



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES BAJO
TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ADRIANA SALAZAR SALAZAR

TUTOR: MTRO. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO

ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

MÉXICO, D. F.

2008



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.



AGRADECIMIENTO

Mi mayor agradecimiento al Mtro César Augusto a quien gracias a su apoyo y dedicación, logré terminar esta tesina. Por todo este tiempo que me ha brindado, quiero decirle: Muchas Gracias!!!!

A la Dra Luz del Carmen: por el apoyo y el empeño que día con día refleja en cada una de las clases que imparte y los sabios consejos que nos servirán en nuestra vida profesional. Muchas Gracias

DEDICATORIAS

A mis Padres:

De quienes he recibido el amor, pero sobre todo la vida y el apoyo infinito durante toda mi carrera como estudiante. Les dedicó este trabajo y toda mi admiración. Gracias y que Dios los Bendiga.

A MI MADRE.

Gracias mamá por toda la sabiduría y la fortaleza que de ti he aprendido, de las etapas tan difíciles a las que te has enfrentado y aún sigues de pie luchando y logrando lo que te propones. Te Amo y quisiera algún día poder ser un poco de lo que grande que tú eres.

A MI PADRE:

Gracias papá porque me has ayudado para lograr terminar uno de mis más grandes sueños, el cual yo sé que sin ti no lo hubiera logrado.

A MI FAMILIA

Porque gracias a su apoyo logré terminar, por las palabras que me brindaron para seguir adelante y hoy quiero a cada uno de ustedes agradecerles por haber confiado en mí.

A EDUARDO PALMA

A ti amor por todo el apoyo, comprensión y cariño que me has brindado durante los momentos difíciles y las palabras hermosas que día con día has podido compartir conmigo. Gracias por todo y sabes que Te Amo.



1. INDICE

2.- INTRODUCCIÓN.....	3
2.1 CAVIDAD BUCAL.....	5
2.2 MUCOSA BUCAL.....	6
2.2.1 EPITELIO.....	7
2.2.2 TIPOS DE EPITELIO.....	8
2.2.3 RECAMBIO DEL EPITELIO.....	14
2.3 MEMBRANA BASAL.....	15
2.4 LÁMINA PROPIA.....	18
2.5 SUBMUCOSA.....	19
2.6 CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSA.....	25
2.6.1 MUCOSA DE REVESTIMIENTO.....	25
2.6.2 MUCOSA MASTICATORIA.....	26
2.6.3 MUCOSA ESPECIALIZADA O SENSITIVA.....	26
3.- PRINCIPALES NEOPLASIAS DE CABEZA Y CUELLO.....	26
4.- TIPOS TRATAMIENTO.....	27
4.1 RADIOTERAPIA.....	27
4.1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	27
4.1.2 PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA.....	28
4.1.3 GENERALIDADES SOBRE LA INTERACCIÓN RADIACIÓN- MATERIA VIVA.....	30
4.1.4 FACTORES QUE MODIFICAN LA RADIOSENSIBILIDAD.....	33



4.2 QUIMIOTERAPIA.....	35
4.2.1 OBJETIVOS.....	35
4.2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	36
4.2.3 PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA.....	37
4.2.4 ANTINEOPLÁSICOS.....	38
4.2.5 ANTINEOPLÁSICOS CAUSANTES DE MUCOSITIS.....	42
▪ 5-FLUOROURACILO.....	42
▪ METROTEXATO.....	44
▪ CISPLATINO.....	46
4.2.6 ADMINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA.....	47
5.- MUCOSITIS ORAL COMO PRINCIPAL COMPLICACIÓN.....	48
5.1 ETIOLOGÍA.....	51
5.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	58
5.3 TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS.....	62
5.4 TIPOS DE MUCOSITIS.....	63
6.- ACTITUD Y ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.....	66
7.- CONCLUSIONES.....	71
8.- REFERENCIAS.....	73



2. INTRODUCCIÓN

La mucositis oral es una patología causada por los efectos secundarios tóxicos de los agentes citotóxicos y de los efectos locales de la radiación sobre la mucosa oral en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, y en la mucosa gástrica en otros cánceres como el de estómago. Epidemiológicamente esta patología tiene una prevalencia en aproximadamente el 40% de los pacientes que reciben este tipo de tratamientos.

La mucositis oral corresponde a una inflamación de la mucosa de la boca que abarca desde enrojecimientos hasta úlceras graves. Los síntomas de la mucositis varían presentándose desde dolor e incomodidad a la incapacidad para tolerar la ingesta de los alimentos o líquidos.

La mucositis puede limitar la capacidad del paciente para tolerar la quimioterapia o la radioterapia, esto puede ser tan grave como para retrasar el tratamiento y limitar la efectividad de la terapia del cáncer, lo que conlleva a que en determinados casos ese cáncer progrese hacia metástasis y después comprometa la salud hasta llevar a la muerte.

Los pacientes con la mucosa oral dañada y que tienen el sistema inmune deprimido, como consecuencia de la quimioterapia y radioterapia, son propensos a que se favorezcan la presencia de infecciones en la boca como el caso de candidiasis oral. La mucositis puede afectar la encía y a la condición dental de los pacientes, también puede afectar la capacidad de hablar y la autoestima se ve disminuida, comprometiendo la respuesta del paciente al tratamiento y/o a los cuidados paliativos.



Hasta el momento los esfuerzos por descubrir nuevas alternativas para disminuir los efectos tóxicos de la radioterapia y la quimioterapia ya que las que existen hasta el momento no reducen totalmente estos efectos, todavía se encuentran en investigaciones, sin embargo para estos pacientes que reciben este tratamiento la calidad de vida se encuentra disminuida por las repercusiones orales que presentan , comprometiendo tanto la tolerancia a los alimentos, el hablar, y que también repercute en los aspectos psicológicos.



2.1 CAVIDAD BUCAL

Anatómicamente la cavidad oral se encuentra limitada hacia delante por los labios, hacia atrás, por el istmo de las fauces, hacia arriba, por la bóveda palatina, abajo por la lengua y el piso de la boca; y a los lados por los carrillos o mejillas que constituyen las paredes laterales. Está compuesta por un conjunto de órganos asociados que realizan en común múltiples funciones específicas como la masticación y trituración de alimentos, secreción de saliva, absorción, la deglución, la fonación y lenguaje articulado. Esta formada por tejidos duros como los elementos dentarios y el hueso alveolar otros, son estructuras blandas que rodean, sostienen y protegen a las estructuras o tejidos duros, y lubrican la cavidad bucal (mucosa y glándulas salivales).⁴

Los órganos que constituyen la Cavidad Bucal son:

- ❖ Labios
- ❖ Mejillas
- ❖ Lengua
- ❖ Paladar
- ❖ Dientes
- ❖ Periodonto
- ❖ Glándulas salivales



2.2 MUCOSA BUCAL

Generalidades

La cavidad bucal, como toda cavidad orgánica que se comunica con el exterior, está formada por una membrana mucosa de superficie húmeda, esta humedad, es aportada por las glándulas salivales principales y accesorias, es necesaria para el mantenimiento de la estructura normal de los tejidos. Si la secreción de saliva cesa, la superficie epitelial sufre un proceso regresivo.

La mucosa bucal, esta formada por dos capas de tejidos estructural y embriológicamente diferentes: una capa superficial constituida por tejido epitelial, de origen ectodérmico el epitelio y otra capa de tejido conectivo, de origen ectomesenquimático (derivado de las células de la cresta neural) la lámina propia o corion. Ambas están conectadas por la membrana basal, esta relación no es lisa, sino que suele ser ondulada, debido a que el tejido conectivo emite prolongaciones, hacia el epitelio, denominadas, papilas coriales. El epitelio se proyecta hacia la lámina propia en forma de evaginaciones que se interdigitan con las papilas coriales y reciben el nombre de crestas epiteliales. Esta disposición estructural en las papilas y crestas facilita la nutrición del epitelio de la mucosa oral al permitir una mayor proximidad entre el tejido conjuntivo vascular y el tejido epitelial no vascularizado. El epitelio se mantiene constantemente lubricado por acción de la saliva la mucosa bucal puede estar unida o no a la submucosa según el tipo de epitelio. ⁴

2.2.1 EPITELIO BUCAL

El epitelio de la mucosa bucal es de tipo plano o pavimentoso estratificado, puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado, según la localización presenta diferencias estructurales y funcionales. Las células epiteliales están estrechamente unidas entre sí, de manera que forman una barrera funcional de protección entre el medio bucal y el tejido conectivo. (Fig. 1)⁴

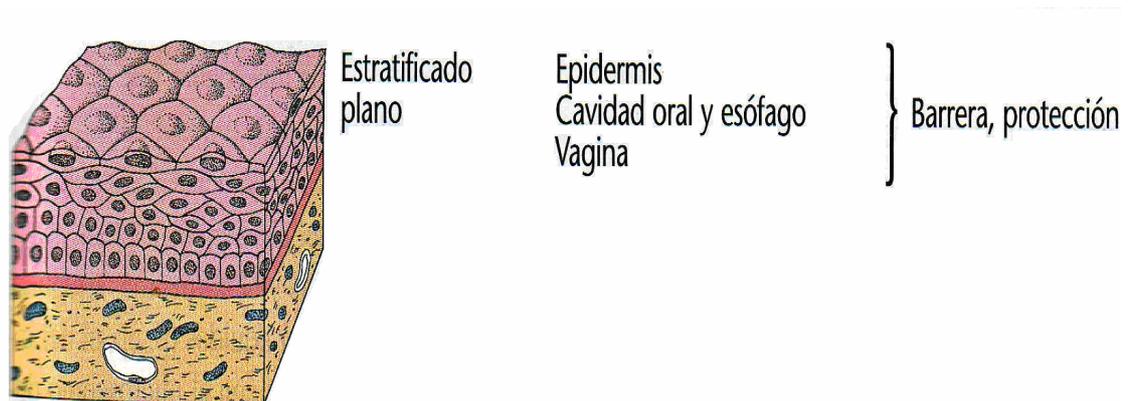


Figura 1: Epitelio plano estratificado de la cavidad oral. Imagen tomada de. **Ross H, Michael.** *Histología Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular.* 2005.

2.2.2 TIPOS DE EPITELIO

Epitelio plano estratificado queratinizado

Está constituido por dos tipos de poblaciones celulares: la población intrínseca, propia del epitelio formada por los queratinocitos, que representan el 90% de la población celular y la población extrínseca, de origen ajeno al epitelio, formada por una población de células

permanentes o residentes que representan el 9% de la población celular del epitelio y una población transitoria que representa el 1%.

Las permanentes reciben la denominación de células dendríticas o células claras y que agrupan a los melanocitos, a las células de Merkel y a las células de Langerhans. La población transitoria está formada por: granulocitos, linfocitos y monocitos que ocasionalmente infiltran el epitelio. (Fig. 2)

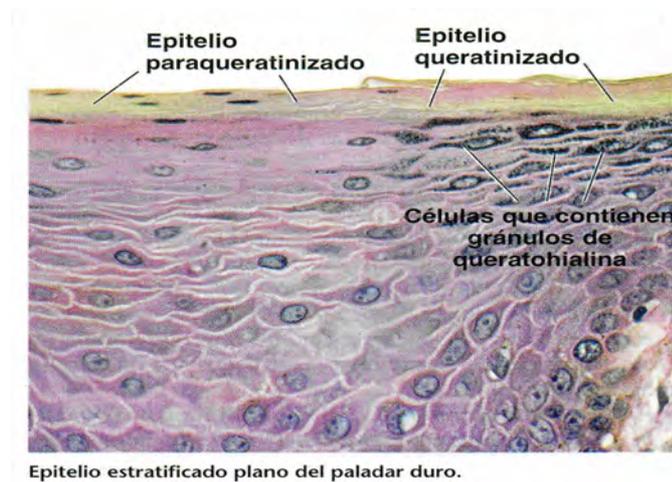


Figura 2. Tipos de Epitelio. Imagen tomada de. **Ross H, Michael.** *Histología Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular.* 2005.

Población Intrínseca

Queratinocitos: Este tipo de células se caracterizan por queratinizarse. Durante su evolución sufren una migración desde las capas más profundas hasta la superficie, después de la mitosis pueden permanecer en la capa basal o dividirse nuevamente antes de migrar hacia el exterior para transformarse en una célula especializada.



Durante la citodiferenciación sufre cambios biológicos y morfológicos para convertirse finalmente en una escama eosinófila queratinizada que más tarde se descama y se desprende en el medio bucal.

Los queratinocitos del epitelio bucal se disponen, formando cuatro capas o estratos:

- ❖ Estrato Basal
- ❖ Estrato Espinoso
- ❖ Estrato Granuloso
- ❖ Estrato Córneo

Estrato Basal o germinativo: Constituido por una capa única de células de forma cúbica o cilíndrica, el núcleo es redondo y el citoplasma es intensamente basófilo, esto se debe a los ribosomas y el retículo endoplasmático rugoso (RER), lo cual indica actividad de síntesis de proteínas. Los queratinocitos son responsables de la formación de la lámina basal. Las células basales o queratinocitos basales se comunican con la membrana basal mediante hemidesmosomas, entre ellos se establecen uniones intercelulares del tipo de los desmosomas. En este estrato se observan figuras mitóticas y comienza el proceso de renovación epitelial a partir de las células madres. En esta capa se hallan también inmersos los meloncitos, células de Merkel y células Langerhans.



Estrato espinoso: Está formado por varias hileras de queratinocitos, las células que lo constituyen son poligonales con núcleo redondo pequeño de cromatina laxa, con el citoplasma ligeramente basófilo que se caracteriza por presentar tonofibrillas que parecen atravesar los espacios intercelulares.

Estrato granuloso: Está constituido por dos o tres capas de células aplanadas o escamosas con un núcleo pequeño de cromatina densa. El citoplasma está lleno de gránulos de queratohialina intensamente basófilos. Los tonofilamentos son muy abundantes y están en íntima relación con los gránulos de queratohialina, los cuales en el proceso de queratinización formarán la sustancia interfibrilar que une los haces de tonofilamentos. Este estrato presenta unos organoides característicos de los epitelios queratinizados: los cuerpos de Odland (queratinosomas), que se encuentran en las células granulosas más profundas y que pueden hallarse en las células del estrato espinoso. Desempeñan un papel importante en la formación de una barrera impermeable al agua.

Estrato córneo: Se caracteriza por estar constituido por células planas, sin núcleo evidente y con citoplasmas fuertemente acidófilos. Estas células reciben la denominación de corneocitos y no presentan gránulos de queratohialina. El citoplasma puede estar ocupado por haces de filamentos de una forma total (corneocitos densos) o de forma parcial (corneocitos claros).



La membrana plasmática es más gruesa que en las células de las capas más profundas, las uniones intercelulares se modifican, lo que facilita la descamación celular y desaparecen los desmosomas y las células entran en contacto unas con otras mediante interdigitaciones. Las células superficiales del epitelio bucal plano estratificado queratinizado normalmente no forman un verdadero estrato córneo. A diferencia de lo que ocurre en la piel estas células pueden ser eliminadas individualmente sin que forme una membrana que actúe como una barrera impermeable semejante a una película delgada.⁴

Población extrínseca permanente

Melanocitos: Son células claras con núcleo pequeño y citoplasma redondeado, con prolongaciones alargadas de aspecto dendrítico. El cuerpo se ubica en estrato basal. Derivan del ectodermo de la cresta neural, los gránulos formados inicialmente se denominan premelanosomas y carecen de melanina. Al madurar se transforman en gránulos densos que contienen melanina y que reciben el nombre de melanosomas. Se localizan entre los queratinocitos apoyando el cuerpo celular sobre la membrana basal y extendiendo sus prolongaciones entre los queratinocitos, pero sin establecer con ellos uniones desmosómicas. El número de melanocitos es independiente del color de la mucosa bucal y de la piel.



Células de Merkel: Se localizan entre las células de la capa basal del epitelio bucal o epidermis, se diferencia de los melanocitos porque carecen de prolongaciones de tipo dendrítico. La base de la célula de Merkel está en contacto con una terminación nerviosa expandida. Son células claras con escasos y pequeños gránulos densos de forma esférica. Las pruebas neurofisiológicas indican que son células sensoriales, especialmente adaptadas para la percepción de la presión o sea mecanorreceptores. ⁴

Células de Langerhans: Poseen prolongaciones de tipo dendrítico, estructuralmente contienen gránulos de forma bastoniforme llamados gránulos de Birbeck. Derivan del mesénquima, desempeñan una importante función encargada de procesar y presentar los antígenos a los linfocitos T, de manera que son responsables de iniciar una respuesta inmunológica rápida a los antígenos que entran en el epitelio. ⁴

Por este mecanismo las células de Langerhans incorporan los antígenos ligados a la membrana para su procesamiento. Por lo que están vinculados al sistema MALT (sistema de defensa inmunológico inespecífico asociado a las mucosas). Esta barrera natural brinda protección frente a los microorganismos que pueden atravesar la mucosa cuando ésta se encuentra intacta. También tiene la capacidad de la microbiota o que contribuye a limitar la proliferación de los agentes infecciosos.



Población extrínseca transitoria

Los granulocitos, linfocitos y monocitos: constituyen células que pueden infiltrarse ocasionalmente en el epitelio bucal.

Epitelio Plano Estratificado

Las diferencias con los estratos basal, espinoso y granuloso se manifiestan en los elementos celulares del estrato córneo superficial, que en este tipo de epitelio conservan sus núcleos y también algunas organelos celulares parcialmente lisadas; hasta que se descaman. Estas células son acidófilas, lo cual indica un metabolismo celular escaso. Las interdigitaciones constituyen el mecanismo fundamental de cohesión celular. ⁴

Epitelio Plano Estratificado no Queratinizado

Se diferencia del epitelio queratinizado principalmente porque no produce la capa superficial córnea y carece, además, del estrato granuloso.

Las capas de un epitelio no queratinizado son:

- ❖ Capa basal
- ❖ Capa intermedia
- ❖ Capa superficial

Capa basal: Las células son semejantes.



Capa intermedia: Esta presenta células poliédricas con núcleo redondo de cromatina laxa y citoplasma poco basófilo, provisto de abundante cantidad de glucógeno. Las células no tienen aspecto espinoso y están asociadas mediante desmosomas, las uniones intercelulares predominantes son las interdigitaciones y las superficies celulares se hallan adosadas más íntimamente que las células espinosas de otros tipos de epitelios.

Capa superficial: Esta constituida por células aplanadas, nucleadas, de aspecto normal las cuales finalmente se descaman, al igual que lo hacen las escamas córneas. ⁴

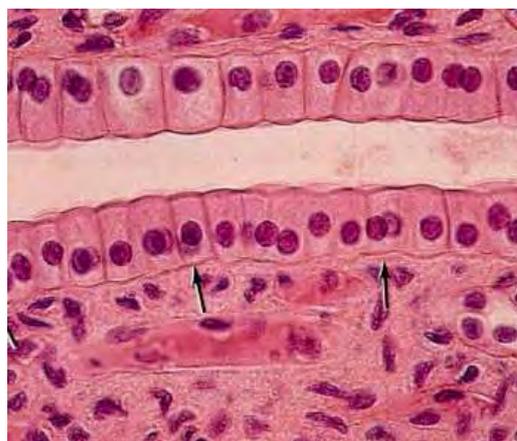
2.2.3 RECAMBIO DEL EPITELIO

La mayoría de las células epiteliales tienen un tiempo de vida definido, menor que el del organismo. Los epitelios de revestimiento y los epitelios de muchas glándulas simples pertenecen a una categoría de poblaciones celulares de renovación continúa. El ritmo de recambio celular es característico de un epitelio específico, por ejemplo, las células que revisten la mucosa del intestino delgado se renuevan cada 4-6 días en los seres humanos, las células de reemplazo son producidas por actividad mitótica en el fondo de las glándulas intestinales.

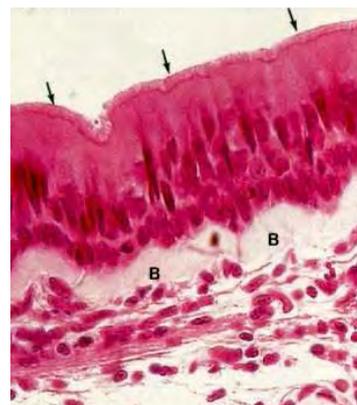
Se estima que el epitelio normal de la mucosa bucal se reemplaza completamente cada 7 a 14 días, el epitelio estratificado plano de la piel es reemplazado en la mayoría de los sitios en un período de alrededor de 28 días¹. Las células de la capa basal de la epidermis, que forma el llamado estrato basal o germinativo, sufren mitosis para hacer efectiva la renovación celular. Una vez que se diferencian, estas células son empujadas hacia la superficie por las nuevas células que se van produciendo en el estrato basal, al final estas células se queratinizan y se descaman ²

2.3 MEMBRANA BASAL

La separación entre el epitelio y el tejido conectivo se realiza mediante la membrana basal. La membrana basal está constituida por dos regiones: la lámina basal sintetizada por las células epiteliales y la lámina reticular formada por las células del tejido conectivo (Fig. 3). ⁴



Las flechas señalan la membrana basal



Membrana basal

Figura 3.- Histología de la membrana basal de la mucosa bucal. Imagen tomada de <http://hjalданamarcos.bravepages.com/unidades/unidad3/imagenes/Basal.jpg>



Lámina Basal: Consta de dos estratos, lúcida y la lámina densa, ambas de un grosor de 50nm. Estas estructuras forman una red tridimensional de cordones de 3,4nm de grosor. En la lámina densa la red es muy tupida a diferencia de la que existe en la lámina lúcida. En este último nivel los cordones cruzan desde la lámina densa hasta la membrana distal de las células epiteliales. En la lámina lúcida se detectan preferentemente laminina y entactina, en la lámina densa, se detecta colágeno tipo IV, heparán sulfato y fibronectina.

Lámina reticular: Está constituida por fibras inmersas en una matriz de glucosaminoglucanos. El espesor de esta lámina varía según el grado de fricción del epitelio suprayacente siendo más gruesa en los epitelios queratinizados. Las fibras de la lámina reticular son: (Fig. 4) ⁴

❖ **Fibras de anclaje:** son fibras de colágeno tipo VII que se disponen formando bucles que se originan y finalizan en la lámina densa en pequeñas áreas subyacentes de colágeno tipo IV denominadas placas de anclaje.

❖ **Fibras reticulares:** son fibras de reticulina (colágeno III) y se distribuyen paralelamente al epitelio entre las fibras de anclaje. La fibronectina contribuye a fijar la lámina reticular a la lámina basal.

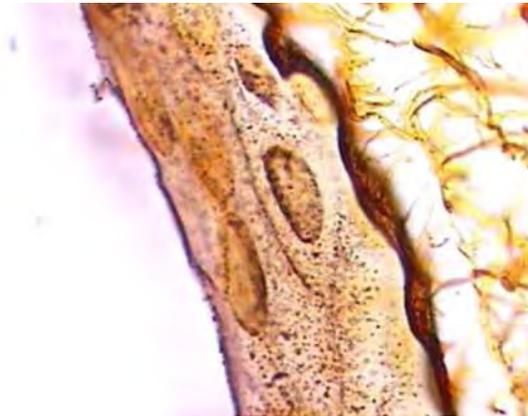


Figura 4: Histología de la Lámina Reticular. Imagen tomada de <http://hjaldanamarcos.bravepages.com/unidades/unidad3/imagenes/Basal.jpg>

La membrana basal posee varias funciones:

- Es una estructura de fijación entre el epitelio y el tejido conectivo
- Es un filtro molecular no solo físico dado por una malla de colágeno tipo IV, sino también químico debido al alto nivel de cargas negativas que restringe el paso de moléculas con este tipo de cargas.
- Sirve de guía para la migración celular en la reepitelización de heridas y contribución como barrera al sistema defensivo del organismo. ⁴
- La membrana basal en la cavidad bucal presenta algunas características especiales: es más gruesa en su conjunto en los epitelios no queratinizados y con la edad disminuye progresivamente de espesor.



La alteración de la configuración molecular de la membrana basal explica numerosos procesos que afectan patologías de la mucosa bucal.

2.4 LÁMINA PROPIA

Es una lámina de tejido conectivo de espesor variable que confiere sostén y nutrición al epitelio, estas funciones se ven reforzadas por la presencia de papilas que llevan vasos y nervios las papilas varían de longitud y anchura de acuerdo con la zona. El tejido conectivo puede ser laxo, denso o semidenso según la región. Presenta células, fibras y sustancia fundamental. Su distribución está relacionada con las necesidades específicas de las diversas regiones de la cavidad bucal. Como en el caso de los fibroblastos, macrófagos, linfocitos, células cebadas y células plasmáticas.⁴

Las fibras colágenas resisten las fuerzas de tracción y tensión y evitan deformaciones de la mucosa. Las fibras elásticas son las encargadas de devolver el tejido a la normalidad después que la tensión haya actuado sobre él. Se observan fibras reticulares que refuerzan la pared de los vasos sanguíneos. Se ha encontrado, tanto colágeno maduro, como inmaduro. Este último es abundante sobre todo en la región gingival, y representa un elemento muy importante en la cicatrización y reparación.

En la sustancia fundamental existe gran cantidad de glucosaminoglucanos que retienen el agua y permiten la difusión de nutrientes desde los vasos hacia los epitelios. La lámina propia se adhiere directamente al periostio o bien se dispone recubriendo la submucosa.



En la lámina propia los vasos de origen arterial forman redes capilares subepiteliales en las papilas.

A nivel de la lámina propia de la mucosa bucal existe una rica inervación de terminaciones nerviosas sensoriales que recogen información sobre la percepción del dolor (nocirreceptores), la temperatura (termorreceptores) el tacto y la presión (mecanorreceptores). Las terminaciones mecanorreceptoras son: el corpúsculo de Meissner, que permite la adaptación rápida, y el complejo de Merkel, que se constituye cuando la terminación nerviosa contacta con la célula de Merkel del epitelio y que permite la adaptación lenta. Las terminaciones nocirreceptoras y termorreceptoras son terminaciones libres que se ubican, tanto en la lámina propia, bajo la lámina basal, como entre las células del epitelio. Esta inervación aferente de la mucosa bucal procede de los pares craneales V, VII y IX. ⁴

2.5 SUBMUCOSA

Está formada por tejido conectivo laxo destinado a unir la mucosa a los tejidos subyacentes. La submucosa puede existir como una capa separada y bien definida, o faltar el corion está firmemente adherido a la estructura ósea subyacente. Hay submucosa en las zonas que requieren movimiento y que no están expuestas directamente al choque masticatorio. Está constituida por tejido conectivo de espesor y densidad variables, en esta capa se suele encontrar glándulas salivales, vasos, nervios y tejido adiposo en la submucosa las grandes arterias se dividen en ramas más pequeñas que penetran en la lámina propia. Pequeñas venas drenan hacia grandes vasos venosos existentes a este nivel, los vasos sanguíneos están acompañados por vasos linfáticos. ⁴



En muchas regiones como los carrillos, los labios y zonas del paladar duro, hay una capa de tejido adiposo laxo, o tejido conectivo glandular, que contienen vasos sanguíneos principales y nervios de la mucosa y separa la mucosa bucal del hueso o del músculo subyacente. Esta es la submucosa de la cavidad bucal y su composición determina la flexibilidad de la unión de la mucosa bucal a las estructuras subyacentes. En la encía y el paladar duro, la mucosa está adosada directamente al periostio y al hueso subyacente, sin submucosa, formando el mucoperiostio, estructura firme y poco elástica.²

Características clínicas en relación con la estructura histológica

De las variaciones de los tres componentes estructurales: epitelio, corion y submucosa, dependen el color y el aspecto de la mucosa bucal.

El color depende esencialmente de tres factores:

- ❖ Espesor y grado de queratinización del epitelio.
- ❖ Densidad del tejido conectivo
- ❖ Presencia de pigmentación melánica

El aspecto está condicionado por la textura del tejido conectivo y por la presencia o no de papilas que levantan el epitelio que las reviste. Cuando se estudia la mucosa en la cavidad bucal se debe tener en cuenta:

- ❖ Tipo de epitelio
- ❖ Densidad y estructura del corion
- ❖ Existencia o no de submucosa



Tipo de epitelio: si el epitelio es queratinizado tendrá mayor espesor, porque hay más capas celulares y más queratina, ambos elementos impedirán la visualización de la irrigación del corion y determinarán que la mucosa presente un aspecto blanquecino. Si el epitelio no es queratinizado, los vasos del tejido conectivo subyacente podrán visualizarse mejor y por tanto, la mucosa ofrecerá un color rojo intenso.

Densidad y estructura del corion: a nivel de los epitelios queratinizados el corion es semidenso o denso, tiene menor contenido en vasos, por lo tanto moderada irrigación, lo que significa que clínicamente las zonas queratinizadas son de color rosado suave o pálido.

Si el epitelio no es queratinizado, el corion es laxo con poca cantidad de fibras y mayor irrigación, lo que significa que clínicamente la mucosa ofrecerá un color rojo.

Presencia o ausencia de submucosa: cuando la submucosa esta presente, la mucosa presenta un aspecto más acolchado y móvil, cuando la submucosa no existe, el corion está unido directamente al hueso y la mucosa está fija.



	Localización	Epitelio	Espesor del epitelio	Corion	Submucosa	Función	Aspecto clínico
Mucosa Masticatoria	Encía Marginal	Paraqueratinizado	Grueso 400µm	Semilaxo o denso con papilas	Carece	Soporta Fuerzas Masticatorias	Rosado
	Paladar Duro	Queratinizado		Denso (Rafe medio) o Laxo con papilas	Carece Con submucosa anterior: glándulas posterior: adiposo		
Mucosa De Revestimiento	Mucosa Piso de la Boca	No queratinizado	Delgado 100-150µm	Laxo y Elástico	Con Submucosa Unida al Músculo	No resiste Fuerzas Masticatorias	rosado intenso
	Mucosa Labios y Mejillas				Carece		
	Cara ventral De la Lengua				Carece		
Mucosa Especializada Y Revestimiento	Paladar blando						
	Dorso de la Lengua Papilas	Paraqueratinizado	Variable	Corion y Submucosa Fusionados Adheridos Firmemente al músculo		Gustativa (dorsal) y defensiva (raíz)	Aterciopelada O Anfractuoso
Raíz (amigdalas)	No queratinizado						

Características Histológicas de la Mucosa Bucal. Tomada de Gómez de Ferraris María Elena. Histología y embriología bucodental. 2003.



Fisiología general de la mucosa bucal

La cavidad bucal presenta múltiples funciones que van más allá de la de revestimiento aislante frente al exterior:

Movilidad: la mucosa bucal asegura la movilidad de los órganos, en el piso de la boca, la mucosa es sumamente delgada y semejante a una serosa, esta característica le permite, cuando la lengua realiza un gran movimiento, moverla en todo sentido. La mucosa de las mejillas, favorece los movimientos de la mandíbula. El velo del paladar no tiene la misma flexibilidad y está adaptado a movimientos más simples.

En la masticación, la movilidad cumple un papel fundamental que se relaciona íntimamente con los caracteres especiales de las distintas regiones de la mucosa.

Es evidente que el relieve del paladar y la rugosidad del dorso de la lengua están destinados a completar la trituración de los alimentos, mientras que las encías y la cara interna de las mejillas, al ser lisas facilitan el paso del bolo alimenticio.

Sensibilidad de la mucosa bucal: varía mucho de una zona a otra. Es casi nula en el piso de la boca y en la cara interna de las mejillas, pero sumamente delicada en los labios, donde se adapta a las necesidades de la aprehensión y de los contactos exteriores.

La sensibilidad del velo del paladar es mucho menos percibida, puesto que a su nivel se origina el reflejo vegetativo constituido por la deglución.



La sensibilidad más sutil es la de la lengua, extremadamente fina para las percepciones táctiles y que responde a los infinitos matices de las sensaciones gustativas. La información que suministran los receptores de la mucosa bucal es sumamente importante para establecer la posición de la lengua en la cavidad de la boca, esta información es esencial para la masticación y para el habla. ⁴

Protección: el papel protector de la mucosa no solo es el de un tegumento común que forma una barrera impermeable, si no que por la presencia de calprotectina, tiene además un poder bacteriostático propio. El moco parece ejercer una contribución importante a la protección antimicrobiana.

Digestión: la función digestiva de la mucosa bucal no se limita solo al efecto de la masticación. En la saliva existe una enzima, la ptialina o amilasa salival, que inicia el metabolismo de los hidratos de carbono.

Absorción: la capacidad de la mucosa de filtrar ciertos cuerpos hace de ella una buena vía de absorción, por ejemplo, la mucosa de la porción ventral de la lengua, que constituye una interesante vía para la administración de medicamentos. La importancia del sistema venoso en el piso de la boca facilita esta absorción.

Excreción: es probable que algunas zonas de la encía tengan poder para la eliminación de algunos tipos de sustancias. ⁴



2.6 CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSA

La mucosa de la cavidad bucal puede clasificarse de acuerdo a su localización y función en:

- ❖ Mucosa de Revestimiento
- ❖ Mucosa masticatoria
- ❖ Mucosa especializada o sensitiva

2.6.1 MUCOSA DE REVESTIMIENTO

Cumple una función de protección el epitelio es de tipo no queratinizado, con un corion laxo o semilaxo y presenta una submucosa bien definida. Es distensible y se adapta a la contracción y relajación de las mejillas, labios y lengua, y a los movimientos mandibulares, producidos durante la masticación. Este tipo de mucosa se halla presente en la cara inferior del labio, paladar blando, cara ventral de la lengua, mejillas y piso de la boca. Las fibras colágenas no están organizadas en haces densos y presenta, fibras elásticas, estas fibras permiten que la mucosa de revestimiento se estire. Rara vez percibe el impacto directo del acto masticatorio además, por debajo del corion se encuentra otra capa conectiva denominada submucosa, que le brinda gran movilidad. ⁴

2.6.2 MUCOSA MASTICATORIA

Está sometida directamente a las fuerza intensas de fricción y presión originadas por el impacto masticatorio, suele estar fijada al hueso y no experimenta estiramiento a este tipo de mucosa corresponde la encía y el paladar duro. El epitelio es queratinizado o paraqueratinizado, con numerosas crestas epiteliales (en especial en encía) y corion semidenso



o denso. Carece de submucosa, en la encía, pero está presente en la parte lateral del paladar duro donde hay tejido adiposo y glandular, se fija fuertemente al hueso y carece de movilidad.

2.6.3 MUCOSA ESPECIALIZADA O SENSITIVA

Se denomina así a la superficie dorsal de la lengua, porque la mayoría de las papilas linguales poseen dentro del epitelio corpúsculos o botones gustativos. Estas estructuras son las encargadas de la recepción de estímulos para captar las diferentes sensaciones gustativas.⁴

La mucosa bucal está formada por:

- ❖ Epitelio
- ❖ Membrana Basal
- ❖ Lámina propia o Corion



3. PRINCIPALES NEOPLASIAS DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer de cabeza y cuello comprende un grupo de neoplasias localizadas en:

- Nasofaringe
- Orofaringe
- Hipofaringe
- Laringe
- Cavidad oral
- Labio
- Glándulas Salivales

El cáncer de cabeza y cuello es el tercer tumor más prevalente en el mundo detrás del cáncer de mama y colorrectal. ¹⁶



4. TIPOS DE TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello básicamente es:

- Radioterapia
- Quimioterapia

4.1 RADIOTERAPIA

Definición

La Radioterapia es el empleo de partículas o rayos ionizantes de alta energía para tratar el cáncer.

4.1.1 Antecedentes Históricos:

La radiación se ha utilizado para tratar el cáncer desde el descubrimiento del elemento radio, la radioactividad y los rayos X, en el siglo XIX. Ésta fue una de las primeras modalidades de tratamiento de los tumores, el primer resultado exitoso se produjo en 1898, en esta época se administraban grandes dosis en una sola sesión, lo que producía un gran número de complicaciones. Entre 1920 y 1940, se realizaron estudios para evaluar los efectos de la irradiación en los tejidos y este fue el principio del fraccionamiento de la dosis (división de la dosis total en varios incrementos pequeños).



En 1952 se utilizó el cobalto en un paciente por primera vez, a mediados de los cincuenta se desarrollaron los aceleradores lineales, cuyos rayos penetraban a mayor profundidad y se dispersaban menos a los tejidos normales. En el último siglo, la radioterapia oncológica ha avanzado gracias al empleo de las computadoras, los equipos de tratamiento más sofisticados y los avances de la ciencia radiobiológica.

4.1.2 PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA

La radiación ionizante de alta energía destruye la capacidad de las células cancerosas para crecer y multiplicarse. Aunque los rayos o partículas ionizantes pueden tener un efecto directo en la destrucción de algunas células, son más las que se ven afectadas indirectamente cuando estos rayos penetren en los núcleos celulares e interactúen con el contenido de agua para formar radicales de oxígeno.

Estos radicales libres, dañan el ácido desoxirribonucleico (DNA), al romper una o ambas cadenas y es irreparable. Donde es irreparable, las células mueren de inmediato; algunas sobreviven a pesar de este daño, pero son incapaces de dividirse y mueren durante la mitosis. Algunas células se convierten en células gigantes y siguen funcionando, pero son incapaces de dividirse, estas células se degeneran poco a poco y mueren. El término genérico “radiación, se refiere a la emisión y transmisión de energía a través del espacio y de la materia. El término muy utilizado “radiación ionizante” se refiere a los radios adoptados de energía suficiente para producir ionización en los materiales que los absorben, incluso en los tejidos vivos.¹²



Existen tres fuentes principales de radiaciones ionizantes:

- Sustancias radioactivas naturales
- Sustancias radioactivas artificiales
- Aparatos: Rayos "X", emisión de electrones "Bombas" de Co y Cs, ¹²

En cuanto al poder de emisión de energía, se pueden clasificar las fuentes en:

- Baja: 50- 140 kV
- Mediana 40-400 kV
- Súper: 800 kV a 2 mEV- "Bombas" de Co y Cs.
- Mega: 8 mEV en adelante aceleradores lineales de partículas.¹²

La radiación ionizante afecta a las células normales y los efectos secundarios se deben a la acumulación de las dosis.

Sin embargo, estas células pueden reparar mejor el daño cromosómico provocado por la irradiación.

Dosis de la radiación

La dosis de radiación corresponde a la energía absorbida por unidad de masa.

Gray

La unidad para las dosis de energía absorbida, esta unidad reemplazó al rad (dosis de radiación absorbida), un Gray (Gy) es equivalente a 100 rad; un cGy equivale a un rad. ⁵



4.1.3 GENERALIDADES SOBRE LA INTERACCIÓN RADIACIÓN-MATERIA VIVA

Para entender los cambios producidos por la radiación sobre las células, primero debemos conocer la respuesta celular a la radiación.

1. La interacción de la radiación con células es un hecho probabilístico, es decir que puede ocurrir o no, y en caso de que suceda no siempre puede provocar un daño biológico.
2. La cesión de la energía ocurre muy rápidamente (10-17 seg.)
3. La acción de la radiación en una célula no es selectiva la radiación no tiene tropismo específico para ningún organelo celular.
4. El daño biológico radioinducido no es único ni se puede distinguir de los provocados por otras agresiones (no hay especificidad).
5. Existe un periodo de latencia, que puede oscilar entre minutos y años, desde el instante de sufrir la irradiación hasta la observación del efecto biológico. Este período dependerá de la dosis recibida, de modo que a mayor dosis menor será el período de latencia.

Al interaccionar la radiación ionizante con una célula se producirá ionizaciones y excitaciones. Esta integración podrá ocurrir con moléculas, como el DNA, RNA, enzimas; proteínas, con el medio en el que están suspendidos los organelos celulares (agua). Por esto la radiación ionizante se divide en directa (actúan sobre las macromoléculas) e indirecta (acción sobre el medio).⁶



En el interior de la célula existen numerosas moléculas, que constituyen los blancos posibles para la radiación. Recordemos que la interacción de la radiación con la materia es un hecho aleatorio; sin embargo, el efecto producido dependerá del tipo de molécula lesionada y podemos decir que existen moléculas clave. Si la radiación interacciona con una molécula de DNA (imprescindible para la vida y la reproducción) el daño producido será mayor que si la colisión se produce con una enzima.

Por ello se definen dos conceptos:

1.- Blanco: molécula clave y su entorno

2.- Impacto: ionización ocurrida en el blanco

La ionización (impacto) que ocurra en la zona más sensible (blanco) tendrá repercusiones más importantes para la célula que otra ionización que ocurra en otra zona celular.

Existen numerosas pruebas que indican que el núcleo es mucho más sensible que el citoplasma (1000 veces) y dado que el núcleo es componente fundamental del DNA, se le considera el blanco más importante.⁶ Se debe destacar que en la célula hay más cantidad de agua que de cualquier otro elemento, la probabilidad de que la lesión sea mediada por la acción indirecta es mucho mayor que por la acción directa, y la modificación molecular radioinducida puede provocarse lejos del lugar de la interacción con la radiación, ya que los radicales libres se difunden en el medio.



Los efectos de la radiación en el DNA:

Es la pérdida o cambio de una base nitrógenada, ruptura de los puentes de hidrógeno, ruptura simple, ruptura doble. Todas estas alteraciones no conducirán siempre a una lesión celular, ya que gran parte de los cambios se reparan, otros ocurren en zonas de la cadena de DNA que no se replican ni tienen importancia en la síntesis de proteínas y, otras provocarán una lesión celular que afectará a la propia célula, si esta es somática, o podrá afectar a la descendencia si es germinal.

Radiosensibilidad

Con el uso de las radiaciones ionizantes, se observó que éstas destruían más los tejido neoplásicos que los sanos. El factor más importante será la actividad mitótica, ya que la mitosis es el mayor estrés biológico al que se encuentra sometida una célula, y su capacidad de expresión varía enormemente. A fin de clasificar las diferentes células del organismo según su radiosensibilidad, Casarett, en 1968, estableció, cinco compartimientos celulares, que de mayor a menor radiosensibilidad son:

- **Células intermitóticas vegetativas (VIM):** Células de división muy rápida, indiferenciadas, de vida muy corta. Corresponden a las células basales de la epidermis, las células de las criptas intestinales, los eritroblastos.

- **Células intermitóticas diferenciadas (DIM):** Células con actividad mitótica importante, más diferenciadas que las anteriores. Un ejemplo de este grupo serían las espermatogonias intermedias y de tipo B.



- **Células de tejidos conjuntivos multipotenciales:** División irregular, más diferenciadas, de este grupo destacan las células endoteliales y los fibroblastos.
- **Células posmitóticas reversibles (RPM):** Normalmente carecen de mitosis, pero la conservan y realizan en determinadas circunstancias, tienen una larga vida. Y son diferenciados. En este grupo se encuentran los linfocitos maduros.
- **Células posmitóticas fijas (FPM):** No tienen mitosis y son muy diferenciadas. En este grupo se encuentran las neuronas, las células musculares, los hematíes, los espermatozoides.

4.1.4. FACTORES QUE MODIFICAN LA RADIOSENSIBILIDAD

Estos factores corresponden con las condiciones preirradiación y postirradiación propuestas por Ancel y Vitemberger y pueden clasificarse en tres grupos:

Factores físicos:

- **Dosis.** Es evidente que cuanto mayor sea la dosis, mayor será el número de ionizaciones y excitaciones y, como consecuencia, lesiones celulares.⁶



Factores químicos:

Existen diversos compuestos químicos que potencian los efectos de la irradiación:

- **Radioprotectores.** Son compuestos que actúan reduciendo la radiación efectiva que recibe la célula. Un grupo muy importante de radioprotectores son los compuestos que contienen un grupo sulfhidrilo (SH), entre los que destacan dos aminoácidos: la cisteína y la cisteamina. El mecanismo de acción no es bien conocido, aunque se han elaborado varias hipótesis: los grupos sulfhidrilos podrían unirse con los radicales libre inactivándolos o cederían un átomo de hidrógeno para compensar las ionizaciones producidas.

El daño producido por la radiación puede clasificarse en agudo o temprano y tardío, el primero se caracteriza por el predominio de fenómenos de inflamación inespecífica: hiperemia, descamación, infiltrado inflamatorio, edema.

El segundo, que aparece al cabo de meses o años, es más grave, menos reparable y está formado por fibrosis, retracción, necrosis, telangiectasias, defectos de vascularización, ulceración.⁶



Según la dosis el periodo de latencia varía de horas a semanas, podemos distinguir tres niveles de reacción:

- 1) **Primer grado.** Epitelitis seca (eritema, quemazón, descamación) con depilación transitoria. Cura con regeneración completa sin secuelas.
- 2) **Segundo grado.** Se produce con dosis más altas. Es más frecuente en pliegues y zonas húmedas. Epitelitis descamativa con denudación del epitelio, ulceración superficial costras y sangrado. Repara lentamente por bordes y algunos islotes centrales. Quedan secuelas más o menos evidentes: atrofia, acromía, hipercromía, fibrosis dérmica, telangiectasias.⁶
- 3) **Tercer grado.** Ocurren en dosis muy alta. Úlcera radiógena con necrosis. Nula o escasa reparación. Riesgo de infección y malignización. Puede aparecer años después de la irradiación en un traumatismo, infección, etc.

4.2 QUIMIOTERAPIA

4.2.1 Objetivos

El objetivo principal de la quimioterapia es evitar la multiplicación de las células cancerosas, la invasión a los tejidos adyacentes o el desarrollo de metástasis. Consiste en el empleo de medicamentos citotóxicos para tratar el cáncer. Es una de las cuatro modalidades de tratamiento que ofrece curación, control o paliación; las otras tres son la cirugía, la radioterapia y la bioterapia.



La quimioterapia es un tratamiento sistémico más localizado, que la cirugía o la radioterapia y puede utilizarse de 5 maneras:

- Terapia adyuvante
- Quimioterapia neoadyuvante
- Terapia primaria
- Quimioterapia de inducción
- Quimioterapia combinada ⁵

4.2.2 Antecedentes Históricos

La investigación de la quimioterapia comenzó en los primeros años de este siglo cuando Paul Ehrlich usó roedores con enfermedades infecciosas para desarrollar antibióticos los avances posteriores dieron lugar a la experimentación de posibles agentes quimioterapéuticos para el cáncer en los mismos animales. Más adelante, se hizo un descubrimiento adicional en el desarrollo de medicamento en hombres que estuvieron expuestos al gas mostaza durante la primera y segunda guerras mundiales. Se observó que los agentes alquilantes causaban supresión linfoide y medular en los humanos, y a partir de allí comenzaron a usarse para tratar la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. La quimioterapia como modalidad de tratamiento se introdujo a finales de los cincuenta y se estableció en la práctica en los setenta.



4.2.3 PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Ciclo de generación celular.

El ciclo celular es una secuencia de sucesos cuyo resultado es la replicación del ácido desoxirribonucleico (DNA) con distribución igual en las células hijas, proceso llamado mitosis. Las células normales y las cancerosas pasan por el mismo ciclo de división, que se caracteriza por las siguientes fases:

G0: fase de reposo o latente,

G1: fase en la cual se produce la síntesis de proteínas como preparación para la fase S, o de síntesis de DNA y;

G2: fase en la que sigue la síntesis de proteínas en preparación para la M, o de mitosis y división celular. El tiempo de generación, el que tarda una célula en completar la fase o ciclo, varía de horas a días. Los medicamentos quimioterapéuticos son más activos contra las células que se dividen con frecuencia, o en todas las fases del ciclo celular con excepción de la G0.

Radiosensibilizadores

El uso concomitante de quimioterapia en infusión continua (QIC) y radioterapia en el tratamiento de una diversidad de tumores ha producido una mejora sustancial en la respuesta completa y la supervivencia. Se ha encontrado que muchas clases de medicamentos interactúan con la irradiación; el 5-fluouracilo (5-FU), el cisplatino y la doxorubicina se han registrado y evaluado bien como radiosensibilizadores.^{5, 8}



4.2.4 ANTINEOPLÁSICOS

Clasificación de los medicamentos

Los agentes quimioterapéuticos se clasifican de acuerdo con su acción farmacológica y su capacidad de interferir con la reproducción celular. Los siguientes son los grupos básicos y su potencial de acción:

- Los medicamentos específicos para las fases del ciclo celular son activos en las células que están en proceso de división en el ciclo celular, algunos ejemplos incluyen antimetabolitos, alcaloides de la Vinca peruviana, una planta, y otros como la asparaginasa y la dacarbacina. Estos fármacos son muy efectivos contra los tumores en crecimiento activo que tienen una gran proporción de células que pasan por la fase en la cual el medicamento ataca las células cancerosas. Estos agentes se administran en concentraciones mínimas con métodos de dosificación continua.
- Los medicamentos que no son específicos para las fases del ciclo celular son activos en las células que no están dividiéndose ni en estado latente; algunos ejemplos son los agentes alquilantes, los antibióticos antitumorales, las nitrosureas, los agentes hormonales y esteroideos y otros como la procarbazona. Los medicamentos de esta naturaleza a menudo se administran en inyecciones de un solo bolo. ⁵



A continuación se presenta una descripción general de cada clasificación farmacológica:

- Los agentes alquilantes no son específicos para las fases del ciclo celular. Actúan básicamente para formar un enlace molecular con los ácido nucleicos, lo cual interfiere con su duplicación e inhibe la mitosis. Esta categoría de fármacos tiene una actividad de fase similar a la que se observa en la radioterapia, con dos intervalos máximos de actividad letal; uno entre las fases G2 y M y otro cerca de la frontera entre las fases G1 y S.
- Los antibióticos (agentes antitumorales) no son específicos para las fases del ciclo celular. Alteran la trascricpción del DNA e inhiben su síntesis y la del RNA.
- Los antimetabolitos son específicos para las fases del ciclo celular. Su acción consiste en bloquear las enzimas esenciales para la síntesis del DNA o al incorporarse dentro del DNA y el RNA para transmitir un mensaje falso.
- Las hormonas no son específicas para las fases del ciclo celular. Estos químicos secretados por las glándulas endocrinas, alteran el medio celular al afectar la permeabilidad de las membranas celulares. Mediante la manipulación de los niveles hormonales es posible suprimir el crecimiento tumoral. Las terapias hormonales no son citotóxicas y, por consiguiente, no son curativas. Su propósito es evitar la división celular y el crecimiento de los tumores dependientes de las hormonas. ⁵



- Los agentes antihormonales derivan su efecto antineoplásico de su capacidad para neutralizar el efecto de las hormonas naturales, necesarias para los tumores que dependen de ellas o inhibir su producción.

- Las nitrosureas no son específicas para las fases del ciclo celular. Tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y su acción es similar a la de los agentes alquilantes: inhiben la síntesis del DNA y el RNA.

- Los corticosteroides ejercen un efecto antiinflamatorio en los tejidos corporales, por ejemplo, reducen la presión intracraneal o la compresión de la médula espinal y suprimen los linfocitos. Pueden promover una sensación de bienestar y aumentar el apetito.

- Los alcaloides de la Vinca peruviana son específicos de las fases del ciclo celular. Provocan un efecto citotóxico al fijarse con las proteínas microtubulares durante la metafase, lo cual detiene la mitosis; la célula pierde su capacidad para dividirse y muere.

- Otros agentes pueden ser específicos o no específicos, para la fase del ciclo celular. Actúan mediante una diversidad de mecanismos. Por ejemplo, la L-asparaginasa es única: es un producto enzimático cuya acción principal es inhibir la síntesis proteica. ⁵



ANTINEOPLÁSICOS

GRUPO	NOMBRE GENÉRICO	MARCAS	PRESENTACIONES
ALQUILANTES	MOSTAZA NITROGENADA	MUSTARGEN	AMPOLLETAS 10mg
	CICLOFOSFAMIDA	GANOXAL	GRAGEAS 50mg FCO. AMP. 200 Y 500mg
	IFOSFAMIDA	IFOXAN	FCO. AMP. 1g
	MELFALAN	ALKERAN	TABLETAS 2mg
	CLORAMBUCIL	LEUKERAN	TABLETAS 2mg
	TIOTEPA	THIOTEPA	FCO. AMP. 15mg
	BUSULFAN	MYLERAN	TABLETAS 2mg
	BCNU O CARMUSTINA	BICNU	FCO. AMP. 100mg
	CCNU O LOMUSTINA	CeeNU	CAPSULAS 100mg
	DACARBAZINA	DETICENE	FCO. AMP. 100 Y 200mg
ANTIMETABOLITOS	METOTREXATO ORAL	LEDERTREXATE	TABLETAS 2.5mg
	METROTEXATO INYECTABLE	LEDERTREXATE METHOBLASTIN	FCO. AMP. 50 Y 500mg
	CITARABINA O CITOSINA ARABINÓSIDO	ALEXAN	FCO. AMP. 500mg
	5 FLUOROURACILO	FLURO-URACIL	CAJA CON 10 AMPOLLETAS DE 250mg
	6 MERCAPTOPURINA	PURINETHOL	TABLETAS 50mg
ALCALOIDES	VINCRISTINA	ONCOVIN VINCASAR	FCO. AMP. 1mg
	VINBLASTINA	VELBE	FCO. AMP. 10mg
	VINORELBINE	NAVELVINE	FCO. AMP. 10 Y 50mg
	ETOPOSIDO	VEPESID	CAJA CON 10 AMPOLLETAS DE 100mg
ANTIBIÓTICOS	ACTINOMICINA-D	COSMEGEN	FCO. AMP. 0.5mg
	DAUNORRUBICINA	DAUNOBLASTINA CERUBIDINE	FCO. AMP. 20mg
	DOXORRUBICINA	ADRIBLASTINA R.D.	FCO. AMP. 10 Y 50mg
	EPIDOXORRUBICINA	FARMORUBICIN R.D	FCO. AMP. 10 Y 50mg
	IDARRUBICINA	IDAMYCIN	FCO. AMP. 5mg
	BLEOMICINA	BLANOXAN	AMPOLLETAS DE 15mg
	MITOMICINA-C	MITOCIN-C	FCO. AMP. 5mg

Tabla de Antineoplásicos. Tomada de Vargas Nuñez, María de Lourdes. Manual de Procedimientos en Quimioterapia Antineoplásica. 1995 pp. 13-30, 31-35.



4.2.5 ANTINEOPLÁSICOS CAUSANTES DE MUCOSITIS

Antimetabolitos

Interaccionan directamente con enzimas específicas, conduciendo a una inhibición o a la síntesis subsiguiente de una molécula aberrante que no puede actuar normalmente. Son estructuralmente análogos a los metabolitos normales requeridos para la función de replicación celular. Los antimetabolitos. O sus productos activos biotransformados ejercen una de estas cuatro formas de bloqueo del crecimiento celular:

- ✓ Sustituyendo un metabolito normalmente incorporado en una molécula clave, haciendo esta molécula funcionalmente anormal
- ✓ Mediante una competición, realizada con éxito, con un metabolito normal para la ocupación temporal del lado catalítico de una enzima clave.
- ✓ Por un fuerte enlace a una enzima clave que se inactiva
- ✓ Por competición con un metabolito normal que actúa como enzima reguladora (el lado alostérico o no catalítico) para alterar la tasa catalítica regulada por una enzima clave.⁹

5-Fluorouracilo

El 5-Fu fue desarrollado por Heidelberger y sus colaboradores en 1957 basándose en un planteamiento teórico del tratamiento de las tumoraciones malignas.

El 5-FU es un análogo de la timina (5-metiluracilo), una de las bases pirimidínicas existentes en el ADN, pero no en el RNA. Esta interferencia solo es demostrable cuando el 5-FU se convierte en el interior de la célula, en el desoxirribonucleótido.

El fluorouracilo se convierte también en ribonucleótido y, como tal, interfiere en la síntesis de RNA, hecho que se considera indeseable ya que conduce a una menor especificidad para las células neoplásicas.

La utilidad del 5-FU se postuló en base a su posible interferencia con la secuencia de reacciones que conducen a la biosíntesis del desoxirribonucleótido de la timina (ácido timidílico).

El 5-FU se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina fundamentalmente por los pulmones como dióxido de carbono. En la orina solo aparece una pequeña fracción del fármaco.

Los principales signos de toxicidad del 5-FU se observa en la médula ósea y en el epitelio gastrointestinal. Los cambios megaloblásticos son un signo precoz de toxicidad y la aplasia medular completa es una manifestación tardía. Entre los pacientes que reciben este fármaco son propensos a manifestar mucositis oral, náuseas, anorexia y diarrea. Estos efectos tóxicos son los que limitan la administración del fármaco. El 5-FU está especialmente indicado en pacientes con cáncer de mama y del tracto gastrointestinal. (Fig. 1) ⁹



Figura 5. *Fluorouracilo*, antineoplásico causante de Mucositis Oral.



METOTREXATO

Es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, lo cual impide la formación de timidilatos y timidita, por lo cual no se puede formar el DNA.

La introducción del metotrexato por Farber y colaboradores en 1948 marcó el inicio de una fase de gran importancia en la historia de la quimioterapia. Se han desarrollado y usado muchos análogos del ácido fólico, pero el metotrexato, es uno de los primeros y sigue siendo el mejor. Los principales blancos de la toxicidad del metotrexato son las células proliferantes de la médula ósea, la piel y el epitelio gastrointestinal. La mucosa bucal es particularmente vulnerable. Tanto la mucositis como la diarrea son indicaciones para la interrupción del tratamiento. A dosis elevada, el metotrexato puede producir lesiones renales, se excreta por vía renal.

El metotrexato tiene una indicación importante en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, tanto en las formas sistémicas como en las meníngeas, en pacientes con cáncer de mama, cabeza y cuello, testículos y pulmón. La dosis convencional de metotrexato como agente único en el mantenimiento de la remisión de la leucemia linfocítica aguda ha sido de 30mg por metro cuadrado dos veces por semana. (Fig. 2)



Figura 6. *Metotrexato*, antineoplásico causante Mucositis Oral.

Alquilantes

Los agentes alquilantes son compuestos químicos electrofílicos que forman uniones covalentes con moléculas biológicas que presenten sitios aceptores apropiados. En base a este mecanismo, se ha propuesto que la resistencia a los agentes alquilantes puede involucrar 3 mecanismos diferentes:

- Disminución de la entrada del agente alquilante al interior de la célula neoplásica, o aumento de su salida de la misma.
- Inactivación intracelular del agente alquilante
- Aumento de la actividad de reparación del daño causado en el ADN por el agente alquilante.⁸

CISPLATINO

Es un compuesto inorgánico descubierto en forma accidental en 1965; se liga a las moléculas del ADN de manera intra e intercadenaria, se comporta como un compuesto alquilante impidiendo la síntesis de ADN por la ruptura del mismo. Se elimina por vía renal, sus indicaciones son: cáncer de ovario, de cabeza y cuello, neuroblastoma, sarcomas, neoplasias de pulmón y cáncer de mama. (Fig. 3) ⁷



Figura 7. *Cisplatino* antineoplásico causante de Mucositis Oral.

4.2.6. ADMINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

La dosis de los medicamentos para la quimioterapia se basa en la superficie corporal (SC), tanto en los niños como en los adultos. La dosis de algunos fármacos se calcula en proporción con la SC del paciente expresada en metros cuadrados. Para determinar dicha área se correlaciona la talla con el peso. La dosis se prescribe en miligramos por metro cuadrado.



Vías de administración

- Vía oral.
- Vía subcutánea.
- Administración tópica.
- Vía intrarterial.
- Vía intraperitoneal.
- Vía intravenosa. ⁵

Efectos bioquímicos y moleculares de los quimioterapéuticos

La citotoxicidad de los quimioterápicos es consecuencia de varios tipos de efectos a nivel bioquímico o molecular. Una misma droga puede tener más de uno de estos efectos y no siempre se puede definir cuál es el relacionado con su citotoxicidad, puede incluso postularse que en células de biología diferente predomine un efecto u otro. Como regla general, para aceptar que un efecto bioquímico o molecular está relacionado con la citotoxicidad, se requiere que ese efecto sea mucho más intenso o marcadamente más potente en las células sensibles que en las resistentes.

5. MUCOSITIS ORAL COMO COMPLICACIÓN PRINCIPAL DEL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA



Figura 8. Mucositis Oral imagen tomada de

www.oncologiaynutricion.com/speeches/c309.pdf

La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos o indirectos de la quimioterapia oncológica y de la radiación ionizante. Los agentes quimioterápicos y las radiaciones ionizantes, que actúan sobre las células en la fase de multiplicación, afectan de manera importante a la mucosa bucal, del tracto digestivo, tejidos de rápida proliferación celular, produciendo lesiones como la mucositis oral y mucositis gastrointestinal.

La mucositis no sólo provoca dolor, sino que puede interferir con una nutrición inadecuada y disminuir la aquiescencia del paciente al tratamiento prescrito, lo que requiere ocasionalmente su ingreso para el control sintomático y su nutrición parenteral. La mucositis oral es una complicación debilitante de la quimioterapia y radioterapia del cáncer.

Es causada por los efectos sistémicos de los agentes citotóxicos de la quimioterapia y de los efectos locales de la radiación sobre la mucosa oral. Es una inflamación de la mucosa de la boca que abarca desde enrojecimientos hasta úlceras graves.^{13,14,16,17}

Uno de los efectos tóxicos del tratamiento con quimioterapia y radioterapia que se ha podido observar, es la aparición de mucositis oral, en pacientes inmunosuprimidos. La mucositis oral en estos pacientes se presenta de acuerdo a la severidad de inmunosupresión por la que atraviesan produciéndoles efectos secundarios clínicos significativos que requieren la intervención de profesionales clínicos. La lesión puede aumentar el factor de riesgo de infección sistémica. (Fig. 2)¹⁷



Figura 9. *Mucositis Oral* en labio inferior.



Clasificación de la Mucositis Oral

En 1979, la O.M.S. definió el grado de las lesiones de la mucositis según la severidad de las mismas. Se establecen así cinco grados, del 0 al 4, siendo el 0 la ausencia de lesiones y el 4 la presencia de lesiones graves en extensión y profundidad. (Tabla. 1) ²⁷

Clasificación de Mucositis de la OMS (Organización Mundial de la Salud)

14

GRADO	SÍNTOMAS
0	Normalidad
1	Eritema generalizado
2	Eritema, úlceras, poco extensas
3	Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa
4	Úlceras muy extensas, requiere soporte enteral o parenteral

Tomada de P. Alonso Castell, M. A y cols. *Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico*. Farmacia Hospitalaria. 2001. pp.

La mucositis puede aparecer como resultado de tres procesos:

- 1.- Lesión directa causada por la quimioterapia citotóxica o por la radioterapia
- 2.- Infecciones secundarias a la mielosupresión provocada por los tratamientos
- 3.- Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) ¹⁶



Los cambios en las estructuras de tejido blando en la cavidad oral, presuntamente refleja los cambios que ocurren en todo el sistema gastrointestinal. En los pacientes que reciben quimioterapia, la incidencia y severidad de mucositis tóxica está determinada por la dosis y el esquema de administración de cada fármaco en particular ¹⁸ los agentes alquilantes (metrotexato), los antimetabolitos (5-fluorouracilo), los productos naturales (actinomicina D). ¹⁷

5.1 ETIOLOGÍA

La etiología de la mucositis no está totalmente aclarada, se había vinculado a la llamada “teoría de la toxicidad directa-indirecta”, mediante la cual la mucositis sería por un lado, el resultado de la acción directa de la quimioterapia sobre las células de la capa basal del epitelio y por otro, se debería a la mielosupresión secundaria al tratamiento oncológico. Asimismo, se han descrito una serie de factores de riesgo asociados a la aparición de mucositis. Entre ellos, destacan los relacionados con la pauta de quimioterapia y los relacionados con el propio individuo (edad, estado nutricional, estado buco-dental, estado hematológico entre otros) ²⁸

La mucositis oral puede comenzar dentro de 3 a 7 días después de trasplante de médula ósea. El dolor puede no ser evidente a primera, pero como la mucositis oral aumenta, el dolor puede elevar en consecuencia.

Las actividades como comer, beber, tragar y hablar pueden llegar a ser difíciles o imposibles para los pacientes con mucositis oral grave.



A finales de los años noventa, Sonis y colaboradores establecieron una nueva hipótesis etiopatogénica en la que describió a la mucositis como un complejo proceso biológico que pasaría por cuatro fases: inflamatoria vascular, epitelial, ulcerativa bacteriana y fase de cicatrización.

Esta hipótesis es la que sigue vigente en la actualidad y diversos autores están investigando en profundidad las características de los diferentes fenómenos celulares y moleculares que se producen.²⁸

Fases de Mucositis descrita por Sonis y colaboradores:

- Fase Inflamatoria Vascular
- Fase Epitelial
- Fase Ulcerativa o Bacteriológica
- Fase de Cicatrización²¹

Fase inflamatoria vascular

Se produce rápidamente después de la administración de radiación o quimioterapia. La radiación y la quimioterapia rompen y dañan el ADN, en las células epiteliales basales y genera especies reactivas de oxígeno (ROS), que daña a células y vasos sanguíneos en la submucosa.

Aunque la mucosa parece ser absolutamente normal en esta etapa, una cascada de eventos comienza en la submucosa donde las citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α), la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6).²¹ estos mediadores inflamatorios causan daño extenso directamente o indirectamente, aumentando la permeabilidad vascular.^{18,19,25}

Fase ulcerativa o biológica

La pérdida de integridad del epitelio y de la mucosa es el resultado de lesiones dolorosas extremadamente dolorosas. En el caso de pacientes neutropénicos estas lesiones en la mucosa sirven como portales de entrada de bacterias, virus y hongos, que residen en la boca, y suelen conducir a bacteremia y sepsis. Ya que en esta fase, la colonización microbiana de la mucosa dañada es mediada por Bacilos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Gram- positivos: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococci*, *Species de Capnocytophaga*, *Especies de Fusobacterium*. (Fig. 3) ²¹



Figura 10. Mucositis Ulcerativa. Imagen tomada de www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.Mucositis.pdf

Fase de cicatrización

La duración de esta fase normalmente es de 12 a 16 días después del tratamiento, depende principalmente de la proliferación, diferenciación y migración de las células epiteliales para restaurar la integridad de la mucosa, el restablecimiento de la flora microbiana local y la ausencia de factores que interfieran con la cicatrización como la infección, irritantes mecánicos, irradiación y efectos citotóxicos de los antineoplásicos. (Fig. 4)¹⁸ y (Fig. 5)³²

FASES DE LA MUCOSITIS ORAL ²⁵

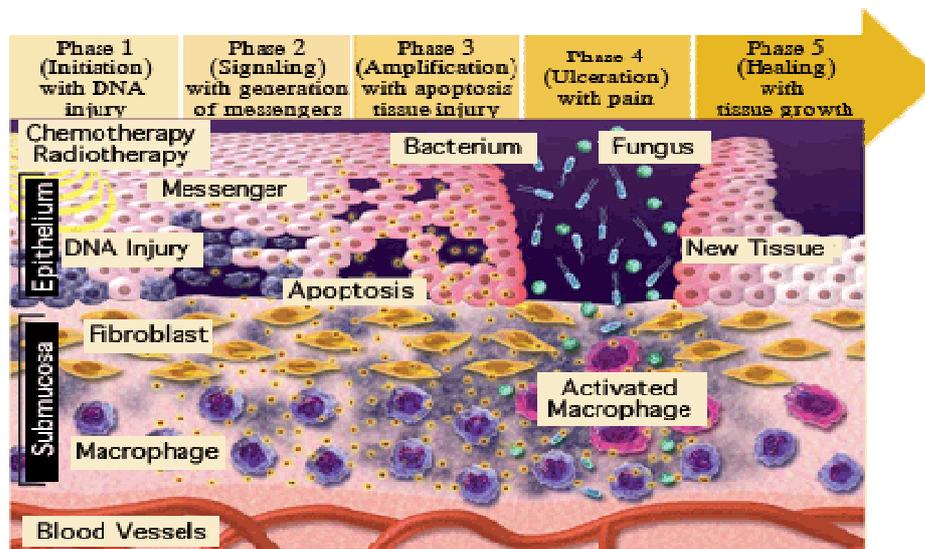


Figura 11: Fases de la Mucositis Oral. Imagen tomada de http://www.kepivance.com/oral_mucositis/about.

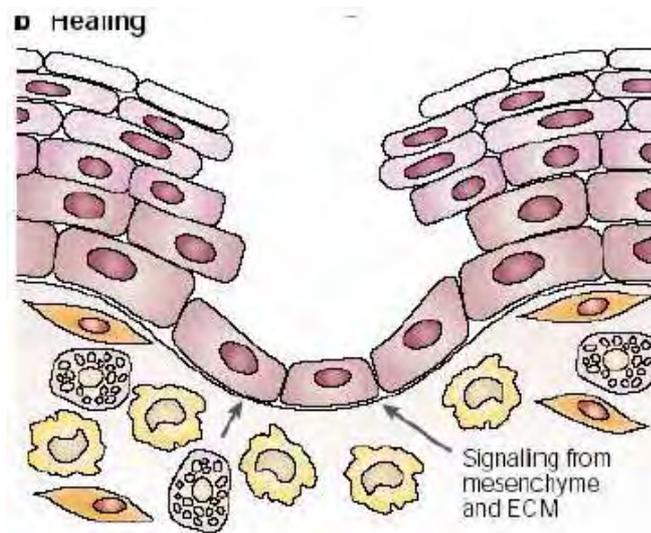


Figura 12. Fase de cicatrización. Imagen tomada de

[www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20\(%2011_35\)%20Mucositis.pdf](http://www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20(%2011_35)%20Mucositis.pdf)

La mucositis generalmente es autolimitada si no está complicada por infecciones y sana típicamente de 2 a 4 semanas después de terminar el tratamiento de quimioterapia citotóxica. Sin embargo, muchos de los pacientes que presentan estas lesiones, concomitantemente desarrollarán cuadros de neutropenia moderada a severa que intensifica las lesiones y prolonga el tiempo de curación.²⁰

La mucositis oral tiene una prevalencia, incidencia y severidad que varía de acuerdo la edad, dosis o tipo de agente citostático. Sonis y colaboradores señalan que los pacientes pediátricos son tres veces más afectados que los adultos.²³



La mucositis es un complejo proceso que comienza antes de que los pacientes presenten dolor. A medida que progresa la mucositis oral, los estupefacientes pueden ser necesarios para aliviar el dolor, suplementos dietéticos especiales o de alimentación puede ayudar a reemplazar los nutrientes. Algunos pacientes pueden necesitar medicina para el dolor y apoyo nutricional parenteral. La incapacidad para hablar cómodamente puede llevar en algunos pacientes con mucositis oral grave a sufrir depresión como una consecuencia. En el tratamiento farmacológico del dolor crónico en el paciente oncológico sigue el esquema de tratamiento escalonado propuesto por la OMS figura 6.²⁵

Dolor oncológico

El dolor del paciente oncológico es un dolor complejo, en el que se contemplan aspectos físicos, psicológicos, sociales, espirituales y económicos.

El tratamiento del dolor en los pacientes oncológicos debe ser multidisciplinario, por eso tiene especial importancia que los diferentes médicos que participan en él, estén familiarizados con su valoración y tratamiento.

Tipos de dolor

El paciente oncológico puede presentar dolor agudo, pero es el dolor crónico el que habitualmente se asocia a la enfermedad. La diferencia entre los síntomas acompañantes de ambos tipos de dolor se puede apreciar en la tabla 2.

Dolor Agudo	Dolor Crónico
Frecuencia cardiaca aumentada	Irritabilidad
Volumen minuto aumentado	Trastornos del sueño
Presión sanguínea aumentada	Estreñimiento
Dilatación de la pupila	Anorexia
Sudoración palmar	Retardo psicomotor
Hiperventilación	Reducción de la tolerancia al ardor
Hipermotilidad	Apartamiento social
Comportamiento de huida	Comportamiento anómalo
Estado de ansiedad	Depresión

Tabla 2. Principales síntomas acompañantes de los dolores crónico y agudo ³⁰

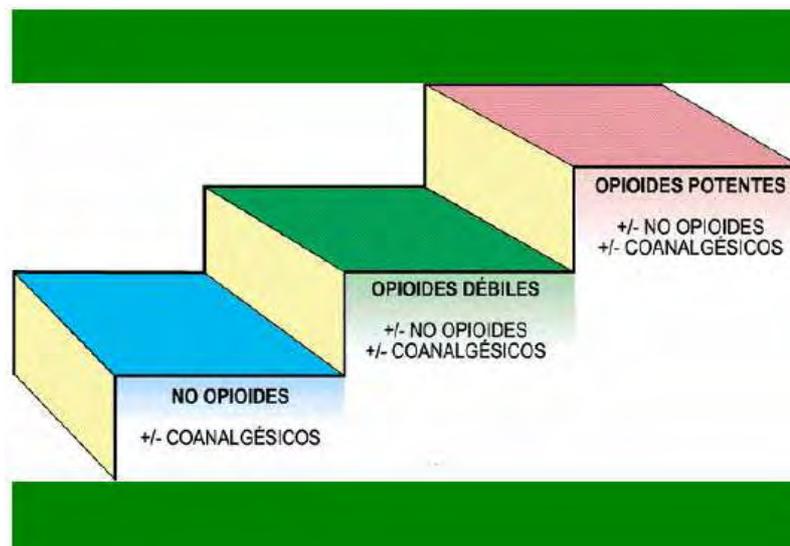


Figura 13. Escalera analgésica de la OMS ³⁰



Inicialmente se utilizarán analgésicos periféricos no opioides; en un segundo escalón se añadirán opioides débiles y, finalmente, en el tercer escalón se utilizarán opioides potentes; en ambos casos, asociados o no a analgésicos periféricos. En los tres escalones terapéuticos se pueden asociar fármacos coadyuvantes no analgésicos. ³⁰

5. 2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la severidad puede variar de paciente a paciente. La probabilidad de desarrollar mucositis depende del tratamiento. Se estima que aproximadamente el 40% de pacientes tratados con quimioterapia desarrollan mucositis. El riesgo de desarrollar la lesión de la mucosa aumenta con el número de ciclos de quimioterapia y de episodios anteriores de mucositis. En pacientes receptores de trasplante de médula ósea y que reciben tratamiento a dosis altas de quimioterapia la incidencia es de 76 %.

Los pacientes que reciben radioterapia por cánceres de cabeza y cuello, entre el 30% y el 60% desarrollan mucositis, y los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia el 90% presentarán mucositis como consecuencia del tratamiento. ¹⁸

Factores predisponentes de la mucositis

El estado de salud de la cavidad oral previo a la enfermedad es uno de los principales factores condicionantes del desarrollo del grado de la mucositis, de la duración y de su evolución, otros factores que repercuten en la sintomatología de la mucositis son:



■ Directos

- Radioterapia (dosis, días).
- Quimioterapia (droga, dosis)
- Transplante de Médula ósea (más quimioterapia y radioterapia)
- Disfunción glándulas salivales
- Trauma oral y flora oral
- Susceptibilidad

■ Indirectos

- Mielosupresión
- Inmunosupresión
- Nivel reducido de IgA
- Infecciones (virus, bacterias, hongos) ²⁹

Estomatotoxicidad

En condiciones normales las células bucales experimentan un rápido recambio en el curso de un período de 7 a 14 días. Tanto la quimioterapia como la radioterapia interfieren en la mitosis celular y reducen la capacidad de regeneración de la mucosa oral.

Los agentes quimioterapéuticos antineoplásicos que provocan estomatotoxicidad directa son los agentes alquilantes, antimetabolitos, los productos naturales y otros fármacos. La secuela habitual de alteraciones asociadas con estos agentes citotóxicos consiste en la hiperplasia epitelial, degeneración del colágeno y las glándulas y displasia epitelial. Las manifestaciones de estomatotoxicidad directa por lo general se observan cinco o seis días después de la instauración de la quimioterapia o de la radioterapia.



En el paciente sin supresión de la medula ósea las lesiones orales curan en el curso de dos a tres semanas, la zona más afectada es la mucosa no queratinizada, por lo que las áreas afectadas con más frecuencia son las mucosas labial, bucal y del paladar blando; el piso de boca y la superficie ventral de la lengua. ¹⁵

Alteración de la Flora Normal

En la superficie de la cavidad oral normalmente se encuentran una gran cantidad de especies microbianas principalmente bacterias, que son inocuas a la gente sin patología. Sin embargo, la administración de quimioterapia citotóxica altera el balance ecológico al dañar la mucosa no queratinizada y reduciendo la cantidad de neutrófilos por medio de eso permite que algunos de los microorganismos resistentes de la flora oral inicien un proceso patógeno, los pacientes con mucositis inducida por radiación frecuentemente presentan más hongos y Bacilos Gram-negativos y Gram-positivos como *Staphylococci* y *Streptococcus viridans* se ven incrementados en la cavidad oral de los pacientes que reciben quimioterapia citotóxica.

Sin embargo, cualquier exposición a agentes antimicrobianos alteraran la flora microbiana, la cual puede exacerbar la Mucositis Oral. ²¹

Prevención de Mucositis Oral

Las complicaciones en los pacientes que reciben radioterapia en la cabeza y el cuello se pueden reducir al mínimo cuando se toman medidas preventivas antes de que comience el tratamiento. Estas medidas consisten en mantener una alimentación equilibrada y una buena higiene



oral, además de la identificación de los problemas orales lo más precozmente posible. Siempre que sea posible, antes del inicio del tratamiento de radio o quimioterapia, el paciente debería ser examinado por un dentista familiarizado con las complicaciones orales de los tratamientos. Este examen debería llevarse a cabo al menos 15 días antes del tratamiento para dar tiempo a la cicatrización de cualquier herida oral que sea necesario realizar. La evaluación de la salud oral antes del tratamiento permite al dentista determinar qué medidas necesita tomar durante el tratamiento y después de él, así como el adiestramiento del paciente en los cuidados de la boca y de los dientes para mantenerlos en buen estado, es importante realizar medidas preventivas para la mucositis.²⁶

Agentes utilizados en la Prevención de la Mucositis

Alopurinol	GM-CSF
B-carotenos	Leucovorín
Clorhexidina	Pilocarpina
Corticoides	Anfotericina B
Crioterapia oral	Nitrato de Plata
Glutamina	Sucralfato
	G-CSF

Tabla tomada de M. González Barón. *Tratado de Medicina paliativa y Tratamiento de soporte del Paciente con cáncer*. 2007. pp. 247-250, 260.¹⁶



5.3 TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS

El tratamiento depende del grado de mucositis, y se instaura en diferentes grados como se ha establecido en el diagnóstico.

Grados 0 y I

El adiestramiento del paciente en las siguientes medidas de higiene:

1. El correcto uso de un cepillo dental suave después de las comidas.
2. El colutorio de clorhexidina en enjuagues después del cepillado.
3. La ingesta elevada de líquidos para mantener la salivación.
4. La integridad de los labios se mantiene con la aplicación tópica de vaselina.

Grado 2

Las medidas de tratamiento de los grados 0 y I se aplicarán cada 4 horas y se añade agua bicarbonatada y nistatina en solución, 5ml cada 6 horas, como colutorios. Las prótesis removibles se mantendrán en la boca solo durante las comidas.

Grados 3 y 4

Las medidas de tratamiento de la mucositis de grado II se complementan con los tratamientos tópicos y sistémicos según la etiología de las lesiones. Las infecciones micóticas de la cavidad oral se tratarán con: nistatina en solución 5 cucharadas cada 4 horas y fluconazol en solución 200 mg al día, por vía oral. Las infecciones herpéticas locales se tratan con aciclovir en crema 5 aplicaciones al día.



Las úlceras se tratan localmente con 4 o 6 aplicaciones diarias de cualquiera de las siguientes fórmulas:

- Acetónido de fluocinolona al 0,1%.
- Acetónido de triamcinolona al 0,1%.
- Hidrocortisona al 1% en orabase.

El hematólogo indicará el tratamiento sistémico en estos pacientes para evitar la extensión de las infecciones locales y aliviar el dolor. ²⁷

5.4 TIPOS DE MUCOSITIS

- Oral
- Esofágica
- Gastrointestinal

La Mucositis se produce cuando los tratamientos de radioterapia y quimioterapia del cáncer rompen las células epiteliales, rápidamente, dividen el revestimiento del tracto GI, dejando el tejido de la mucosa abierto a la ulceración y la infección.

La Mucositis puede ocurrir en cualquier punto a lo largo del tracto digestivo desde la boca al ano. ¹⁶ (Fig. 6)

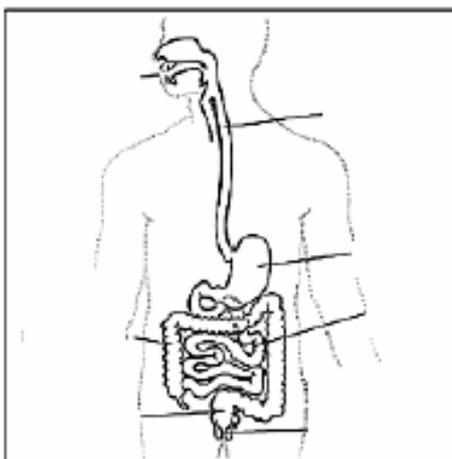


Figura 14. Tipos de Mucositis. Tomada de:

[www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20\(%2011_35\)%20Mucositis.pdf](http://www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20(%2011_35)%20Mucositis.pdf)

Nutrición en pacientes con mucositis

Mucositis Grado 1 y 2

Alimentación normal

Suplementos dietéticos

Características de la dieta

- ❖ **Dieta de protección mucosa oral:**
- ❖ Evitar ácidos, amargos, picantes, muy salados, muy dulces
- ❖ Alimentos a temperatura ambiente ³¹



- ❖ **Dieta modificada en textura:**
- ❖ Sólida, blanda, cremosa o líquida

Seleccionar preferentemente:

- ❖ Alimentos blandos y de textura suave
- ❖ Preparaciones culinarias jugosas y húmedas: hervidos, vapor, horno
- ❖ Elevada densidad nutricional
- ❖ Ablandar los alimentos sólidos con leche.
- ❖ Condimentación suave: poca sal, laurel, tomillo, orégano.

Mucositis Grado 3 o 4

- ❖ Dieta líquida completa (alimentos naturales)
- ❖ Nutrición Enteral (oral)
- ❖ Nutrición Parenteral

El soporte nutricional precoz contribuye a una mejor tolerancia a los tratamientos oncológicos, lo que facilita su continuidad, aumentando el índice terapéutico y la calidad de vida del paciente.³¹



6. ACTITUD Y ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Una de las principales responsabilidades del odontólogo en el tratamiento del cáncer es la detección precoz de la lesión. Todo paciente dental debe ser sometido al entrar en la consulta a una exploración de cabeza, cuello y de los tejidos blandos intraorales (Fig. 1, 2, 3) ¹¹

El diagnóstico precoz y los importantes avances logrados en el tratamiento de varios procesos neoplásicos han aumentado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con diferentes tipos de cáncer.

No sólo interesa conocer cuáles son las manifestaciones bucales de los pacientes afectados por procesos malignos, sino las complicaciones en los tejidos bucales a tratamientos antineoplásicos.

Examen intraoral de la cavidad bucal

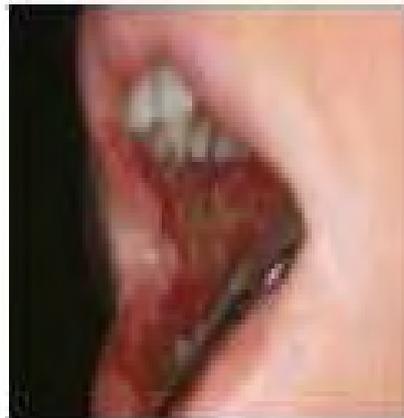


Figura 15. Imágenes tomadas de

[www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20\(%2011_35\)%20Mucositis.pdf](http://www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20(%2011_35)%20Mucositis.pdf)



Los tratamientos con quimioterápicos muestran complicaciones bucales en el 35% de los pacientes, el porcentaje se eleva al 55% en la radioterapia. El paciente leucémico, en relación con las neoplasias heméticas, presenta un problema especial para el tratamiento odontológico, ya que sus mecanismos de defensa están disminuidos y que la trombocitopenia favorece la hemorragia. Es importante que el odontólogo trate de identificar a estos pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento en el consultorio. La historia clínica es de gran utilidad y la interconsulta con el oncólogo es necesaria. Si el paciente está en el estado agudo de la enfermedad sólo debe realizarse tratamiento odontológico conservador de urgencia. Cuando el enfermo se encuentre en estado de remisión podrá recibir el tratamiento odontológico. Si este corresponde a intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos periodontales es necesario asegurarse de que el paciente no presente alteraciones en la hemostasia. Es conveniente disponer de los estudio de laboratorio de los mecanismos biológicos de control de las hemorragias (recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de sangrado y coagulación).

Estas condiciones también deben aplicarse a los pacientes con neoplasias no hemáticas. Se debe tomar conciencia de que los pacientes con indicación de quimioterapia o radioterapia requieren cuidados de pretratamiento y postratamiento antineoplásico por parte del odontólogo.¹⁰



Atención Odontológica pretratamiento antineoplásico

- Examinar en forma minuciosa la cavidad bucal y tomar radiografías.
- Eliminar los focos infecciosos o procesos potencialmente factibles de colonización microbiana. Éstos incluyen afecciones de los dientes, mucosas y glándulas salivales, procesos periapicales y periodontales.
- Eliminar las zonas dentarias o protésicas filosas con bordes agudos o cortantes.
- Realizar la exodoncia de órganos dentarios con procesos periapicales, periodontitis severa o moderada, dientes retenidos o con caries extensas con posibilidades de compromiso pulpar.
- Realizar los actos quirúrgicos necesarios por lo menos 15 días antes del inicio del tratamiento antineoplásico, cuidando de lograr una buena herida para favorecer una cicatrización correcta.
- Explicar al paciente sobre la necesidad de cumplir con un riguroso plan preventivo.
- Evaluar con el oncólogo la necesidad de indicar antibioticoterapia profiláctica
- Aplicación tópica de flúor



Atención Odontológica durante el tratamiento antineoplásico

- Continuar aplicando un riguroso plan preventivo; los cepillos dentales deben de ser de cerdas blandas para disminuir la posibilidad de hemorragias.
- De ser necesaria la realización de actos quirúrgicos, dentales o periodontales, evaluar con el oncólogo sus complicaciones, de acuerdo con el recuento de neutrófilos (no atender en fase neutropénica) y de plaquetas (plaquetopenia).
- Están indicados los agentes hemostáticos locales (trombina, celulosa oxidada regenerada).
- Tratar las complicaciones bucales (clorhexidina 0.12%, enjuagues alcalinos, nistatina, ketoconazol, lidocana 2%, aciclovir, fluoruro de sodio 1%; AINE; interconsulta con el oncólogo). La terapéutica de la osteorradionecrosis incluye antibioticoterapia, administración de analgésicos sistémicos, desbridamiento, oxigenoterapia hiperbárica y resección ósea.
- Estimular la secreción salival con pilocarpina (5mg/6h) o disponer de saliva artificial o sintética.
- Acentuar los tratamientos restauradores y conservadores; están indicados los tratamientos de endodoncia. ¹⁰

Anestesia

Como el efecto de la anestesia es de corta duración no existe contraindicación en el uso siempre y cuando sea infiltrativa, o tópica, con o sin vasoconstrictor. ¹²



Extracciones incruentas

Se basa en la reabsorción ósea periodontal provocada, dejando el diente en cuestión con cada vez menos hueso de soporte. Por lo tanto introducimos anillos de goma envolviendo el diente cada vez más profunda en el surco gingival produciendo una inflamación, una gingivitis, haciendo que se provoque una migración apical, de la adherencia epitelial y reabsorción ósea horizontal, provocando movilidad dental y haciendo que el diente cada vez, se quede con mayor movilidad en su tejido de soporte, disminuyendo el tamaño del alveolo. ¹²



7. CONCLUSIONES

Debido a que existen tumores en cabeza y cuello que de acuerdo a su condición son de carácter inoperable la alternativa que tienen estos pacientes es el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, los efectos citotóxicos de cada una de estas terapéuticas repercuten a nivel de la cavidad oral, debido a que es muy susceptible a estos efectos directos o indirectos de estos tratamientos.

La mucositis oral es una de las principales complicaciones que se presenta, con lesiones que abarcan desde enrojecimientos hasta úlceras graves.

Se tiene que hacer mayor énfasis en la importancia de la calidad de la evaluación clínica de los pacientes que van a ser radiados. Esto permitirá disminuir las complicaciones y los efectos tóxicos de este tratamiento.

La evaluación de la salud oral antes del tratamiento permitirá al cirujano dentista determinar qué medidas necesita considerar durante el tratamiento y después de él.

La mucositis oral y la mucositis gástrica se han convertido en problemas de salud pública, que lamentablemente no pueden ser prevenidos, y actualmente los tratamientos para ayudar en esta patología hasta el momento solo son paliativos



La importancia de los clínicos que atenderán a estos pacientes; el cirujano dentista, oncólogo, cirujano de cabeza y cuello y el radiólogo, es que formen un equipo de trabajo que será necesario para determinar y analizar las diferentes manifestaciones orales y complicaciones sistémicas de los pacientes que están recibiendo quimioterapia o radioterapia, para ayudarlos a disminuir los efectos secundarios de estos tratamientos para mejorar su calidad de vida



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Complicaciones orales de la quimioterapia y radioterapia de de cabeza y cuello.** Nacional Cáncer Institute. pp. 1-5
2. Ross H, Michael. **Histología Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular.** 4ta Edición. Editorial Médica Panamericana 2005. pp.76, 370, 118,119.
3. Fenol Bemejeno, Ambrosio. **Medicina Bucal.** 2da edición. Editorial Librería el Ateneo1995. pp. 76-78, 92-103.
4. Gómez de Ferraris María Elena. **Histología y embriología bucodental.** 2da edición. Editorial medica panamericana. 2003. pp.: 3-4. 5. 111-134.
- 5.- Otto Shirley. **Enfermería Oncológica.** 3ra Edición. Harcourt. Mosby 1999. pp. 512-521, 539-560.
- 6.- A. Biete Sola. **Monografías Clínicas en Oncología. Radioterapia en el Tratamiento de Cáncer.** Ediciones Doyma. 1990. pp. 19-31
7. Vargas Nuñez, María de Lourdes. **Manual de Procedimientos en Quimioterapia Antineoplásica.** Publicado por Farmacia de México. S.A. DE C.V. 1995 pp. 13-30, 31-35.
- 8.- Ituñis Pablo Adrián. **Neoadyuvancia Quimioterapia de Inducción.** Libreros López Editores. 1995. pp. 37-53.
- 9.- Cline, Martín. **Quimioterapia del cáncer.** Editorial A.C. 1997. pp. 32-51.
- 10.- Giglio J. Máximo. **Semiología en la Práctica de la Odontología.** Editorial. Mc Graw Hill. Interamericana. 2000. pp. 76-83.
- 11.- Little W. James. **Tratamiento Odontológico del paciente bajo Tratamiento médico.** 5ta Edición. Editorial. Harcourt Brace. 1998. pp. 532-545.
- 12.- Boraks, Silvio. **Diagnóstico bucal.** Editora Artes Médicas Latinoamérica 2004. pp. 408-422
- 13.- Grande García, Lucía. **Prevención y Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes con Cáncer.** Best Practice. Volumen 2, número 3, 1998 pp. 1-6.
- 14.- P. Alonso Castell, M. A. Basté Dencas, M. Creus Viles, B. Del Pingo Gaya, C. Gómez Blasco, A. Gómez Gener, M. Q.Gorgas Torner, N. Muro Perea, M. A. Pellicer Jacomet, J. M. Sotoca Momblona, M. Trullas Altisen, R. Valles Fernández. **Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico.** Farmacia Hospitalaria, Madrid. Vol. 25, Núm. 3. 2001. pp. 139-149.
- 15.- de Vita Jr. Hellman. Rosenberg. **Cáncer. Principios y práctica de Oncología.** Volumen 2. Editorial Panamericana.2000. pp. 2686,2687, 2714 – 2723.
- 16.- M. González Barón. **Tratado de Medicina paliativa y Tratamiento de soporte del Paciente con cáncer.** Editorial Panamericana 2da Edición. 2007. pp. 247-250, 260.



- 17.-Frías Maraví Marilú Betzabé, Herrera Sanabria Rosario Karin, Alvarado Benavides Yéssica. **Mucositis y su Relación con la Quimioterapia, Radioterapia y la Inmunosupresión en Pacientes Neutropénicos.** Revista de Las Ciencias de la Salud. Vol. 1. Tomo 1. 2006. pp. 20-27
- 18.- Maddireddy Umameshwar Rao Naidu, Gogula Venkat Ramana, Pingali Usha Rani, Iyyapu Krihna Mohan, Avula Suman, Priyadarshni Roy. **Chemotherapy-induced end/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis-Complicating the treatment of Cancer.** Neoplasia. Vol 6, Núm. 5, September/October 2004. India. pp. 423-431
19. - Sonis S. T. **The Pathobiology of Mucositis.** Nature Reviews. Cáncer. Vol. 4. April. 2004. pp. 277-284
- 20.-Venegas Teresa, Aguilar Yhajaira, Valero Araceli, Sevilla Simón. **Glutamina Oral en Pacientes Pediátricos, Oncológicos son altas Dosis de Metrotexato y Doxorrubicina.** Revista Venezuela Oncol. Vol. 16. Núm. 4. Diciembre 2004. pp. 207-212
- 21.- Donnelly Meter J. Bellm A. Lisa, Epstein B. Joel, Sonis S. T. Symonds Paul. **Antimicrobial Therapy to prevent or Treat Oral Mucositis.** The Lancet Infectious Diseases. Vol. 3. July. 2003. pp. 405-412
- 22.- Cameron Robert. **Oncología Práctica.** Editorial Panamericana. 1995. pp. 26,27.
- 23.- Zambrano Olga, Viera Ninoska. **Mucositis Oral Inducida por Metrotexate en Pacientes Pediátricos con Leucemia.** Ciencia Odontológica. Vol. 1. núm. 1. Maracaibo Venezuela. 2004. pp. 1-9.
24. <http://hjaldanamarcos.bravepages.com/unidades/unidad3/imagenes/Basal.jpg>
25. http://www.kepivance.com/oral_mucositis/about.
26. http://www.lavidasigue.com/eWebs/GetDocumento.do?doc=160755&accion=acc_listar
- 27.- Puyal-Casado M, Jiménez-Martínez C, Chimenos-Küstner E, López-López J, Juliá A. **Protocolo de estudio y tratamiento de la Mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas.** Medicina Oral 2003; 8:10-18
- 28.- Sabater Reolons María del Mar, López López José, Rodríguez de Rivera Campillo Ma. Eugenia, Chimenos Küstner Eduardo, Conde Vidal José María. **Estado Buco-dental y Mucositis Oral. Estudio Clínico en Pacientes con enfermedades Hematológicas.** Medicina Oral. Vol. 11. 2006. pp. 497-502
- 29.- www.medmayor.cl/odontologia/quinto/medoral/implicanciasmedicas3.doc
- 30.- http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid&script=sci_arttext
- 31- www.oncologiaynutricion.com/speeches/c309.pdf
32. [www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20\(%2011_35\)%20Mucositis.pdf](http://www.sochinf.cl/documentos/Inmuno2007/pdf/INMUNO/DR.%20Claudio%20mosso%20(%2011_35)%20Mucositis.pdf)



33. Sol Silverman Jr. **Oral Cancer**. 2da Edición. 1985. Publisher by The American Cancer Society. New York. pp. 57
- 34.- pico José Luis, Garavito Avila Andrés, Naccache Philippe. **Mucositis : Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting**. The Oncologist. Vol. 3. 1998. pp. 446-451.
- 35.- M. A. Stokman, S.T. Sonis, P. U. Dijkstra, J. G. M. Burgerhof, F. K. L. Spijkervet. **Assessment of oral mucositis in clinical trials: Impact of training on evaluators in a multi-centre trial**. European Journal of Cancer. Vol. 4. 2005. pp. 1735-1738.
- 36.- David I. Rosenthal, MD, Joshua A. Asper, PAC, Jerry L. Barker, Jr., Adam S. Garden, MD, K. S. Clifford Chao, MD, William H. Morrison, MD, Randal S. Weber, MD, K. Kian Ang, MD, PhD. **Importance of patient examination to clinical quality assurance in head and neck radiation oncology**. Head & Neck. Vol. 28. 2006. pp. 967-1054.
- 37.- Deborah, A. Mosca, Malinda A. Hurst, Wendy SO, Beverly S. C. Viajar, Craig A. Fujii, and Timothy J. Falla. **IB-367, a protegrin peptide with in vitro and in vivo activities against the microflora associated with oral mucositis**. American Society for Microbiology. Vol. 44. No. 7. 2000. pp. 1803-1808.
- 38.- Stephen J. Meraw, D.D.S. ; Charles M. Reeve, D.D.S., M.S. **Dental Considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy**. American Dental Association. Vol. 129. 1998- 2001. pp. 201-205.
- 39.- Stephen T. Sonis, Linda S. Elting, Dorothy Keefe, Douglas E. Peterson, Mark Schubert, Martin Hauer-Jensen, B. Nebiyu Bekele, Judith Raber-Durlacher, J. Peter Donnelly, Edward B. Rubenstein. **Perspectives on cancer therapy- induced mucal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients**. American Cancer Society. Cancer Supplement. Volumen 100. Number 9. 2004. pp. 1995-2022.
- 40.- P. Plevová. **Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy- induced oral mucositis: a review**. Oral Oncology. 35. 1999. pp. 453-470.
- 41.- Richard M. Logan, Andrea M. Stringer, Joanne M. Bowen, Ann S. J. Yeon, Rachel J. Gibson, Stephen T. Sonis, Dorothy M. K. Keefe. **Complications of treatment. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: Pathobiology, animal models and cytotoxic drugs**. Cancer Treatment Reviews. 33, 2007. pp. 448-460.
- 42.- P. Biron, C. Sebban, R. Gourment, G. Chvetzoff, I. Philip, J.Y. Blay. **Research controversies in management of oral mucositis**. Support Care Cancer. 8. 2000. pp. 68-71.



- 43.- Lowell Anthony, Joane Bowen, Adam Garden, Ian Hewson, Stephen Sonis. ***New thoughts on the pathobology of regimen-related mucosal injury.*** Support Care cancer. 14. 2006. pp. 516-518.
- 44.- T. Ikebe, k. Seki, S. Nakamura, Y. Takenoshita. H. Nakuyama, M. Shinohara, K. Shirasuna. ***Severity of oral mucositis correlates with the response of oral cancer to preoperative radiochemoterapy.*** International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. 34. 2005. pp. 642-645.
- 45.- Joel B. Epstein, Andrew H. F. , T sang, Dawn Warketing, Pharm D, and Jonathan A. Ship. ***The role salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of the literature.*** Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathobilogy. Vol. 94. No. 1. 2003. pp. 39-43.
- 46.- Aguilar José Luis. ***State of the art in the management of advanced head and neck cancer.*** Department of Head and Neck Tumors at the Instituto Nacional de Cancerología de México. 2007. pp. 19-26.
47. http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S037848352005000300006&script=sci_arttext
48. www.medmayor.cl/odontologia/quinto/medoral/implicanciasmedicas3.doc
49. http://www.healia.com/cancerinformation/pdq/Summary/256642/Complicaciones_orales_de_la_quimioterapia_y_la_radioterapia_a_la_cabeza_y_cuello
- 50.- www.fisterra.com/guias2/e_cancer.asp - 77k
51. <http://www.telmeds.net/AVIM/Ahista/Ahista%202006/tej.conectivo/wpe7C.jpg>
- 52.- <http://www.fehad.org/paliat/mucosit.html>
53. <http://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=http://www.cancersupportivecare.com/oral.html&saDmucositis>
- 54.- <http://www.sdpt.net/par/mucositorisoral.htm>
55. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidadosmedicosapoyo/complicacionesorales/HealthProfessional/page6>
- 56.- <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v11i6/medoralv11i6p497e.pdf>
- 57.- <http://www.actualdigital.es/modules.php>
- 58.- <http://www.cancersupportivecare.com/mucositis.html>
- 59.- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7299
- 60.- <http://www.dep19.san.qva.es/intranet/Informesnuevosmedts/Palifermina.pdf>
- 61.- <http://www.springerlink.com/content/7ctayaecqvl6f5vj/>
- 62.- http://sescam.iccm./guiaspublicaciones_EfectosSecundariosOncologico.pdf
- 63.- <http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1473650/index.html>
- 64.- www.mucotrol.com/faq.htm - 24k
- 65.- www.iconocast.com/NewsS1_Files/A3SZ5/News8.htm - 62k
- 66.- www.medynet.com/elmedico/publicaciones/ejc2002/2/106-110.pdf
- 67.- es.wikipedia.org/wiki/Mucositis - 15k
- 68.- cks.library.nhs.uk/palliative_cancer_care_oral/in_depth/references - 64k –
- 69.- annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/14/4/505.pdf
- 70.- www.brighamandwomens.org/surgery/research/facultypages/SonisResearch.



- 71.- www.mascc.org/media/Resource_centers/Guidelines_table_12_Oct_05.doc
- 72.- www.cochrane.org/reviews/en/ab001973.html - 18k
- 73.- www.buzzle.com/articles/oral-mucositis.html - 23k
- 74.- www.idr.iadrjournals.org/cgi/content/full/85/8/690?
- 75.- www.identaed.org/cgi/reprint/69/8/919.pdf
- 76.- eprints.soton.ac.uk/26474/ - 8k
- 77.- www.managecrc.com/html/side-effect-mucositis.asp - 16k
- 78.- www.nprcsc.org/Neutropenia%20Case%20Studies%20Wkbk.pdf
- 79.- www.jcge.com/pt/re/jcIngastro/fulltext.00004836-199901000-00009
- 80.- www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2006.24.207