de manzanilla son los **chamazulenes** que exhiben efectos antiinflamatorios; **levomenol** con efectos antiinflamatorios, espasmolíticos, y efectos antipépticos y antibacteriales; **polienos** y **flavonoides** actuando espasmolíticamente.

Dado que la manzanilla es económica y fácilmente disponible y debido a que sus efectos secundarios como la desecación son generalmente leves, es muy frecuentemente usado como emulsión bucal suave.

La eficacia de otras esencias herbales astringentes y antiinflamatorios frecuentemente usados incluyen la salvia, tormentil y linaza, no han sido aun evaluados en ensayos clínicos.

SUCRALFATO

El sucralfato es una sal de aluminio básica de sulfato de sucrosa predominantemente usada como agente terapéutico en pacientes con enfermedad péptica ulcerativa. Al contacto con la mucosa ulcerada el



MUCOSITIS BUCAL

sucralfato genera una capa protectora parecida a una pasta por la formación de un enlace iónico a las proteínas y promueve la producción local de prostaglandina E2, la cual es un estimulante citoprotector, aunque el sucralfato parece tener poco beneficio cuando se compara con la higiene bucal estándar y tratamiento sintomático de la mucositis bucal.

VITAMINA E

La razón para el uso tópico de tocoferol esta basada es su potencia estabilizadora de la membrana y antioxidante, interfiriendo con el daño inflamatorio causado por especies de oxígeno y radicales libres creados en el curso de la quimioterapia y la radioterapia.¹

Las vitaminas y otros antioxidantes han sido examinados en estudios pequeños de pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia combinada con algunos resultados promisorios.¹¹

CITOCINAS FACTOR DE TRANSFORMACIÓN DE CRECIMIENTO BETA 3

Inhibe la proliferación de las células basales bucales, disminuyendo la incidencia y aliviando el curso de la mucositis bucal en modelos animales cuando se aplica profiláctimante.



MUCOSITIS BUCAL

FACTOR DE TRANSFORMACIÓN DE CRECIMIENTO BETA 3

Este factor inhibe la proliferación de células basales orales, disminuyendo la incidencia y aliviando el curso de mucositis bucal en animales cuando se utiliza profilácticamente, se ha usado satisfactoriamente en estudios piloto en pacientes con cáncer mamario.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF) Y FACTOR ESTIMULANTE DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS (GM-CSF)

La acumulación de neutrófilos activados subsecuente a la administración sistémica de G-CSF (filgrastim) y GM-CSF (molgramostin) ha mostrado un realce en los mecanismos de defensa en el tratamiento de reparación de heridas con resolución complicada, así como úlceras venosas crónicas, el uso sistémico y local de estos factores ha sido evaluado para la prevención y tratamiento de mucositis bucal inducida por quimioterapia.

Los enjuagues con GM-CSF ha mostrado alivio marcado de la mucositis bucal existente.



MUCOSITIS BUCAL

AGENTES ANTISÉPTICOS

YODO-POVIDONA

La eficacia de los efectos antisépticos incluyendo antivirales, antibacteriales, y antimicóticos, han resultado en el uso frecuente de yodo – povidona (PVP-iodine) como una droga terapéutica y preventiva en la mucositis bucal inducida por quimioterapia y radioterapia. En estudio al azar demostró que los enjuagues bucales con PVP – iodine en adición al tratamiento estándar con nistatina tópica rutosidos, pantenol e inmunoglobulinas sistémicas reduce la incidencia, severidad y duración de mucositis bucal en 40 pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

ENJUAGUES BUCALES MULTIAGENTES: EL PAPEL DE LOS CORTICOSTEROIDES, AGENTES PROTECTORES Y DEXPANTHENOL

Varios enjuagues bucales tópicos con corticosteroides, desinfectantes, sustancias antimicrobianas, sucralfato, bicarbonato de sodio o anestésicos locales son usados en la profilaxis y terapia de la mucositis bucal inducida por quimioterapia y radioterapia. Mientras que muchos “cocteles” terapéuticos contra la mucositis con contenidos de corticosteroides han mostrado resultados promisorios en estudios pilotos, los datos en largo plazo de ensayos evaluatorios del uso de agentes únicos evaluando el uso



MUCOSITIS BUCAL

profiláctico y terapéutico tópico y sistémico de esteroides son escasos y deficientes.

CAPSAICINA

Un estudio piloto utilizando capsaicina, un potente inhibidor del dolor neuropático en un vehículo dulce ha demostrado una reducción marcada del dolor oral.

FARMACOTERAPEUTICA APLICADA SISTEMICAMENTE

G-CSF Y GM-CSF /

La administración sistémica de GM-CSF reduce significativamente la incidencia y severidad de mucositis bucal en pacientes que experimentan quimioterapia convencional, acortando la duración de la mucositis. En regímenes mieloablativos sin influenciar la incidencia de mucositis bucal

Varios ensayos clínicos han apuntado la idea de si la administración de G-CSF también ejerce efectos protectores sobre la integridad mucosa.



MUCOSITIS BUCAL

AMIFOSTINE

La amifostina es un agente citoprotector antioxidante tomado selectivamente de células no malignas sin protección detectable de celular tumorales a dosis mayores de 500mg y uso intravenoso a dosis mayores de 740 mg/m². efectos colaterales como náusea e hipotensión parecen ser pronunciadas a altas dosis, el uso profiláctico reportó una reducción de la incidencia y severidad de la mucositis bucal.

La sustancia reduce la ocurrencia y severidad de la mucositis bucal durante la movilización celular sanguínea con altas dosis de ciclofosfamida y radiación corporal total.

BETA CAROTENO

Basado en la observación que el beta caroteno puede producir regresión de la leucoplasia bucal por la inducción de la diferenciación celular, los efectos del beta caroteno han sido evaluados en un pequeño estudio al azar en pacientes que se sometían a quimioterapia simultánea. En este ensayo se observó una disminuida incidencia significativa de mucositis bucal.



MUCOSITIS BUCAL

AZELASTINE

El Azelastine hidrocloreto es un antiinflamatorio antioxidante y antihistamina. Ozaki et al. Reportó una reducción significativa de la incidencia y severidad de la mucositis bucal durante la quimiorradiación en pacientes tratados profilácticamente con azelastine, vitaminas C y E y glutatión comparada con un grupo control que no recibió azelastine.

PROPANTHELINE

Un ensayo clínico demostró una reducción de mucositis bucal causada por etoposide. Propantheline es un agente anticolinérgico que reduce el flujo salival y por lo tanto, la excreción salival de etoposide.

INMUNOGLOBULINAS

Basado en la disminución observada de niveles salivales y sistémicos de inmunoglobulinas subsecuentes al tratamiento antineoplásico y la predisposición a inmunomodulación, la administración intravenosa o intramuscular de inmunoglobulinas son frecuentemente usadas en profilaxia multimodal y regímenes terapéuticos para mucositis bucal inducida por radioterapia.



MUCOSITIS BUCAL

TRATAMIENTOS INEFICACES

FARMACOTERAPÉUTICA APLICADA LOCALMENTE

ALLOPURINOL Y URIDINA

La razón para el uso tópico de alopurinol para la prevención de mucositis bucal inducida por 5-FU estaba basada en la inhibición de la orotidilato decarboxilasa, una enzima responsable de la formación de metabolitos 5-FU citotóxicos. Mientras que en estudios iniciales de la administración tópica de alopurinol reportó una reducción de la toxicidad mucosa, los estudios sucesivos fallaron en confirmar estos hallazgos. En contraste un estudio clínico al azar doble ciego encontró una mas alta incidencia de mucositis bucal en pacientes tratados profilácticamente con alopurinol.

CLORHEXIDINA

El gluconato de clorhexidina, una bisguanidina con actividad amplio espectro antibacterial y antimicótica y enlace sostenido a las superficies bucales ha sido investigado intensamente respecto a su eficacia terapéutica y profiláctica en la mucositis bucal. Los estudios al azar fallaron al confirmar



MUCOSITIS BUCAL

los efectos postulados de la clorhexidina, además, de la emergencia de infecciones causadas por bacilos gram negativos a pesar de los enjuagues bucales con clorhexidina, los enjuagues bucales indujeron incomodidad y se reportó la interferencia con el efecto antimicótico de la nistatina. Según la evidencia derivada de ensayos clínicos, la clorhexidina no puede ser recomendada para la profilaxis o tratamiento de mucositis bucal en el curso del tratamiento antineoplásico. ²

La clorhexidina reduce la carga microbiana bucal pero generalmente sin efecto en el desarrollo o severidad de mucositis.

Los enjuagues bucales comerciales son problemáticos debido a su alto contenido de alcohol, lo cual tiende a deshidratar los tejidos bucales y alterar la flora bucal. ¹⁰

PEROXIDO DE HIDRÓGENO

En un estudio prospectivo que involucró pacientes que se sometían a radioterapia radical, el tratamiento con enjuagues con peróxido de hidrógeno (3.5%) estuvo asociado con un riesgo aumentado para mucositis cuando se comparó con enjuagues regulares con enjuagues bucales salinos.

El peróxido de hidrógeno falló demostrar actividad como un desinfectante profiláctico o terapéutico de la mucosa en pacientes con mucositis.



MUCOSITIS BUCAL

FARMACOTERAPEUTICA APLICADA SISTEMICAMENTE

PENTOXIFILINA

El uso sistémico de pentoxifilina, la cual puede regular la producción inducida de endotoxina de TNF-alfa, ha sido evaluada intensamente basado en un estudio relativamente pequeño que reportó la eficacia en la prevención de mucositis bucal en pacientes que se someten a terapia mieloablativa. Sin embargo ninguno de los estudios consecutivos placebo y al azar demostraron ser efectivos.¹



MUCOSITIS BUCAL

Debido a las opciones de tratamiento para la mucositis bucal inducida por radioterapia y quimioterapia son limitadas, la profilaxis de esta complicación debilitante debe ser enfatizada. El tratamiento y control de la patología bucal adyacente son esenciales para minimizar las secuelas agudas y crónicas de la terapia antineoplásica. La terapéutica para la mucositis bucal manifiesta tiene un carácter de soporte y paliativo. Esta enfocada para aliviar los síntomas y evitar la complicación secundaria, tal como la deshidratación, caquexia e infección. También está enfocada para mejorar la calidad de vida del paciente y establecer la adhesión del paciente al plan de tratamiento.

Además de las intervenciones no farmacológicas, incluyendo crioterapia, escudos de radiación, tratamiento con laser, e higiene bucal, una gran cantidad de drogas han sido evaluadas exitosamente como agentes profilácticos y terapéuticos para la mucositis bucal.

Sin embargo, además de todas aquellas intervenciones mecánicas y farmacológicas, el personal médico no debe ignorar el efecto positivo del cuidado médico amable. En un estudio al azar, Janjan NA demostró que el contacto personal intensivo por parte del personal de enfermería, aceleró la adaptación del paciente al régimen analgésico requerido durante la quimioterapia o radioterapia y redujo significativamente la incomodidad bucal asociada con la mucositis, lo cual disminuyó la necesidad de medicación contra el dolor.²



MUCOSITIS BUCAL

La mucositis severa es la causa mayor de morbilidad entre pacientes que experimentan una alta dosis de quimio-radioterapia seguida por el trasplante de médula ósea.

Los pacientes quienes comienzan la quimioterapia con un buen nivel de servicios bucales mejorados, han descrito un riesgo mas bajo de mucositis y complicaciones bucales que los pacientes con un mal servicio bucal.

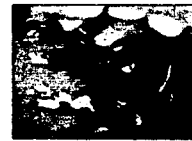
Sin duda la condición de la cavidad bucal puede ser un indicador exacto del grado de mielosupresión en pacientes siendo tratados con quimioterapia para desordenes hematológicas malignas.

Las infecciones bucales crónicas subclínicas pueden convertirse en agudas en los pacientes inmunosuprimidos.

Los pacientes que experimentan quimioterapia contra cáncer deben tener una examinación bucal completa previo al tratamiento y en un periodo regular a través de la quimioterapia hasta que las cuentas sanguíneas regresen a niveles aceptables.⁹

La placa dental es considerada uno de los indicadores mas confiables del cepillado dental.

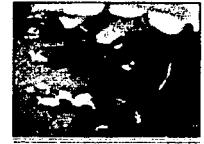
En conclusión el cuidado bucal intensivo ha probado ser eficiente en la disminución de la ocurrencia de mucositis bucal en pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis.³



MUCOSITIS BUCAL

- 1.- Jansma, J. Vissink, A., Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy, *Cancer*, 70, 2171-2180, 1992.
- 2.- Kostler, W.J., Hejna, M., Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment, *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 290-315.
- 3.- Borowski, B., Benhamou, J.L., Prevention of oral mucositis in patients treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation: A randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncology*, 1994, 30, 93-97.
- 4.- Ferretti, G A., Paybould, T.P., Chlorexidine profilaxis for chemotherapy-and radiotherapy-induced stomatitis. A randomized double blind trial, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1990, 69, 331-338.
- 5.- Sonis, S.T., Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity, *Oral Oncology*, 34, 1998, 39-43.
- 6.- Engelmeier, R L., King, G E., Complications of head and neck radiation therapy and their management, *Journal of Prosthetic Dentistry*, 49, 1993, 514-522.
- 7.- Sonis, S., Kunz, A., Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head and-neck malignancies, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 65, 1998, 19-22.
- 8.- Guggenheimer J., Verbin, R., Clinicopathologic effects of Cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa, *Oral Surgery*, 1977, 44, 58-62.
- 9.- Lockhart, P., Sonis, S., Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving Cancer Chemotherapy, *Oral Surgery*, 1979, 48, 21-27.
- 10.- Parulekar W., Mackenzie, R., Scoring oral mucositis, *Oral Oncology*, 1998, 34, 63-71.
- 11.- Sonis, S.T., Letters, *Oral Oncology*, 1999, 35, 224-226.
- 12.- Brown, L.B., The effect of radiation-induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels, *Oral surgery*, 1976, 41, 83-92.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



MUCOSITIS BUCAL

Ablación: Amputación, extirpación de cualquier parte del cuerpo o eliminación de un tejido en crecimiento o una sustancia nociva.

Apoptosis: Muerte celular programada.

Eritema: enrojecimiento o inflamación de la piel o las membranas mucosas como resultado de la dilatación y congestión de los capilares superficiales.

Disgeusia: Distorsión en la percepción de los sabores.

Fotosensibilidad: cualquier respuesta anormal frente a la exposición a la luz.

Neutropenia: disminución anormal del número de neutrófilos en la sangre.

Odinodisfagia: dolor fuerte urente y opresivo que se produce al deglutir, causado por irritación de la mucosa o por un trastorno muscular del esófago.

Osteoradionecrosis: destrucción y muerte del tejido óseo a consecuencia de radioterapia.

Trismus: espasmo tónico prolongado de los músculos de la mandíbula.