



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

OZONOTERAPIA COMO ADYUVANTE EN EL  
TRATAMIENTO DE MUCOSITIS SECUNDARIA A QUIMIO  
Y RADIOTERAPIA.

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

CRISTIAN RAMÍREZ ALCÁNTARA

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## *Agradecimientos*

*Gracias Primero a Dios sin cuyo favor, no hubiese podido concluir esta etapa de mi vida.*

*Gracias a Mis Padres, cuyo esfuerzo, dedicación y entrega, me facilitaron cada paso en mi vida.*

*Gracias a mis profesores, por su conocimiento compartido y sobre todo a la Facultad de Odontología por brindarme la oportunidad de formar no solo el intelecto sino también el coraje para defender mis ideales y contribuir a un México mejor.*

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>2</b>

## **CAPITULO I Cáncer**

1.1	Antecedentes históricos del cáncer.	3
1.2	Definición y características generales del cáncer.	5
1.3	El cáncer en México.	15
1.4	Tratamiento oncológico sistematizado frente al cáncer.	19
1.4.1	Quimioterapia.	21
1.4.1.1	Tipos de fármacos en quimioterapia.	23
1.4.1.2	Agentes alquilantes.	23
1.4.1.3	Antimetabolitos.	24
1.4.1.3	Antibióticos antitumorales.	24
1.4.1.4	Inhibidores de la topoisomerasa.	25
1.4.1.5	Inhibidores de la mitosis.	25
1.4.1.6	Corticoesteroides.	26
1.4.1.7	Planificación de los tratamientos de quimioterapia.	26
1.4.1.8	Vías de administración.	27
1.4.2	Radioterapia.	28
1.4.2.1	Sustento de la radioterapia.	29
1.4.2.2	Tipos de radiación que se usan para tratar el cáncer.	30
1.4.2.3	Métodos de aplicación.	32

## **CAPITULO II Manifestaciones bucales secundarias al tratamiento oncológico.**

**34**

2.1	Problemas bucales con mayor presencia en pacientes sometidos a quimio y radioterapia.	35
-----	---	----

## **CAPITULO III Mucositis bucal**

3.1	¿Qué es la mucositis?	41
3.1.1	Aspectos clínicos de la mucositis.	43
3.1.1.1	Signos y síntomas.	43
3.1.1.2	Diagnóstico.	44
3.1.1.3	Manejo Odontológico.	47

## Capítulo IV Ozonoterapia.

4.1	¿Qué es el ozono?	49
4.1.1	Contexto médico histórico.	50
4.1.2	Usos terapéuticos.	52
4.1.2.1	Mecanismo de acción.	53
4.1.2.2	Papel inmunomodulador y estimulador del sistema inmune.	54
4.1.3	Aplicaciones del ozono en odontología.	55

## CAPÍTULO V Ozonoterapia como adyuvante en el tratamiento de mucositis bucal.

5.1	Uso terapéutico del ozono en mucositis bucal.	57
5.2	Beneficios de la ozonoterapia VS tratamiento convencional.	62
5.3	Contraindicaciones.	66
5.4	Efectos adversos.	67

**CONCLUSIÓN** \_\_\_\_\_ **68**

**REFERENCIAS** \_\_\_\_\_ **69**



---

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo entero.

La ciencia médica suma esfuerzos para desarrollar nuevas alternativas para el tratamiento de este mal.

A pesar de esta gran batalla, hoy en día los tratamientos esquematizados brindados para el cáncer, como lo son la quimio y radioterapia, producen muchos efectos adversos y desafortunadamente dichas manifestaciones incluso aparecen al inicio de los mismos, repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes.

Estadísticamente hablando, el principal padecimiento que manifiestan los pacientes sometidos a quimio y radioterapia es la mucositis.

Es de vital importancia tener en cuenta que los pacientes que desarrollan mucositis durante el tratamiento oncológico o posterior al mismo, sean controlados, pues tiene un gran impacto en la salud general del paciente, en su nutrición y salud emocional.

Los tratamientos convencionales para la mucositis involucran controlar de manera individual las molestias y las posibles complicaciones que pueden generarse a partir de ella, como lo son el dolor, la inflamación e infección ya sea bacteriana, viral o fúngica.

La ozonoterapia ha ganado día a día mayor aceptación en el ámbito clínico por sus resultados, la practicidad de su manejo y su integración como adyuvante en diversos tratamientos existentes, mejorando los efectos y acortando tiempos de rehabilitación.

Por lo cual la ozonoterapia brindaría una ayuda invaluable como adyuvante de la mucositis padecida por todos aquellos que han vivido los tratamientos de quimio y radioterapia, deteriorando de manera considerable su bienestar y motivando al paciente a tratarse de una manera más práctica y con menor esfuerzo.



## OBJETIVOS.

1. Dar a conocer al Cirujano Dentista la gran importancia de conocer aquellos tratamientos que pueden no ser convencionales pero que con gran fundamentación científica avalan el éxito de los mismos.
2. Motivar al uso de la ozonoterapia como adyuvante ideal para los pacientes que manifiestan mucositis secundaria a tratamientos de quimio y radioterapia.



---

## CAPÍTULO I. CÁNCER

### 1.1. Antecedentes históricos del cáncer.

En la actualidad el cáncer es sin duda un problema de salud pública mundial, a pesar de los grandes avances científicos y tecnológicos continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo.

No se tiene certeza de cuando apareció esta enfermedad en el mundo, algunos paleontólogos se enfrentan a posibles hallazgos de un padecimiento muy semejante que afectaba a los huesos de sociedades primitivas<sup>1</sup>, pero al ser muy poco frecuente es controvertido asegurar que se tratara de cáncer<sup>2</sup>.

De igual manera, en las primeras civilizaciones como Sumeria y Egipto se describen en los primeros textos médicos los padecimientos que más afectaban a población y la forma en que se trataban pero no se describe alguna enfermedad como el cáncer.

En consecuencia otros textos médicos de gran relevancia como los papiros de Ebers o Edwin Smith describen enfermedades con cierta relación al cáncer, aunque parecieran ser de tipo ulcerativa por lo que las posibilidades técnicas de médicos egipcios y mesopotámicos los limitaban al tratamiento de afecciones externas, y las diversas heridas o ulceraciones recibían un tratamiento similar y una denominación común, correspondiente a lesiones ulceradas o formas de cáncer. Cuando dichos textos, siglos después fueran traducidos por expertos orientalistas, estos asimilaron los términos que se referían a hinchazones y úlceras con las palabras con que se denominaban en el siglo XIX estas lesiones, llamándolas tumores, y cáncer en otros casos<sup>3</sup>

No es hasta la Grecia clásica del siglo IV a.C. que en el Corpus Hipocraticum encontramos el origen etimológico de la palabra cáncer.

Hipócrates describió unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas, que se desarrollan progresivamente y sin control, expandiéndose por





---

los tejidos semejando las patas de un cangrejo, por lo que las denominó con la palabra griega  $\kappa\alpha\rho\kappa\acute{\iota}\nu\omicron\varsigma$ <sup>4</sup> (se lee karkinos), dándole un significado técnico a la palabra griega cangrejo. De allí, el término pasa al latín como “cáncer” (en latín) con ambos significados, el del animal y el de úlcera maligna o cáncer en el sentido moderno.<sup>5</sup> Cabe señalar que para un médico griego de esa época karkinos no era más que una lesión ulcerativa de difícil curación, no el significado que en la modernidad se le atribuye al cáncer.

Durante el medioevo y renacimiento persistió oculto el conocimiento de esta enfermedad debido al concepto religioso que imperaba en la época y a que no se reportan casos abundantes de padecimientos semejantes a lo que hoy conocemos como cáncer, cabe resaltar el caso del papa Gregorio X quien presentaba una lesión cutánea que podría ser un melanoma y que recibió tratamiento con un ungüento a base de arsénico, que lo aliviaría al menos ocho años, hasta que muere por otras causas<sup>6</sup>

En el renacimiento a pesar de que se vuelve una mirada a la Grecia clásica, los esfuerzos en la medicina y terapéutica se enfocaban en los problemas de epidemias que eran más temidas y frecuentes que otros padecimientos, por lo que predomina la teoría humoral y el empleo de la cauterización para lesiones externas sin mucho éxito.

En el siglo XVIII se fundamentaron los conocimientos para la diferenciación de enfermedades, gracias al método científico, el microscopio y el estudio del interior del cuerpo humano, por lo que se describió por primera vez al cáncer como lo conocemos hoy en día.

Burrows y Cullen plantearon el tratamiento del cáncer a base de opio y belladona. Es entonces que se esbozaron teorías modernas en relación al cáncer. Rudolph Virchow, quien demostró que toda célula proviene de otra, propuso que las células cancerosas provenían de otras, de igual manera Johannes Müller observó el



---

carácter desordenado de las células cancerosas. Henri Le Fran observó la diseminación por los nódulos linfáticos y de allí a la circulación general.<sup>3</sup>

Es así como se desarrollaron algunos métodos para el tratamiento del cáncer que fueron desde la escisión quirúrgica, el uso de pastas mercuriales y arsenicales, ácidos minerales concentrados, (incluyendo el nítrico y el sulfúrico), la potasa, la cal sólida y otros más que eran aplicados sin una técnica particular, causando en muchos casos un gran sufrimiento<sup>7</sup>, hasta llegar a los tratamientos actuales, con sus ventajas y desventajas mirando siempre a un horizonte de nuevas posibilidades donde se perfilan tratamientos menos agresivos y más efectivos para lograr una mejor calidad de vida.

## **1.2. Definición y características generales del cáncer.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al cáncer como:

“Término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis”.<sup>8</sup>

El cáncer está constituido por un grupo de células en un tejido que se multiplican de forma descontrolada y autónoma.

Una célula normal se convierte en célula cancerosa debido a un cambio o mutación en el ADN causadas por los fallos en los mecanismos de regulación celular.

El proceso de división celular normal comprende las siguientes fases:

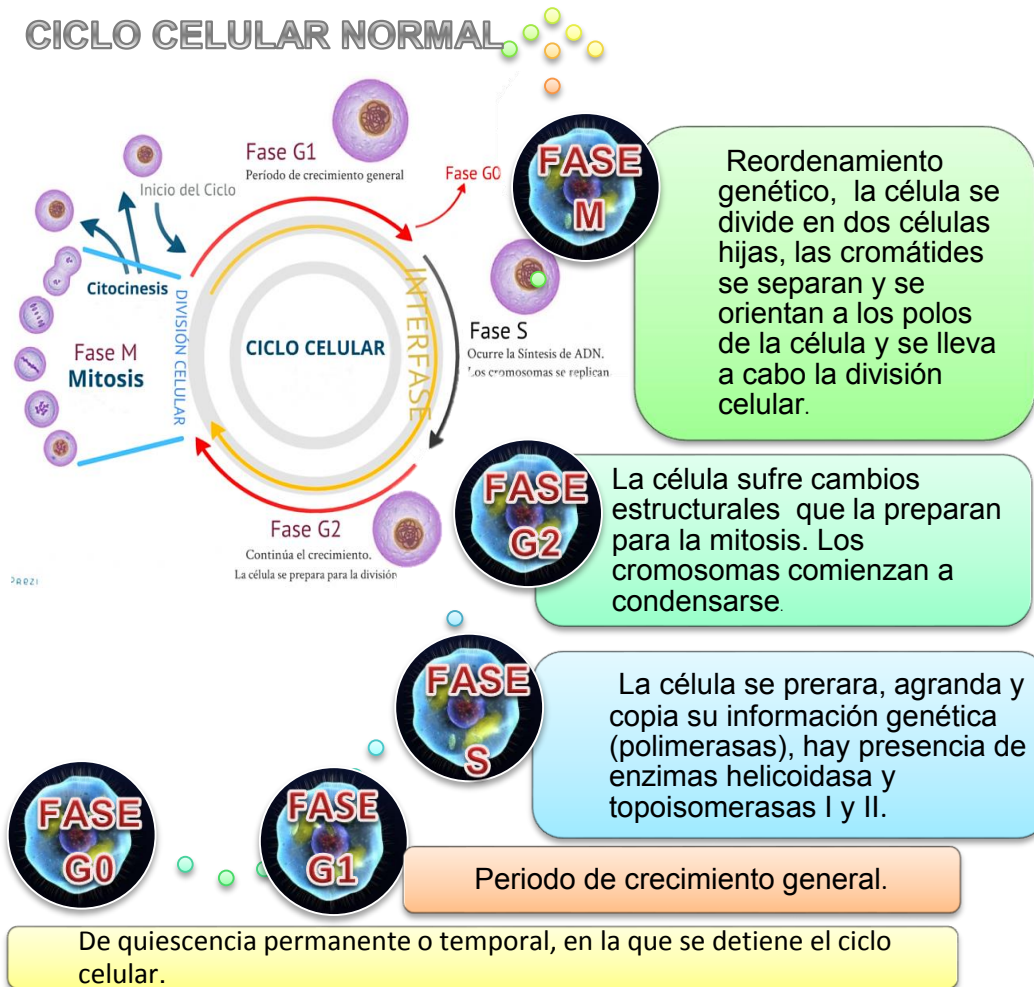


Fig. 1. Fases del ciclo celular. Se esquematiza de manera ascendente consecutiva las fases del ciclo celular normal. Fuente directa.

Sin embargo una célula cancerosa presenta mutaciones en su ADN por lo que se puede obtener un ciclo celular anómalo como se muestra a continuación:

## CICLO CELULAR ANORMAL

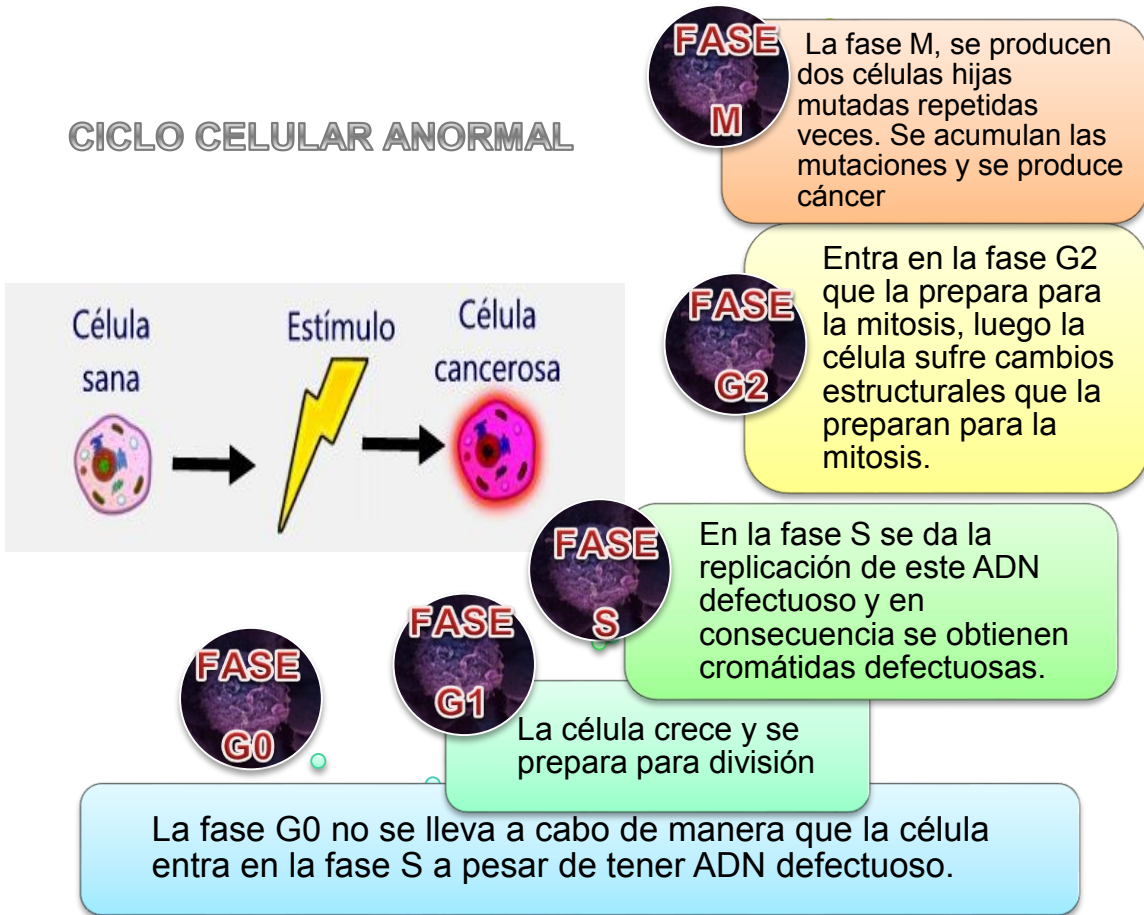


Fig. 2 Ciclo celular anormal. Se muestra de manera ascendente consecutiva el ciclo celular anormal de una célula cancerosa. Fuente directa.

Las células anómalas presentan las siguientes modificaciones (fig.3):

- **Crecimiento Descontrolado.** Las células normales no se dividen a menos que reciban señales externas que provoquen su entrada al ciclo celular. Estas señales provienen de tres diferentes fuentes: factores de crecimiento, moléculas de adhesión célula – célula y componentes de la matriz celular. Sin embargo las células cancerígenas desarrollan la habilidad para crecer en la ausencia de estos factores externos.
- División celular sin restricción (fig. 4). En un tejido normal, los contactos célula-célula envían señales para que éstas dejen de dividirse. Pero en el cáncer las múltiples mutaciones en las células anormales favorecen a

que ya no respondan a esta señal de alto. El crecimiento continuo y anómalo resulta en el amontonamiento de las células y la formación de una masa de tumor, que resulta en una pérdida de la arquitectura celular.

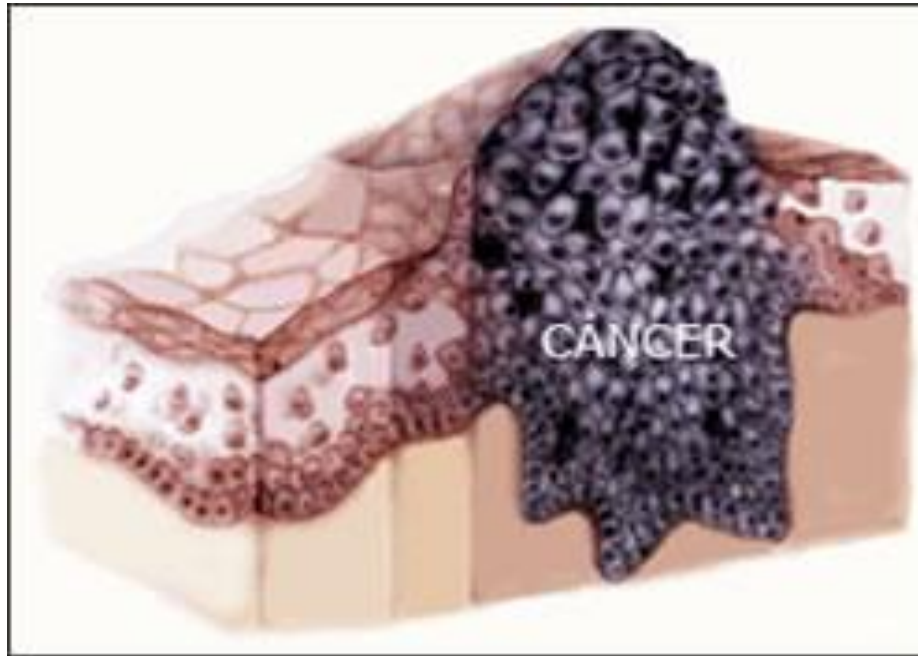


Fig.4. Se muestra pérdida de la arquitectura celular. Fuente: <http://www.beststemcelltreatment.com/international-oncology.html>

- División ilimitada. En un tejido normal la división celular es controlada. En cambio en el cáncer las células anormales se dividen sin límite y no presentan envejecimiento.
  - Ausencia de apoptosis. La apoptosis en las células normales ocurre cuando se presenta un daño irreparable, sin embargo, en las células neoplásicas existen mecanismos que evaden esta propiedad, permitiendo que la célula maligna continúe viva con posibilidad de proliferar y formar un tumor.
- Cambios en arquitectura y función celular. Algunos de estos cambios han sido identificados y pueden ser utilizados para identificar células cancerígenas. Estos cambios incluyen: cambios en el núcleo, Producción enzimática anómala, cambios citoesqueléticos.



---

Una vez que estas células han sobrepasado su división normal y tienen contacto con el sistema circulatorio o linfático producen metástasis.

Una célula cancerígena no responde a los mecanismos de regulación e inhibición de división y no presentan deterioro o envejecimiento por acción de la enzima telómerasa que actúa conservando el ADN mutado.

Estas células no son destruidas por apoptosis porque eluden los mecanismos y las señales de muerte celular desencadenadas por anormalidad.

Hay cambios a nivel de citoesqueleto como compartimentación y estructurales, sus núcleos son grandes y amorfos, poseen enzimas que degradan otras células y su adhesividad se disminuye por ende puede migrar y formar metástasis, además de sufrir un crecimiento descontrolado.

Como mecanismos de defensa contra las mutaciones existen los genes supresores de tumores (el p53), que “supervisan” la transcripción del ADN en el ciclo celular, los telómeros, (secuencias de ADN en el extremo de los cromosomas que impiden la pérdida y la alteración del ADN en el mismo) y las proteínas del complejo NER (proteínas que se encargan de localiza y reparar daños en el ADN).

Normal	Cáncer	
		Grandes cantidades de células de forma irregular dividiéndose
		Núcleos grandes de forma variable
		Volumen citoplasmático pequeño en relación a los núcleos
		Variación en el tamaño y forma de las células
		Pérdida de las características de células especializadas normales
		Arreglo desorganizado de células
		Límites del tumor deficientemente definidos

Fig. 3 Imagen comparativa en la que se muestran las principales diferencias entre células normales y cancerígenas. Fuente: [http://www.razonypalabra.org.mx/N/n68/14mtapia\\_clip\\_image004.jpg](http://www.razonypalabra.org.mx/N/n68/14mtapia_clip_image004.jpg)

Existen dos factores por los cuales las células sufren estas series de modificaciones: endógenos y exógenos.

Factores endógenos.

Son aquellos que tienen un origen en el interior del cuerpo o célula y que no logran resolverse por sí mismos, causando enfermedad. Ejemplo: mutaciones.

Dentro de los factores endógenos encontramos:

Oncogenes: Los proto-oncogenes son genes incluidos en el genoma humano que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Sus proteínas se expresan en diferentes momentos del ciclo y son imprescindibles para su regulación. En principio, el término proto-oncogén puede ser confuso, ya que implica de forma errónea que estos genes existen con el único fin de expresar un fenotipo tumoral, cuando realmente su función es esencial para la



regulación del ciclo celular. Determinados cambios estructurales y/o funcionales en los proto-oncogenes contribuyen a la malignización de la estirpe celular, convirtiéndolos en oncogenes. Estos oncogenes originarán proteínas con expresión/función alterada que favorecerán el crecimiento y/o la invasividad tumoral. Contribuyen a que una célula normal se convierta en una cancerígena y son responsables de inducir o mantener el fenotipo maligno. Pueden actuar afectando la regulación del ciclo celular inhibiendo las vías normales involucradas en diferenciación, apoptosis o estimulación del ciclo celular.

Procesos de metilación del ADN: La metilación del ADN es un proceso epigenético que participa en la regulación de la expresión génica de dos maneras, directamente al impedir la unión de factores de transcripción, e indirectamente propiciando la estructura "cerrada" de la cromatina. El ADN presenta regiones de 1000-1500 pb ricas en dinucleótidos CpG ("islas CpG" concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos), que son reconocidas por las enzimas ADN-metiltransferasas, las cuales, durante la replicación del ADN metilan el carbono 5 de las citosinas de la cadena recién sintetizada, manteniéndose así la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN. En general se considera que la metilación es un proceso unidireccional, de esta manera, cuando una secuencia CpG adquiere metilación de novo, esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal. Por otra parte, la pérdida de metilación genómica (hipometilación), como evento primario, se asocia frecuentemente con el proceso neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad.

Los genomas de las células preneoplásicas, cancerosas y envejecidas comparten tres cambios importantes en los niveles de metilación, como eventos tempranos en el desarrollo de algunos tumores. Primero, la hipometilación de la heterocromatina que conduce a una inestabilidad genómica e incrementa los eventos de recombinación mitótica; segundo,



hipermetilación de genes individuales y, finalmente hipermetilación de la islas CpG de genes constitutivos y genes tumor supresor. Los dos niveles de metilación pueden presentarse en forma individual o simultánea, en general, la hipermetilación está involucrada con el silenciamiento de genes y la hipometilación con la sobre-expresión de ciertas proteínas involucradas en los procesos de invasión y metástasis.

Genes supresores de tumores (Fig. 5): Se ha identificado un grupo de genes que codifican proteínas capaces de inhibir la proliferación celular al bloquear la actividad de oncogenes y de los productos de oncogenes. Estos genes con actividad supresora se denominan genes supresores de tumores.

<b>GENES SUPRESORES DE TUMORES Y TUMORES ASOCIADOS</b>		
Gen supresor	Síndrome	Tumores asociados
Rb1	Retinoblastoma	Retinoblastoma, osteosarcoma
p53	Li-Fraumeni	Sarcoma, cáncer de mama, gliomas
APC	Poliposis adenomatosa familiar	Adenoma y adenocarcinoma de colon
WT-1	Tumor de Wilms	Nefroblastoma
NF-1	Neurofibromatosis 1	Neurofibromas, sarcomas, gliomas
NF-2	Neurofibromatosis 2	Schwannomas, meningiomas
VHL	von Hippel-Lindau	Cáncer renal, feocromocitoma, hemangioblastoma
BRCA-1	Cáncer mamario	Cáncer de mama
BRCA-2	familiar	
TSC-2	Esclerosis tuberosa	Angiomiolipoma, gliomas, rabiomioma
p16	Melanoma familiar Cáncer pancreático	Melanoma, cáncer de páncreas

Fig. 5. Se presentan los genes supresores de tumores y los tumores que se asocian a ellos.

Fuente: [http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol\\_107.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol_107.html)



---

La ausencia completa de genes supresores de tumores normales puede llevar al desarrollo de una neoplasia, pero la presencia de una sola copia (alelo) del gen normal puede evitarlo, de ahí que también se hable de oncogenes recesivos.

En resumen, la transformación de una célula normal en neoplásica es un proceso complejo y multifactorial que progresa en varias etapas y que lleva a la aparición de un clon de células que escapa al control normal de la proliferación. Este control estaría dado en parte por un equilibrio entre la actividad de los oncogenes y de los genes supresores. En varias neoplasias humanas se ha demostrado que puede haber activación de oncogenes y mutaciones de genes supresores. Por lo tanto, el fenómeno neoplásico se entendería básicamente como un trastorno del control genético de la proliferación celular.

Factores exógenos.

Estos corresponden a las causas externas al hombre.

La enfermedad se provoca por causas internas, mediante las oscilaciones de las influencias de las causas externas.

También se les conoce como factores ambientales.

Dentro de los factores exógenos carcinogénicos encontramos:

Agentes físicos: La exposición excesiva a la radiación ionizante; como los rayos X, rayos gamma e incluso a los rayos ultravioletas daña a la célula provocando daño en su ADN, y es potencialmente dañina cuando las células afectadas conservan su capacidad de división.

Agentes químicos: Agentes alquilantes terapéuticos como los usados frecuentemente en antineoplásicos, hidrocarburos aromáticos policíclicos que se encuentran en la combustión del tabaco y los que se producen a partir de las grasas animales en el proceso de preparación de las carnes y pescados ahumados, aminas aromáticas y colorantes cuya capacidad carcinógena se



---

ejerce cuando son metabolizados a través de los sistemas de la citocromo P450 oxigenasa. El acetilaminofluoreno y los colorantes nitrogenados de la dieta producen carcinomas hepatocelulares.

También se encuentran nitratos y nitritos usados como conservadores, tabaco, cloruro de vinilo, arsénico, el cromo, el níquel, insecticidas (aldrina, dieldrina, clordano y los bifenilos policlorados), etc.

El daño que causan los agentes químicos es generalmente genotoxicidad ya que algunos como la acrilamida se unen al ADN provocando cáncer.

Agentes biológicos: como las infecciones causadas por determinados virus, bacterias o parásitos.

Los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) y algunos tipos de papilomavirus humanos (PVH) aumentan el riesgo de cáncer de hígado y cuello uterino, respectivamente. La infección por el VIH también aumenta considerablemente el riesgo de algunos cánceres, como los del cuello uterino.

El daño que causan los agentes biológicos es fundamentalmente en su papel oncogénico, algunos virus provocan daños en el ADN celular, provocando alteraciones del ciclo celular y en consecuencia cáncer.

Por otro lado, el envejecimiento es otro factor fundamental en la aparición del cáncer. La incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con la edad, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. La acumulación general de factores de riesgo externos se combina con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad.



---

### 1.3. El cáncer en México.

El cáncer es un padecimiento de alta incidencia en México y se ubica como la tercera causa de muerte por debajo de padecimientos crónico degenerativos como la diabetes e hipertensión.

En el año de 1990 la Secretaría de Salud consideró al cáncer como un problema de salud pública debido al gran aumento de morbilidad y mortalidad a causa de éste.

Existen más de 100 tipos de cáncer, los cuales se denominan dependiendo de la parte del cuerpo donde inicia su desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2012 murieron 8.2 millones de personas por esta enfermedad; los varones principalmente por cáncer de pulmón, estómago, riñón, colon y esófago; mientras que las mujeres por seno, pulmón, estómago, colon y cervical. Asimismo, destaca que aproximadamente 70% de las muertes por cáncer se presentan en países de ingresos bajos y medios donde se dificulta la atención de esta enfermedad. En México durante 2013, del total de defunciones, 12.8% se debieron a algún tumor y de éstas, 93.4% por tumores malignos.<sup>9</sup>

A lo largo de los últimos años, la mortalidad por cáncer muestra una tendencia creciente (Fig. 6) y preocupa que en más de 30% de los casos se trataba de tumores prevenibles o curables.

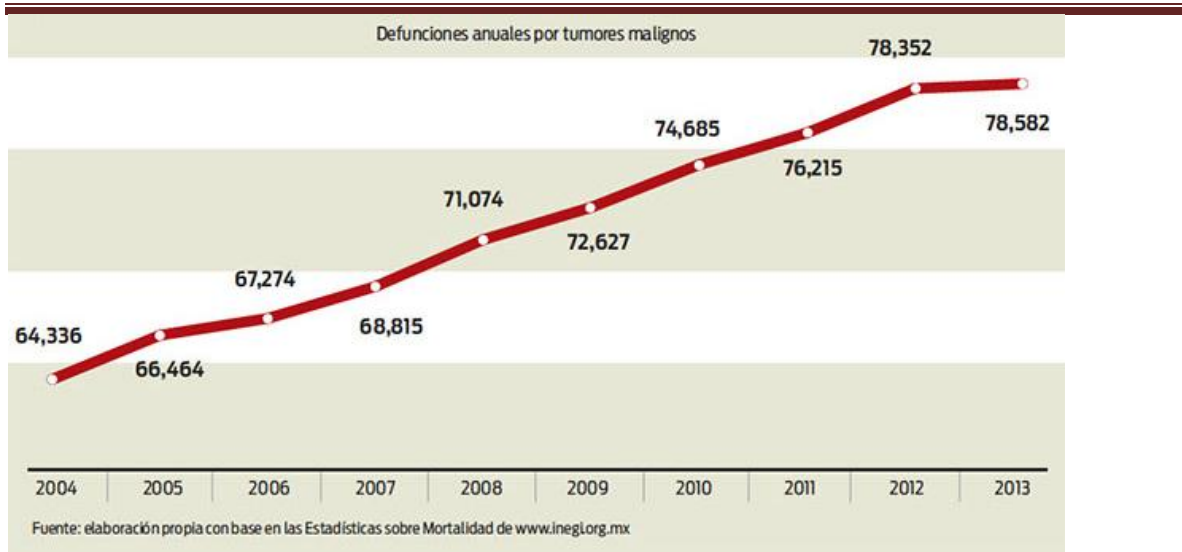


Fig. 6. Grafica lineal que representa el aumento creciente de defunciones anuales debido a tumores malignos desde el año 2004 al 2013. Fuente: [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx).

Globocan (proyecto que pretende proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia de mortalidad y la prevalencia de los principales tipos de cáncer a nivel nacional con base a la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer) presentó para el año 2014 sus estadísticas acerca de los principales tipos de cáncer que afectan a la población mexicana por sexo (Fig. 7).

En el caso de la población del sexo masculino afectada por cáncer presentó los siguientes datos relevantes:

- Incidencia: El cáncer que más afecta a los hombres mayores de 20 años es el de próstata con una incidencia del 21.4%, seguido de pulmón 8.3%, colon y recto 7.1%, estómago 6.3%, leucemia 5.1%, hígado 4.7%, linfoma no Hodgkin 3.9% y labio y cavidad bucal 2.5%
- Mortalidad: El índice de mortalidad se expresó de la siguiente manera: cáncer de próstata 16.5%, pulmón 12.8%, estómago 8.7%, hígado 7.5%, colon y recto 6.5%, leucemia 5.9%, páncreas 5.0% y labio y cavidad bucal 1.1%.
- Prevalencia: En cuanto la prevalencia en un periodo de 5 años ostento los siguientes datos: cáncer de próstata 29.7%, colon y recto 8.5%, estómago

- 4.9%, riñón 4.6%, laringe 4.4%, vejiga 4.2%, pulmón 3.8% y labio y cavidad bucal 2.9%.

Incidencia estimada, de mortalidad y de 5 años de prevalencia: hombres

Cáncer	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia de 5 años		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	Prop.
Labio, cavidad oral	1625	2.5	3.1	441	1.1	0.8	4020	2.9	9.9
Nasofaringe	98	0.1	0.2	46	0.1	0.1	258	0.2	0.6
Otros faringe	403	0.6	0.8	260	0.7	0.5	904	0.7	2.2
Esófago	819	1.2	1.6	756	2.0	1.5	853	0.6	2.1
Estómago	4104	6.3	7.9	3368	8.7	6.4	6819	4.9	16.8
Colon y recto	4656	7.1	8.9	2528	6.5	4.8	11722	8.5	28.9
Hígado	3068	4.7	5.9	2919	7.5	5.5	2384	1.7	5.9
Vesícula biliar	588	0.9	1.1	553	1.4	1.0	734	0.5	1.8
Páncreas	2004	3.1	3.9	1937	5.0	3.7	1445	1.0	3.6
Laringe	2159	3.3	4.2	777	2.0	1.5	6081	4.4	15.0
Pulmón	5471	8.3	10.5	4945	12.8	9.4	5249	3.8	12.9
El melanoma de la piel	1147	1.8	2.1	346	0.9	0.6	3258	2.4	8.0
Sarcoma de Kaposi	80	0.1	0.1	28	0.1	0.1	201	0.1	0.5
Próstata	14016	21.4	27.3	6367	16.5	11.3	41088	29.7	101.3
Testículos	1742	2.7	2.8	443	1.1	0.7	5060	3.7	12.5
Riñón	2395	3.7	4.6	1304	3.4	2.5	6360	4.6	15.7
Vejiga	2013	3.1	3.8	726	1.9	1.3	5769	4.2	14.2
Cerebro, el sistema nervioso	2498	3.8	4.6	1252	3.2	2.3	3756	2.7	9.3
Tiroides	725	1.1	1.3	214	0.6	0.4	2798	2.0	6.9
El linfoma de Hodgkin	892	1.4	1.5	344	0.9	0.6	2422	1.8	6.0
El linfoma no Hodgkin	2546	3.9	4.7	1380	3.6	2.6	4730	3.4	11.7
El mieloma múltiple	741	1.1	1.4	559	1.4	1.1	1297	0.9	3.2
Leucemia	3363	5.1	6.0	2280	5.9	4.1	3105	2.2	7.7
Todos los cánceres excl. cáncer de piel no melanoma	65540	100.0	123.9	38666	100.0	72.2	138307	100.0	341.0

Incidencia y los datos de mortalidad para todas las edades. Prevalencia de 5 años para la población adulta solamente. ASR (W) y las proporciones por 100,000.

Fig.7. Se presentan los principales tipos de cáncer que afectan a la población de sexo masculino mayores de 20 años mostrando incidencia, mortalidad y prevalencia de 5 años. Fuente: Fuente: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> Fecha de actualización: 25/Marzo/2014.

En cuanto al sexo femenino Globocan presentó las siguientes estadísticas para mujeres mayores de 20 años (Fig.8):

- Incidencia: El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres con 24.8%, seguido de cuello uterino 16.9%, colon y recto 4.8%, estómago 4.3%, hígado y ovario que comparten 4.0%, leucemia y pulmón 3.6% y labio y cavidad bucal 1.4%.
- Mortalidad: El principal cáncer que causa muerte entre mujeres mayores de 20 años es el de mama con 14.2%, seguido del cuello uterino 11.9%,

hígado 7.9%, estómago 7.3%, pulmón 6.6%, páncreas 5.5%, colon y recto 5.4%, ovario 5.3% y labio y cavidad bucal 0.8%.

- Prevalencia: En una prevalencia de 5 años destaca el cáncer de mama con 34.3%, seguido del cuello uterino 21.4%, tanto colon y recto como cuerpo del útero comparten el 4.5%, ovario y tiroides 4.1%, estómago 2.7%, riñón 1.7%, vejiga 1.6% y labio y cavidad bucal 1.3%.

Cáncer	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia de 5 años		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	Prop.
Labio, cavidad oral	1166	1.4	1.9	326	0.8	0.5	2876	1.3	6.7
Nasofaringe	46	0.1	0.1	21	0.1	0.0	120	0.1	0.3
Otros faringe	105	0.1	0.2	68	0.2	0.1	233	0.1	0.6
Esófago	324	0.4	0.5	299	0.7	0.5	334	0.2	0.8
Estómago	3576	4.3	6.0	2913	7.3	4.7	5972	2.7	14.0
Colon y recto	3995	4.8	6.8	2166	5.4	3.5	9972	4.5	23.3
Hígado	3319	4.0	5.6	3149	7.9	5.2	2591	1.2	6.1
Vesícula biliar	1393	1.7	2.4	1308	3.3	2.2	1778	0.8	4.2
Páncreas	2270	2.8	3.8	2196	5.5	3.6	1603	0.7	3.8
Laringe	320	0.4	0.6	114	0.3	0.2	909	0.4	2.1
Pulmón	2968	3.6	4.9	2663	6.6	4.3	2850	1.3	6.7
El melanoma de la piel	884	1.1	1.5	266	0.7	0.4	2497	1.1	5.8
Sarcoma de Kaposi	8	0.0	0.0	3	0.0	0.0	20	0.0	0.1
Pecho	20444	24.8	35.3	5680	14.2	9.7	75529	34.3	176.7
Cuello uterino	13960	16.9	23.3	4769	11.9	8.1	47000	21.4	110.0
Cuerpo del útero	2733	3.3	4.8	550	1.4	1.0	9847	4.5	23.0
Ovario	3277	4.0	5.6	2105	5.3	3.6	9048	4.1	21.2
Riñón	1456	1.8	2.5	811	2.0	1.4	3687	1.7	8.6
Vejiga	1232	1.5	2.0	440	1.1	0.7	3561	1.6	8.3
Cerebro, el sistema nervioso	1948	2.4	3.3	985	2.5	1.7	2771	1.3	6.5
Tiroides	2311	2.8	3.9	488	1.2	0.8	9132	4.1	21.4
El linfoma de Hodgkin	651	0.8	1.1	254	0.6	0.4	1828	0.8	4.3
El linfoma no Hodgkin	2086	2.5	3.5	1178	2.9	2.0	3970	1.8	9.3
El mieloma múltiple	639	0.8	1.1	470	1.2	0.8	1121	0.5	2.6
Leucemia	2962	3.6	5.1	1984	5.0	3.4	2995	1.4	7.0
Todos los cánceres excl. cáncer de piel no melanoma	82445	100.0	139.9	40053	100.0	66.9	220056	100.0	514.9

*Incidencia y los datos de mortalidad para todas las edades. Prevalencia de 5 años para la población adulta solamente. ASR (W) y las proporciones por 100,000.*

Fig.8. Se presentan los principales tipos de cáncer que afectan a la población de sexo femenino mayores de 20 años mostrando incidencia, mortalidad y prevalencia de 5 años. Fuente: Fuente: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> Fecha de actualización: 25/Marzo/2014.



---

#### 1.4. Tratamiento sistematizado contra el cáncer.

La investigación y desarrollo de un sistema eficaz contra el cáncer es un objetivo determinante de la búsqueda científica biomédica. Aún con los avances existentes en diversos campos de la oncología, el tratamiento del cáncer continúa basándose fundamentalmente en la administración de quimioterapia asociada o no a radioterapia y a cirugía.

Los primeros fármacos antineoplásicos surgieron a partir de la Segunda Guerra Mundial cuando se observó que el gas mostaza provocaba hipoplasia medular y de los ganglios linfáticos. Desde entonces se han ido incorporando diversos agentes citostáticos cuya acción tiene lugar en diferentes fases del ciclo reproductor celular.<sup>10</sup>

En la actualidad la elección del tratamiento adecuado para el cáncer está determinado por varios factores, incluyendo el tipo, las condiciones generales del paciente y por supuesto cuál sea el objetivo buscado: curarlo, evitar que se extienda o aliviar los síntomas causados por éste. Dependiendo de todos estos factores, el paciente puede recibir uno o varios de los tratamientos siguientes:

- Cirugía: La cirugía se lleva a cabo para diagnosticar, determinar su estado (exploratoria) y tratar el cáncer. La biopsia es predominantemente un elemento fundamental en el diagnóstico. Consiste en tomar una muestra de tejido sospechoso de presentar cáncer para que sea examinado por un especialista en el laboratorio. En algunos casos se emplea como medio de exploración para determinar el estado en el que se encuentra el cáncer.

Cuando la cirugía se emplea como tratamiento, a menudo el cáncer y algún tejido adyacente son completamente eliminados. En algunos casos la cirugía puede ser suficiente para eliminar el cáncer, esto dependerá del tipo, del tamaño y de su estado.

- Quimioterapia: La quimioterapia hace referencia al uso de fármacos para eliminar a las células cancerosas. Puede ser administrada vía oral o intravenosa. Algunos





---

de estos medicamentos son compuestos naturales que se encuentran en varios tipos de plantas y algunos son químicos fabricados sintéticamente.

Los tipos de células que normalmente se encuentran en replicación rápida, tales como las que se encuentran en la médula ósea y la pared del intestino, tienden a ser las más afectadas. La muerte de las células normales es lo que produce algunos de los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia.

- Radioterapia: La radioterapia usa radiaciones ionizantes para dañar o matar las células cancerosas y prevenir el crecimiento de estas, del mismo modo que la cirugía, la radioterapia es un tratamiento local para eliminar o erradicar tumores visibles.

La radioterapia no es normalmente útil para erradicar células cancerosas que han metastizado a otros órganos del cuerpo.

- Terapia hormonal: Con esta terapia se pretende privar a las células cancerosas de señales que podrían estimularlas a dividirse. Los medicamentos usados en estos tratamientos funcionan por medio del bloqueo de la actividad hormonal de la célula objetivo.

El cáncer de mama, de ovario y de próstata están sujetos a tratamientos hormonales. Los tratamientos hormonales se combinan a menudo con cirugía y/o radioterapia.

- Medicina complementaria y alternativa: La medicina complementaria y alternativa es la forma de denominar terapias médicas que no son frecuentes en la medicina occidental. Estos tratamientos son utilizados además de las terapias convencionales y normalmente están enfocados a sentirse bien y a estimular el sistema inmune. La mayoría de estas terapias pueden ser usadas como complemento a la medicina convencional. Supone un gran beneficio para el paciente, ya que le permite reducir el nivel de estrés o mejorar su sistema inmune.



---

- Trasplante de células hematopoyéticas: El trasplante de células hematopoyéticas reduce los efectos secundarios de la quimioterapia. Un trasplante consiste en recoger células madre (puede ser del mismo paciente o de un donador compatible) y después de una sesión de muy altas dosis de quimioterapia se infunden esas células para rescatar el sistema hematopoyético e inmunológico. Sólo puede usarse en los tumores hematológicos.

- Inmunoterapia: Algunos medicamentos se administran a las personas con cáncer para ayudar a que sus sistemas inmunológicos reconozcan y ataquen las células cancerosas. Estos medicamentos ofrecen un método único de tratamiento, y con frecuencia se consideran diferentes a la quimioterapia.

Existen diferentes tipos de inmunoterapia. Las inmunoterapias activas estimulan el sistema inmunitario del cuerpo para combatir la enfermedad. Las inmunoterapias pasivas no dependen del cuerpo para atacar la enfermedad; son componentes del sistema inmunitario que se sintetizan afuera del cuerpo y que se administran para combatir el cáncer.

#### **1.4.1. Quimioterapia.**

La quimioterapia, cuando se emplea frente al cáncer, se denomina quimioterapia antineoplásica o antitumoral. El primer quimioterápico antineoplásico fue desarrollado a partir del gas mostaza, utilizado en las dos Guerras Mundiales como arma química. Tras la exposición de los soldados a este agente, se observó que desarrollaron hipoplasia medular linfocítica. Bajo esta premisa, se utilizó en el tratamiento de los linfomas malignos.<sup>10</sup>

La quimioterapia es utilizada para tratar muchos tipos de cáncer. Actualmente se usan ya sea solos o en combinación con otros medicamentos o tratamientos. La quimioterapia puede ser realizada administrando uno o más quimioterápicos, la tendencia actual es la poliquimioterapia, cuyos objetivos son afectar poblaciones celulares en diferentes fases del ciclo celular, utilizando la acción sinérgica de los



---

fármacos, disminuyendo el desarrollo de resistencia a los mismos y promoviendo una mayor respuesta por dosis administrada.<sup>11</sup>

Estos medicamentos varían ampliamente en su composición química, la manera en que se administran, su utilidad en el tratamiento de formas específicas de cáncer y sus efectos secundarios.

La quimioterapia se puede clasificar de acuerdo con sus finalidades, en:

- Curativa: pretende conseguir el control total del tumor.
- Coadyuvante: Seguida a la cirugía curativa, con el objetivo de eliminar células residuales locales o en circulación, reduciendo la incidencia de metástasis a distancia.
- Previa: indicada para obtener la reducción parcial del tumor (complementación terapéutica a la cirugía o radioterapia).
- Paliativa: sin finalidad curativa; su objetivo es mejorar la calidad de supervivencia del paciente.<sup>11</sup>

El ciclo celular es fundamental ya que muchos medicamentos quimioterapéuticos sólo ejercen su acción en células que se están reproduciendo activamente, no en células que se encuentran en la fase de reposo (G<sub>0</sub>). Algunos fármacos atacan específicamente las células en una fase particular de su ciclo (por ejemplo en la fase M o S). Comprendiendo el funcionamiento de estos fármacos los oncólogos pueden predecir las combinaciones de medicamentos que tienen probabilidades de surtir un buen efecto. También se puede planear la frecuencia de administración de las dosis con base en la duración de las fases celulares.

Los fármacos quimioterapéuticos no diferencian entre las células normales y las células del cáncer. Esto significa que las células normales son dañadas junto con las células cancerosas, y esto causa efectos secundarios.<sup>12</sup> Cada vez que se administra la quimioterapia, se trata de encontrar un equilibrio entre la destrucción de las células cancerosas (para curar o controlar la enfermedad) y la preservación de las células normales (para aminorar los efectos secundarios indeseables).

### 1.4.1.1 Tipos de fármacos en la quimioterapia.

Los fármacos quimioterapéuticos pueden dividirse basándose en factores tales como su mecanismo de acción (Fig.9), su estructura química y su relación con otros medicamentos. Algunos fármacos actúan en más de una forma, y pueden pertenecer a más de un grupo.

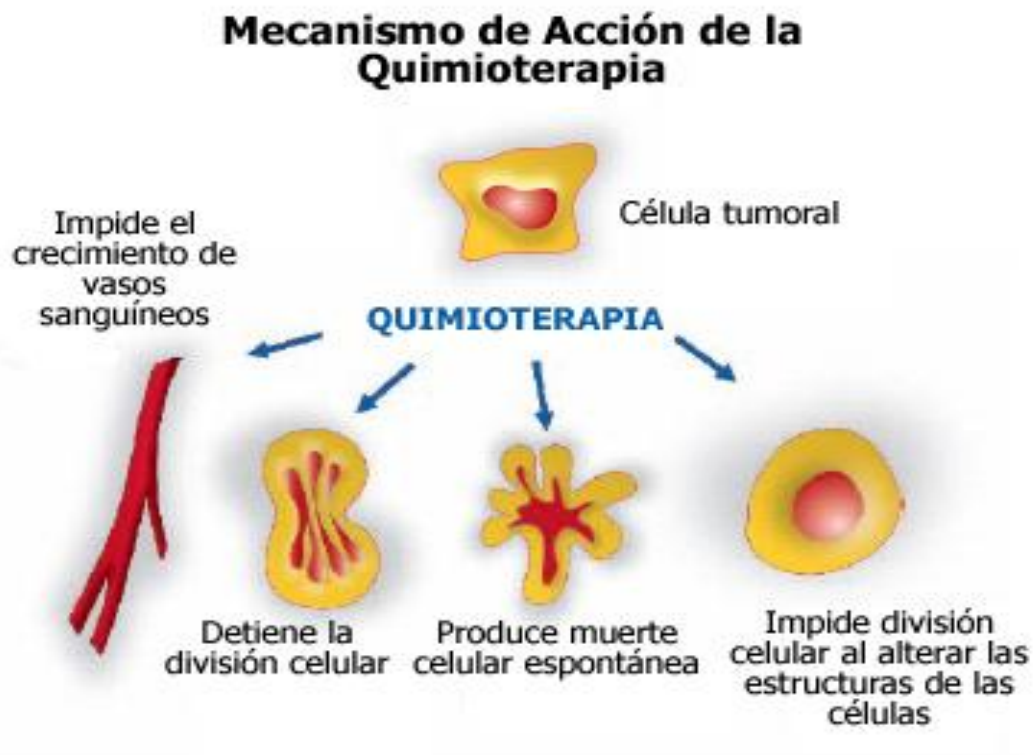


Fig. 9 Mecanismos de acción de la quimioterapia en la célula tumoral. Fuente: <http://drhenrypaniagua.com/wp-content/uploads/2013/11/quimioterapia-1.jpg>

### 1.4.1.2 Agentes alquilantes.

Éste tipo de fármacos actúan dañando directamente el ADN para evitar que la célula entre en división. Estos fármacos ejercen su acción en todas las fases del ciclo celular y se usan para tratar diversos tipos de cáncer, incluso la leucemia, linfomas, la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple y sarcomas, al igual que cáncer de pulmón, de seno y de ovario.



Los agentes alquilantes se dividen en diferentes clases, incluyendo: mostazas nitrogenadas (mecloretamina (mostaza nitrogenada), clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán), nitrosoureas (estreptozocina, carmustina y lomustina), alquil sulfonatos (busulfán), triazinas (dacarbazina y temozolomida) y etileniminas (tiotepa y altretamina (hexametilmelamina)).

Los medicamentos con platino (tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) algunas veces se agrupan con los agentes alquilantes porque destruyen las células de manera similar.

#### **1.4.1.3 Antimetabolitos.**

Los antimetabolitos interfieren en la constitución del ADN y del ARN al sustituir los elementos fundamentales de estas moléculas. Estos agentes dañan las células durante la fase S, cuando se copian los cromosomas de la célula. Se usan comúnmente para tratar leucemias, cáncer de seno, de ovario y del tracto intestinal, así como otros tipos de cáncer.

Algunos ejemplos de antimetabolitos incluyen: 5-fluorouracilo (5-FU), 6-mercaptopurina (6-MP), Capecitabina, Citarabina, Floxiridina, Fludarabina, Gemcitabina, Hidroxiurea, Metotrexato y Pemetrexed.

#### **1.4.1.3 Antibióticos antitumorales.**

Estos fármacos no son como los antibióticos que se usan para tratar infecciones. Ejercen su acción al alterar el ADN dentro de las células cancerosas para impedir que crezcan y se multipliquen. Por ejemplo las antraciclinas son antibióticos contra el cáncer que interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN. Estos fármacos ejercen su acción en todas las fases del ciclo celular y se usan ampliamente para tratar varios tipos de cáncer.

Algunos ejemplos de antraciclinas incluyen: Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina e Idarubicina.



Otros antibióticos contra el cáncer que no son antraciclina incluyen: Actinomicina D, Bleomicina, Mitomicina C y Mitoxantrona (también actúa como un inhibidor de la topoisomerasa II).

#### **1.4.1.4 Inhibidores de la topoisomerasa.**

Estos fármacos interfieren con las enzimas llamadas topoisomerasas que ayudan a separar las hebras de ADN para que se puedan copiar durante la fase S. Los inhibidores de la topoisomerasa se usan para tratar ciertas leucemias, así como cáncer del pulmón, de ovario, gastrointestinales y de otro tipo.

Los inhibidores de la topoisomerasa se agrupan según el tipo de enzima que afectan.

Los inhibidores de la topoisomerasa I incluyen: topotecán e irinotecán (CPT-11). Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen: etopósido (VP-16), tenipósido y mitoxantrona.

Los inhibidores de la topoisomerasa II pueden aumentar el riesgo de un segundo cáncer (leucemia mieloide aguda), de 2 a 3 años después de administrar el fármaco.

#### **1.4.1.5 Inhibidores de la mitosis.**

Estos fármacos ejercen su acción al detener la mitosis en la fase M del ciclo celular, pero pueden dañar las células en todas las fases al evitar que las enzimas sinteticen las proteínas necesarias para la reproducción de las células.

Los ejemplos de inhibidores de la mitosis incluyen a los taxanos (paclitaxel y docetaxel), epotilones (ixabepilone), alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina) y estramustina.

Son empleados para tratar muchos tipos diferentes de cáncer, como cáncer de seno, de pulmón, mielomas, linfomas y leucemias. Estos fármacos pueden causar



---

daño al sistema nervioso, lo que puede limitar la cantidad que se puede administrar.

#### **1.4.1.6 Corticosteroides.**

Son hormonas naturales y fármacos similares a las hormonas que son útiles en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, así como de otras enfermedades. Cuando estos medicamentos se usan como parte del tratamiento contra el cáncer, se consideran fármacos quimioterapéuticos.

Algunos ejemplos de corticosteroides incluyen: prednisona, metilprednisolona y dexametasona. Los esteroides también se usan comúnmente para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia. También se usan antes de la quimioterapia para ayudar a prevenir reacciones alérgicas graves.

#### **1.4.1.7 Planificación de los tratamientos de quimioterapia.**

Los factores que hay que considerar al seleccionar los fármacos a utilizar incluyen:

- El tipo de cáncer.
- La etapa del cáncer (qué tanto se ha propagado).
- La edad del paciente.
- La salud general del paciente.
- Otros problemas médicos graves (como enfermedades del corazón, del hígado o de los riñones).
- Tipos de tratamientos contra el cáncer administrados anteriormente.

Los regímenes de quimioterapia o los planes de tratamiento pueden usar un solo medicamento o una combinación de medicamentos. La mayoría de las personas con cáncer reciben más de un medicamento de quimioterapia. Esto es típicamente más eficaz que un solo medicamento, ya que las células cancerosas pueden ser



---

atacadas de diferentes maneras. Los médicos también deben considerar los efectos secundarios de cualquier medicamento e interacción potencial entre medicamentos.

Con frecuencia, la quimioterapia se administra a intervalos regulares llamados ciclos. Un ciclo puede involucrar una dosis de uno o más medicamentos seguidos de varios días o semanas sin tratamiento. Esto le provee un tiempo a las células normales para que se recuperen de los efectos secundarios del medicamento. Algunas veces, se pueden dar dosis durante cierto número de días consecutivos, o cada día alterno durante varios días, seguidas de un periodo de descanso. Algunos medicamentos funcionan mejor cuando se administran continuamente por un número determinado de días.

Si se usa más de un fármaco, el plan de tratamiento indicará la frecuencia y exactamente cuándo se debe administrar. Puede ser que antes de comenzar el tratamiento se decida el número de ciclos a administrar, basándose en el tipo y etapa del cáncer. En algunos casos, el número es flexible, y tomará en consideración cómo el tratamiento afecta el cáncer y el estado general de salud de la persona.

#### **1.4.1.8 Vías de administración.**

En la mayoría de los casos, los fármacos quimioterapéuticos son directamente administrados en el torrente sanguíneo o en vía oral, es entonces que se desplazan por todo el cuerpo para destruir las células cancerosas.

En ocasiones, es necesario administrar altas dosis de quimioterapia en un área específica del cuerpo. La quimioterapia regional dirige los medicamentos contra el cáncer en la parte del cuerpo en donde está el cáncer. El propósito de este método es hacer llegar más medicamento a las células cancerosas, mientras se trata de limitar los efectos secundarios en todo el cuerpo. A menudo, los efectos secundarios aún se presentarán ya que los medicamentos pueden ser absorbidos parcialmente en el torrente sanguíneo y pasar por todo el cuerpo. Los ejemplos de



quimioterapia regional incluyen medicamentos administrados en estas partes del cuerpo: Intraarterial (inyectado en una arteria que se dirige hacia cierta parte del cuerpo), intravesical (se aplica en la vejiga), intrapleural (se aplica en la cavidad torácica entre el pulmón y la pared torácica), intraperitoneal (se aplica en el abdomen alrededor de los intestinos y otros órganos), intratecal (se aplica en el sistema nervioso central [cerebro y médula espinal]), intralesional/intratumoral (se inyecta directamente en el tumor) y tópica (se aplica en la piel como crema o loción).

### 1.4.2. Radioterapia

En la actualidad, la radiación es una parte importante del tratamiento contra el cáncer, pues más de la mitad de todas las personas que padecen cáncer reciben radiación como parte de su tratamiento.

Aproximadamente el 50% de todos los cánceres de cabeza y cuello son tratados con radioterapia, sola o en combinación con quimioterapia y cirugía (Fig.10.) La radioterapia es un método que utiliza radiaciones ionizantes, las cuales crean efectos químicos como la hidrólisis del agua intracelular y la rotura de las cadenas de ADN.<sup>13</sup>

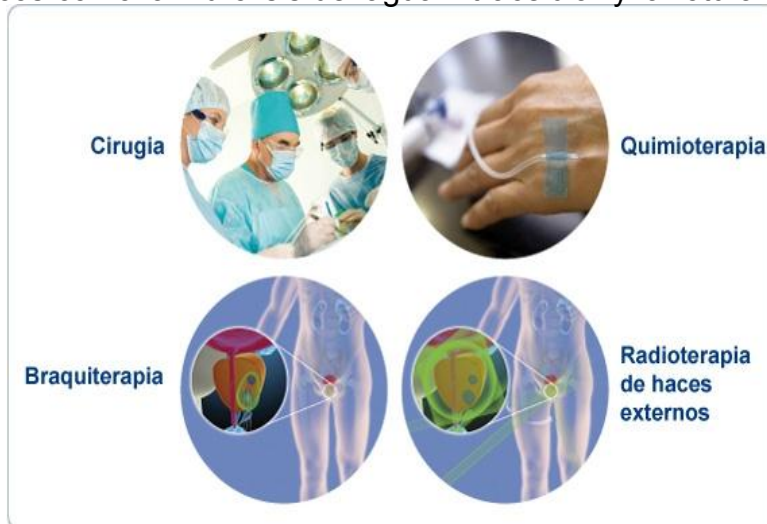


Fig. 10. Uso de la quimioterapia en combinación con otros tratamientos para obtener mejores resultados en los tratamientos. Fuente:

[http://aboutbrachytherapy.com/fileadmin/groups/1/treatments\\_es.jpg](http://aboutbrachytherapy.com/fileadmin/groups/1/treatments_es.jpg)



---

### 1.4.2.1 Sustento de la radioterapia.

La radioterapia funciona al dañar el ADN en las células. Los genes controlan la manera en que las células crecen y se dividen. Cuando la radiación daña los genes de las células cancerosas, estas ya no pueden crecer y dividirse. Con el tiempo, las células mueren. Esto significa que la radiación se puede usar para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.

La respuesta de los tejidos a la irradiación depende de diversos factores, tales como la sensibilidad del tumor a las radiaciones, su localización y oxigenación y el tiempo total de su administración. Para que el efecto biológico afecte a un mayor número de células neoplásicas y que sea respetada la tolerancia de los tejidos normales, la dosis total de radiación administrada suele ser fraccionada en dosis diarias iguales.<sup>10</sup>

Al igual que en la quimioterapia, es elemental en conocimiento del ciclo celular debido a que usualmente la radiación primero elimina las células que están en división activa. No funciona muy rápidamente en las células que se encuentran en la etapa de reposo (G0) o que se dividen con menos frecuencia. La cantidad y el tipo de radiación que alcanza la célula y la velocidad del crecimiento celular afecta si la célula morirá o recibirá daño, y cuán rápidamente ocurrirá esto. El término radiosensibilidad describe la probabilidad de que la célula sea dañada por radiación.

La radioterapia destruye las células cancerosas que se están dividiendo, pero también afecta las células en división de los tejidos normales. El daño a las células normales causa efectos secundarios indeseados.<sup>10</sup>

Por ello, durante el tratamiento pueden ocurrir reacciones por toxicidad tisular directa y consecuentemente se producen alteraciones en los tejidos. Hay una relación proporcional directa del grado de las lesiones en los tejidos con la dosis total, el campo de irradiación, el tipo de fuente empleada, el fraccionamiento de la dosis total, la radiosensibilidad celular, la localización y la oxigenación tumoral.<sup>10</sup>



La radiación no siempre destruye inmediatamente las células cancerosas ni las células normales. Puede que demore días e incluso semanas de tratamiento para que las células comiencen a morir, y puede que continúen muriendo por meses después de completar el tratamiento. A menudo, los tejidos que crecen rápidamente, como la piel, la médula ósea, y el revestimiento de los intestinos son afectados inmediatamente. En contraste, el tejido nervioso, las mamas, el cerebro y los huesos muestran los efectos más tarde. Por esta razón, el tratamiento con radiación puede causar efectos secundarios que pudieran no presentarse sino hasta mucho tiempo después del tratamiento.

#### **1.4.2.2 Tipos de radiación que se usan para tratar el cáncer.**

La radiación que se usa para tratar el cáncer se llama radiación ionizante debido a que forma iones (partículas que poseen carga eléctrica) en las células de los tejidos por los que pasa. Crea iones al remover los electrones de los átomos y las moléculas. Esto puede destruir células o modificar genes de manera que las células dejen de crecer y dividirse.

La radiación ionizante se puede clasificar en dos tipos importantes:

- Radiación con fotones (rayos X y rayos gamma).
- Radiación con partículas (tales como electrones, protones, neutrones, iones de carbono, partículas alfa y partículas beta).

Algunos tipos de radiación ionizante tienen más energía que otros. Cuanto más sea la energía, más profundamente puede penetrar la radiación en los tejidos.

Radiación con fotones.

La forma más común de radiación usada para el tratamiento del cáncer es un rayo con fotón de alta intensidad. Es el mismo tipo de radiación que se utiliza en las máquinas de rayos X, y proviene de una fuente radiactiva tal como cobalto, cesio, o una máquina llamada acelerador lineal. Los haces de fotones de energía afectan



---

las células y su trayectoria a medida que penetran el cuerpo para alcanzar el cáncer, pasan por él y luego abandonan el cuerpo.

Radiación con partículas.

- Haces de electrones: También son producidos por un acelerador lineal. Los electrones consisten de las partes de los átomos con carga negativa. Tienen un nivel bajo de energía y no penetran profundamente en el cuerpo, por lo que este tipo de radiación se usa con más frecuencia para tratar la piel, así como tumores y ganglios linfáticos cercanos a la superficie del cuerpo.
- Los haces de protones: Los protones son las partes de los átomos con carga positiva. Los protones liberan su energía solo después de alcanzar cierta distancia y causan poco daño a los tejidos a través de los cuales pasan. Esto hace que sean muy eficaces en eliminar a las células que se encuentran al final de su trayectoria. Por lo tanto, se cree que los haces de protones son capaces de hacer llegar más radiación al cáncer, a la vez que ocasionan menos daño al tejido normal adyacente. Esta radioterapia requiere equipo altamente especializado y no está ampliamente disponible.
- Los haces con neutrones: Se usa para algunos tipos de cáncer de la cabeza y cuello, y próstata, así como para ciertos tumores inoperables. Un neutrón es una partícula sin carga en muchos átomos. La radiación con neutrones a veces puede ser útil cuando otras formas de radioterapia no son eficaces. Debido a que los neutrones pueden dañar más el ADN que los fotones, los efectos en el tejido normal pudiera ser más graves.
- Radiación con iones de carbono: Puede ser útil en tratar los casos de cáncer que normalmente no responden bien a la radiación (conocidos como radio-resistentes). También se conoce como radiación de iones pesados debido a que hace uso de una partícula de mayor peso que el protón o neutrón. La partícula es parte del átomo de carbono, la cual en sí contiene protones, neutrones y electrones. Debido a que esta partícula es tan pesada, puede causar mayor daño a la célula a la que se dirige que cualquiera de los otros



tipos de radiación. Así como con los protones, el rayo con iones de carbono puede ajustarse para que al final de su trayecto el mayor daño quede en las células cancerosas. Pero los efectos sobre los tejidos cercanos pueden ser más graves. Este tipo de radiación solamente está disponible en algunos cuantos centros de tratamiento en el mundo.

- Partículas alfa y beta: Son producidas principalmente por sustancias radiactivas especiales que pueden ser inyectadas, tragadas o colocadas en el cuerpo. Se emplean con más frecuencia en estudios por imágenes, aunque pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer.

Las finalidades de la radioterapia son varias, estas incluyen: curar o reducir el tamaño de un cáncer en etapa temprana, para evitar que el cáncer recurra (recidiva) en otro sitio y para el tratamiento de los síntomas causados por el cáncer avanzado.

#### **1.4.2.3 Métodos de aplicación.**

Se utilizan habitualmente dos métodos terapéuticos: la teleterapia y la braquiterapia.

La teleterapia o irradiación externa (Fig. 11) emplea varios tipos de radiaciones, como son el bajo voltaje (rayos X), ortovoltaje (rayos X), supervoltaje (cobalto 60), megavoltaje (acelerador lineal, betatrón) y el haz de electrones (fuente eléctrica).<sup>14</sup>

La braquiterapia (Fig. 12.), es un método que usa radiaciones ionizantes, situando el material radiactivo en las proximidades o en el interior del tumor<sup>14</sup> .

## Radioterapia externa



Fig. 11. Radioterapia externa utilizada para cáncer de próstata.  
Fuente: <http://urologiasc.com/wpcontent/uploads/2015/01/10.jpg>



Fig. 12. Administración de braquiterapia en cáncer de próstata. Fuente: [http://aboutbrachytherapy.com/fileadmin/groups/1/prostate\\_es.jpg](http://aboutbrachytherapy.com/fileadmin/groups/1/prostate_es.jpg)



---

## **CAPITULO II Manifestaciones bucales secundarias al tratamiento oncológico.**

Como ya hemos mencionado con anterioridad, todo tratamiento oncológico supone efectos adversos o daños colaterales a la acción terapéutica.

Este tipo de complicaciones pueden manifestarse durante el tratamiento oncológico o una vez que éste ha concluido.

Es importante señalar que las complicaciones hacen más difícil la recuperación.

Los pacientes de cáncer tienen un riesgo grande de sufrir complicaciones bucales por varias razones: La quimioterapia y la radioterapia afectan o detienen la formación de células nuevas.

Estos tratamientos para el cáncer dañan la formación de células que se encuentran dividiéndose de manera rápida, como las células cancerosas. Las células normales del revestimiento de la cavidad bucal también se dividen y se encuentran en recambio constantemente, de manera que el tratamiento contra el cáncer puede impedirle a ellas también que crezcan y se multipliquen de la manera habitual. Esto desacelera la capacidad del tejido de la boca para repararse mediante la producción de células nuevas.

La radioterapia puede dañar directamente y afectar los tejidos bucales, las glándulas salivales y el hueso.

La quimioterapia y la radioterapia alteran el equilibrio saludable que existe entre la flora bacteriana habitual de la cavidad bucal.

Estos cambios conducen a lesiones ulcerativas en la cavidad bucal, infecciones oportunistas y caries dental.



## 2.1 Problemas bucales con mayor presencia en pacientes sometidos a quimio y radioterapia.

La Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México publicó para la Revista Odontológica Mexicana en el año 2014 un estudio en el que se muestra la estomatotoxicidad en los pacientes sometidos a quimioterapia tomando en cuenta solo a la población del sexo femenino y al tipo de cáncer que estadísticamente hablando ocupa el primer lugar en prevalencia e incidencia en el país, que es el cáncer de mama.

Basándose en 327 expedientes clínicos entre los años de 1994 y 1999, se consideraron pacientes entre los 26 y 76 años de edad cuyos tratamientos a los que fueron sometidas se obtuvo lo siguiente: 206 pacientes recibieron 5-fluoracilo, ciclofosfamida y doxorubicina (FAC); 84 fueron tratadas con adriamicina y ciclofosfamida (ACII); 30 se sometieron a la ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoracilo (CMF). Sólo tres pacientes recibieron 5-fluoracilo más metotrexato (5FU + MTX). Respecto a los esquemas adriamicina (A), 5-fluoracilo (5FU), A + 5FU, platino y navelvine (PL + NV), éstos se aplicaron en un solo caso cada uno (Fig. 13).<sup>15</sup>

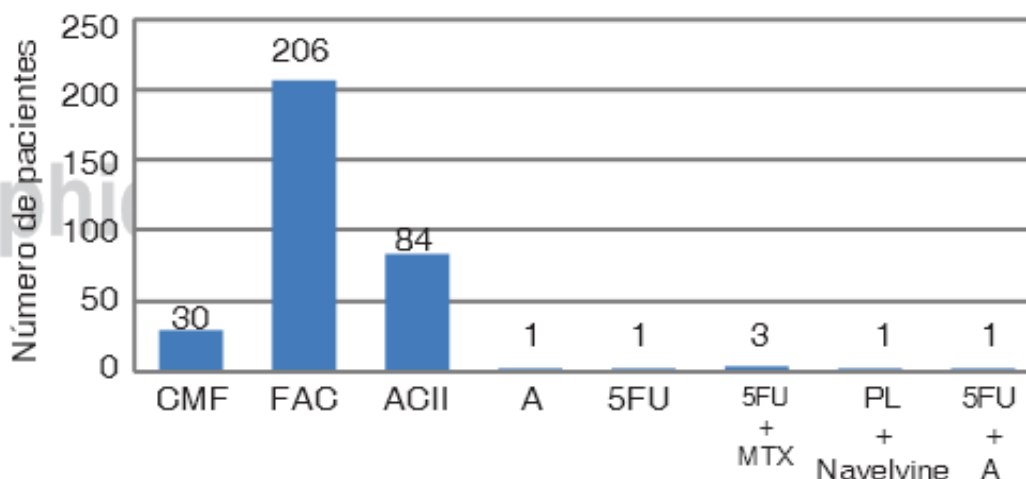


Fig. 13. Esquemas quimioterápicos reportados con implicaciones de problemas bucales por estomatotoxicidad directa e indirecta especialmente sobre epitelio. Fuente: <http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2014/uo142c.pdf>



De los 327 expedientes incluidos en este estudio, 122 pacientes presentaron manifestaciones estomatológicas, lo cual representa el 37.31% de la población.

De los mismos, se observó lo siguiente:

- 89 experimentaron una sola manifestación bucal durante su tratamiento de quimioterapia.
- 19 mostraron dos manifestaciones diferentes.
- 14 pacientes tuvieron más de dos manifestaciones estomatológicas.

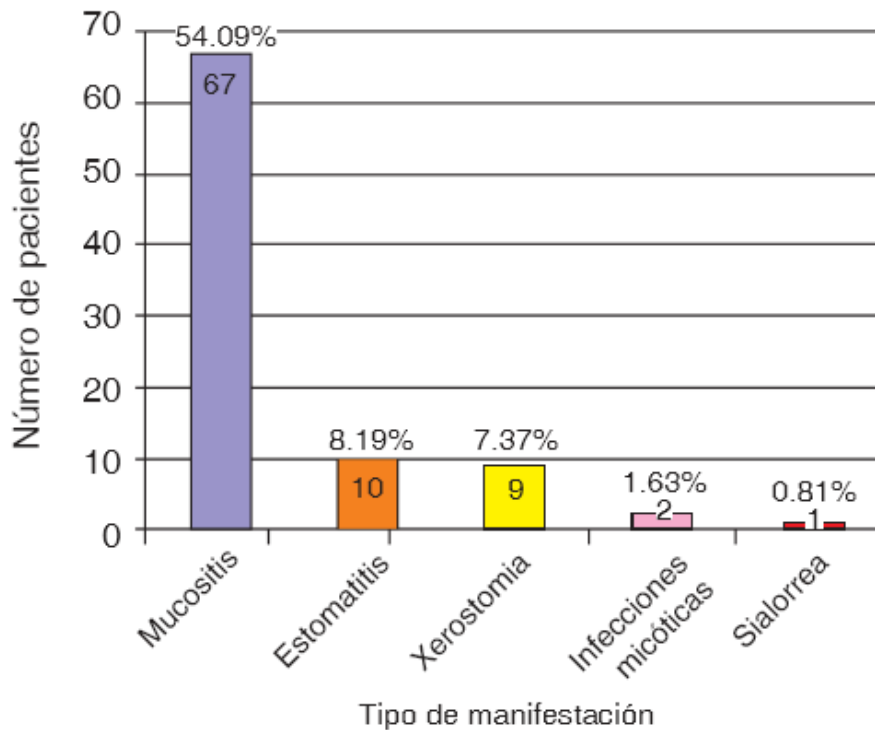


Fig. 14. La mucositis es la manifestación más recurrente como resultado de una concentración de toxicidad cuando el número de ciclos es mayor a seis. Fuente: <http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2014/uo142c.pdf>

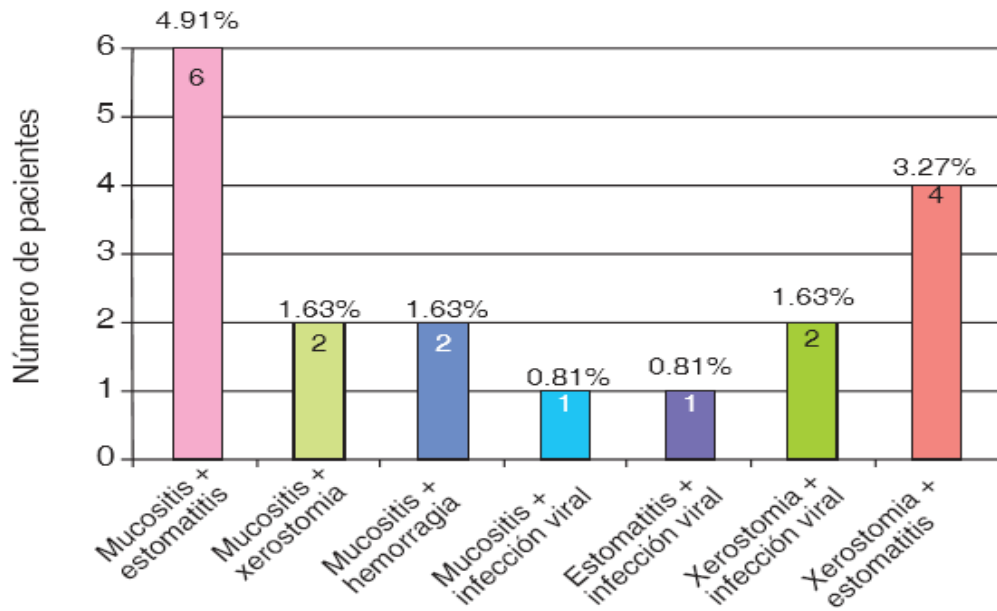


Fig. 15. La mayor de las manifestaciones presentadas es la mucositis, con una tendencia a generalizarse y ante la presencia de xerostomia se desarrollan infecciones por agentes oportunistas. Fuente: <http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2014/uo142c.pdf>

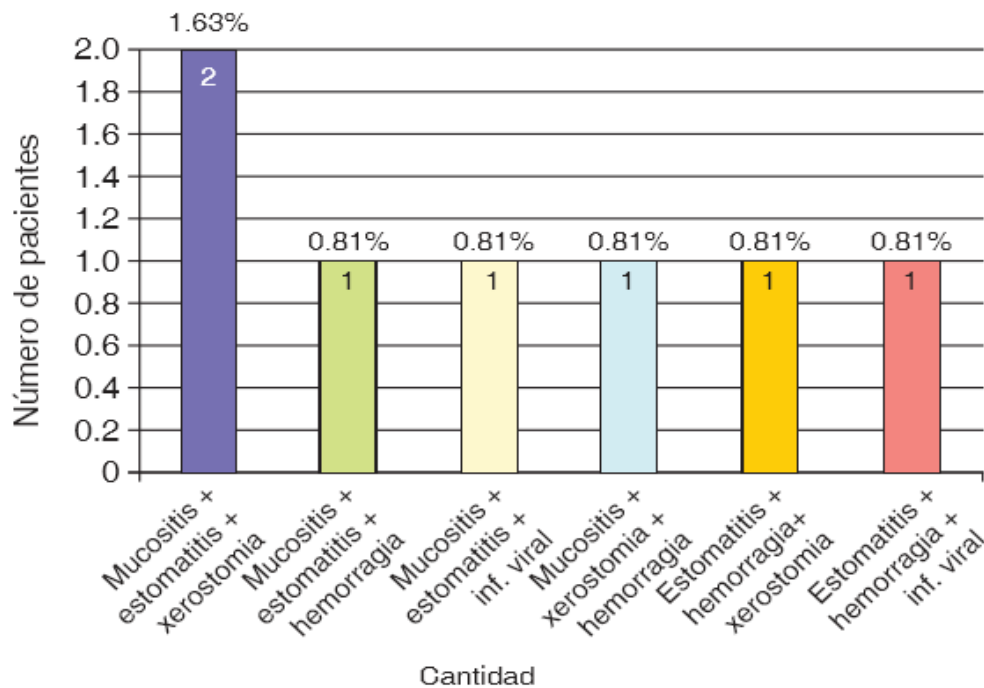


Fig.16. Ante la presencia en el esquema de adriamicina, la presencia de mucositis con xerostomia es la precursora de infecciones que evolucionan a mayor número de ciclos con infecciones y hemorragias. Fuente: <http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2014/uo142c.pdf>

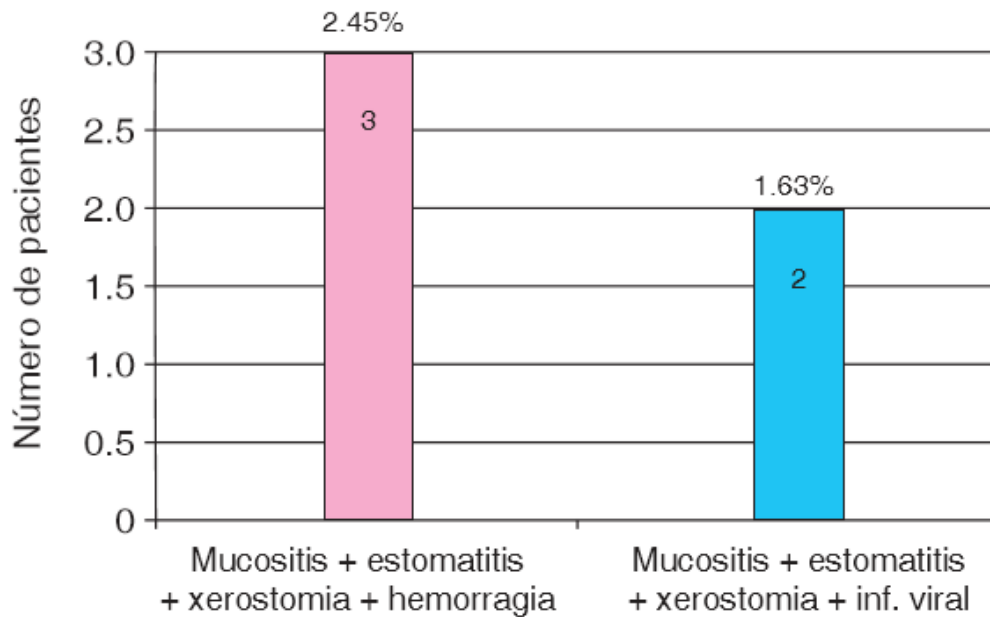


Fig. 17. Presencia de cuatro manifestaciones bucales causadas por quimioterapia. Fuente: <http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2014/uo142c.pdf>

Los resultados confirman que entre las manifestaciones estomatológicas causadas por quimioterapia la mucositis es la manifestación más común y potencialmente seria. De un total de 122 pacientes, 91 presentaron mucositis sola o asociada con otras manifestaciones, lo que representó el 54.09% de la población estudiada.<sup>15</sup>

La mucositis, no es la única manifestación por tratamiento oncológico, otras manifestaciones bucales que son inducidas ya sea por quimioterapia, radioterapia o la combinación de las mismas son las siguientes (Fig. 19,20).



Fig. 19. Manifestaciones bucales a causa de tratamiento oncológico sistematizado. Fuente directa.



Fig. 20. Manifestaciones bucales crónicas al tratamiento oncológico. Fuente directa.

## CAPÍTULO III. Mucositis Bucal.

### 3.1. ¿Qué es la mucositis?

La mucositis se define como aquella lesión de las membranas mucosas, caracterizada por eritema, ulceración y dolor<sup>18</sup> (Fig. 21), a consecuencia de la administración de quimioterapia antineoplásica, radioterapia, solas o combinadas. La mucositis oral es un tipo de toxicidad directa de la terapia oncológica.<sup>19</sup> Las consecuencias de esta manifestación, no sólo afectan a la calidad de vida del paciente, sino que además puede suponer una limitación en la aplicación del tratamiento y de la estancia hospitalaria.



Fig. 21. Mucositis en caras laterales de la lengua. Fuente:  
[http://scielo.isciii.es/img/revistas/eg/n18/revision2\\_f3.jpg](http://scielo.isciii.es/img/revistas/eg/n18/revision2_f3.jpg)

La mucositis es una condición dolorosa que limita la adecuada nutrición de estos pacientes, que los lleva a diferentes estados de desnutrición y deshidratación, y hace necesaria la nutrición enteral o parenteral y la



---

hidratación por vía intravenosa. Otras complicaciones como la interrupción del sueño o sueño no reparador y dificultades para hablar reducen la calidad de vida del paciente.

Las causas principales de mucositis pueden atribuirse tanto a la “estomatotoxicidad directa” como a la “estomatotoxicidad indirecta”.

La de tipo directo comienza por la lesión primaria de los tejidos orales mientras que la de tipo indirecto es causada por toxicidad no oral que afecta secundariamente la cavidad oral, por ejemplo a través de mielosupresión, pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y pérdida de elementos salivales protectores.<sup>20</sup>

Aunque todos los tejidos de la boca son susceptibles a mucositis, solamente los tejidos móviles de la mucosa de recubrimiento desarrollan mucositis.

La mucositis oral resulta de una inhibición directa en la replicación del ADN de las células de la mucosa móvil no queratinizada, que conlleva a la reducción de la capacidad regenerativa del epitelio basal (Fig.22).

La vida promedio de las células epiteliales de la mucosa oral es en promedio de 4 días, el reemplazo celular en la capa superficial del epitelio tiene lugar cada 7 a 14 días.

Cuando este reemplazo disminuye ocurren las lesiones ulcerativas en la superficie. Estos eventos resultan en una atrofia de la mucosa, defectos del colágeno y una eventual ulceración.

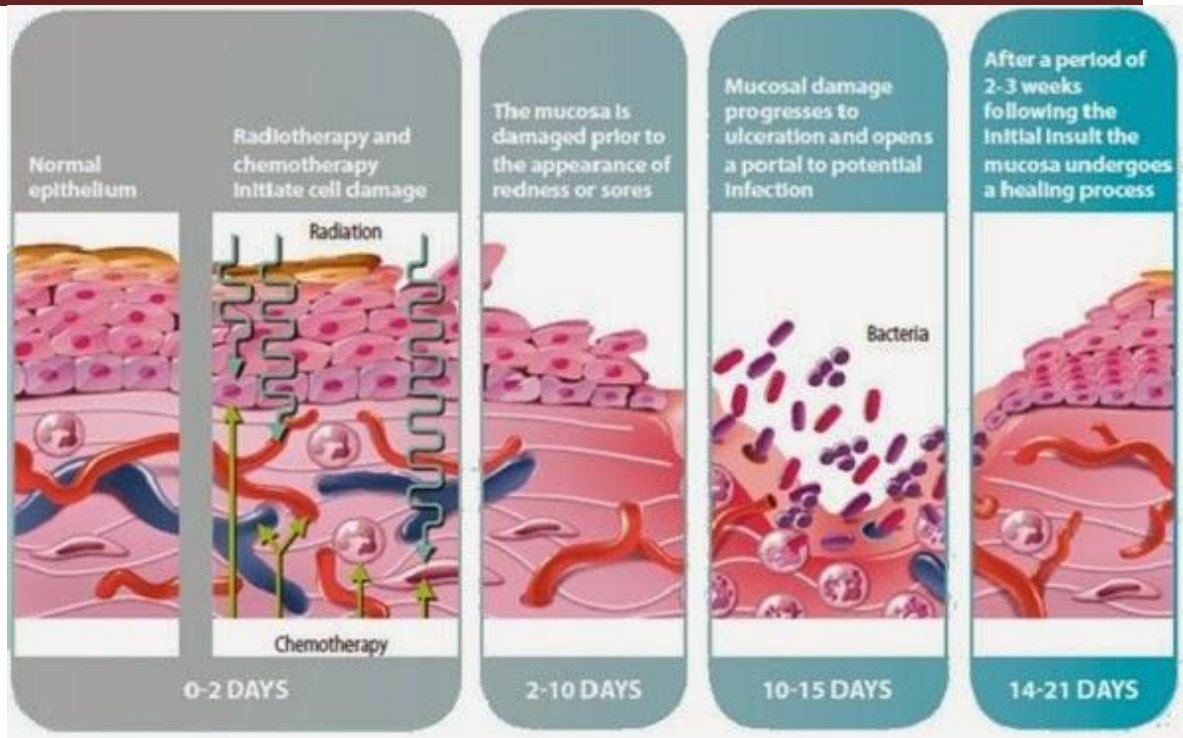


Fig. 22. Fases en el desarrollo de la mucositis bucal. Fuente: <http://www.scielo.cl/fbpe/img/rmc/v139n3/img15-2.jpg>

### 3.1.1. Aspectos clínicos de la mucositis.

#### 3.1.1.1. Signos y síntomas.

- Dolor: es siempre el primer síntoma.
- Exceso de secreciones orales viscosas, que producen estimulación del reflejo nauseoso y tusígeno.
- Disfagia: sensación de dolor al deglutir
- Disgeusia: pérdida del gusto
- Disomía: alteración del olfato
- Aversión a algunos alimentos.
- Fiebre, en algunos casos cuando hay infección.





---

### 3.1.1.2. Diagnóstico.

El diagnóstico de mucositis se realiza a través del empleo de la HC, en la cual se revelan los antecedentes de tratamientos oncológicos previos y se registran los padecimientos actuales del paciente, en donde se recopila la serie de signos y síntomas que se han explicado con anterioridad.

Existen tres razones principales para asignar puntajes a la severidad de la mucositis:

- Para evaluar la toxicidad de un régimen quimioterapéutico o radioterapéutico en particular
- Para usar como una herramienta en los cuidados.
- Para establecer la eficacia de un tratamiento en pacientes con mucositis.

Aunque no hay un método de evaluación y puntaje universalmente aceptado, existen varias clasificaciones o gradificaciones que han sido desarrolladas y son ampliamente usadas e incluyen:

- La escala de mucositis de la OMS
- La escala de evaluación de mucositis oral (OMAS), (Fig.24)
- La escala de la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC/RTOG) que se relaciona a radioterapia (Fig.25).

A continuación se presenta la escala de la OMS, (Fig.23)

## Escala de la OMS para la evaluación de la mucositis oral

Grado de mucositis	Corte mucositis oral ulcerosa		Corte mucositis oral severa		
	0	1	2	3	4
Escala de toxicidad oral de la OMS	Ningún síntoma	Dolor y eritema	Eritema, úlceras, capacidad para comer una dieta sólida	Úlceras, eritema extenso, precisa una dieta líquida	Úlceras que imposibilitan la alimentación, precisa alimentación IV o por sonda

OMS= Organización Mundial de la Salud

World Health Organization.  
Handbook for reporting results of cancer treatment. 1979;pp. 15-22.



Fig.23. Escala de la mucositis según la OMS. Fuente: [http://scielo.isciii.es/img/revistas/eg/n18/revision2\\_f5.jpg](http://scielo.isciii.es/img/revistas/eg/n18/revision2_f5.jpg)

Oral mucositis assessment scale (OMAS). <sup>39</sup>		
Location	Ulceration*	Erythema†
Lip		
Upper	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Lower	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Buccal mucosa		
Right	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Left	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Tongue ventrolateral		
Right	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Left	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Floor of mouth	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Palate		
Soft	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2
Hard	0, 1, 2, or 3	0, 1, or 2

\*0 = none; 1 = <1 cm<sup>2</sup>; 2 = 1-3 cm<sup>2</sup>; 3 = >3 cm<sup>2</sup>.

†0 = none; 1 = not severe; 2 = severe.

Fig. 24. Escala de la OMAS. Se evalúan labios, mucosa bucal, lengua, piso de boca, paladar en relación al tamaño de ulceración (cm<sup>2</sup>) y eritema (ninguno a severo). Fuente: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)

EORTC/RTOG (Dische) scoring system for mucositis related to radiotherapy.	
Grade	Mucosal response
0	No reaction
1	Mild erythema
2	Severe erythema
3	Spotted mucositis
4	Confluent mucositis

Fig.25. Escala Europea que relaciona el grado de mucositis con la exposición a radioterapia. Fuente: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)



---

### 3.1.1.3. Manejo Odontológico.

Con el tratamiento de la mucositis oral se persiguen varias metas, las cuales son:

- Liberar de irritación o ulceración cavidades orales, labios y encías.
- Procurar higiene bucal.
- Aliviar el dolor asociado con mucositis.
- Evitar déficit nutricional.
- Evitar sobreinfección
- Facilitar la comunicación verbal a través del uso de medicamentos para el dolor y medidas frecuentes de cuidado bucal.

De esta manera los cuidados generales para promover la reparación de la mucosa y controlar el dolor que este padecimiento provoca, se recomienda lo siguiente:

Enjuagues bucales, solución salina, bicarbonato, enjuagues frecuentes con agua, peróxido de hidrógeno diluido, clorhexidina, fármacos protectores del epitelio, caolín, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y suspensión de sucralfato.

Anestésicos tópicos (para el alivio del dolor y la inflamación), clorhidrato de diclonina al 1%, lidocaína viscosa al 2%, benzocaína, difenhidramina.

Analgésicos-antiinflamatorios potentes convencionales como los aines, son de primera elección frente a un bajo grado de mucositis, mientras que para los grados severos se usan en combinación con opioides como la morfina.<sup>18</sup> Antibióticos sistémicos de amplio espectro y larga duración.

Evitar tabaco y alcohol, dieta blanda, mantener hidratación y evitar alimentos irritantes (picantes).

Utilizar humidificadores y vaporizadores.



---

Correcta técnica de cepillado. En grados bajos de mucositis, se recomienda, los cepillos de cerdas suaves, mientras que para los grados altos se recomiendan isopos de algodón, gasas o simplemente colutorios, para evitar que la higiene sea traumática.

Recientes investigaciones han demostrado que el ozono puede ser una alternativa para el tratamiento de mucositis posterior a la quimio y/o radioterapia, reduciendo costos y tiempos de recuperación para que el paciente que se encuentra bajo tratamiento oncológico pueda terminarlo de manera adecuada o bien para ayudar a restablecer la salud bucal posterior a dichos tratamientos.

## CAPÍTULO IV. Ozonoterapia.

### 4.1 ¿Qué es el ozono?

El Ozono (O<sub>3</sub>) es una forma alotrópica triatómica del oxígeno (O<sub>2</sub>) (Fig.26). A diferencia de este último, su estructura le confiere características muy reactivas.

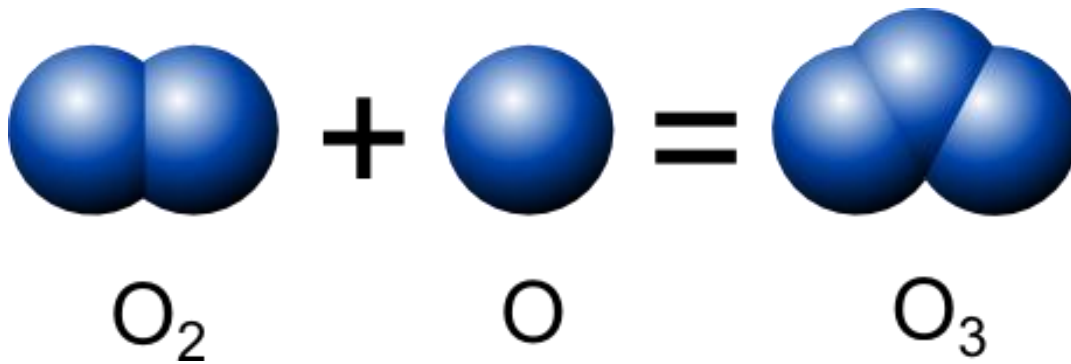


Fig.26. Composición del ozono. Fuente: [http://www.ozononet.com/wp-content/uploads/2015/09/molecula\\_ozono1.png](http://www.ozononet.com/wp-content/uploads/2015/09/molecula_ozono1.png)

Esta estructura química lo convierte en una molécula con una alta capacidad oxidativa (Es, de hecho, el tercer oxidante más poderoso que existe, después del flúor y el persulfato).<sup>22</sup>

Sin embargo, el Ozono es un elemento muy inestable que tiende a regresar a su estabilidad como O<sub>2</sub> si las condiciones ambientales no le son propicias; es decir, su tiempo de vida medio a temperatura ambiente es corto (40 min a 20°C).<sup>21</sup>

En la naturaleza lo encontramos en la estratosfera formando la capa de ozono, cuya presencia evita que los rayos ultravioleta del sol lleguen a la superficie terrestre. Su olor es característico, de ahí su nombre que se deriva del griego “ozein”, que significa “que despide olor”.<sup>21</sup>



---

### 4.1.1 Contexto Médico histórico.

La ozonoterapia ha sido utilizada con fines terapéuticos desde finales del siglo XVII, en diferentes modalidades con resultados terapéuticos inesperados en algunas patologías. No obstante existe aún en la actualidad un elevado prejuicio en la comunidad médica en general al uso de esta terapia.

En la literatura científica la primera mención acerca del ozono fue hecha por el físico holandés Martin van Marum en 1785. Durante experimentos con una potente instalación para la electrificación descubrió que al pasar una chispa eléctrica a través del aire aparecía una sustancia gaseosa con olor característico, que poseía fuertes propiedades oxidantes.

En el año de 1850 Christian Friedrich Schönbein, estudio la formación de un gas en particular a partir del oxígeno, al cual llamó ozono (de la palabra griega ozein “oloroso”). Schönbein detectó por primera vez la capacidad del ozono para unirse con sustratos biológicos en las posiciones correspondientes a los enlaces dobles.<sup>23</sup>

En 1885 la sociedad médica de la Florida (Estados Unidos) publica el libro “Ozono”, escrito por el Dr. Charles J. Kenworth, donde se daban detalles sobre el uso del ozono con fines terapéuticos. En octubre de 1893 se instaló en Holanda (Ousbaden) el primer sistema de tratamiento de aguas con ozono, extendido en la actualidad a más de 3 000 plantas de tratamiento de aguas con ozono. En septiembre de 1896 fue patentado por Nikola Tesla un sistema generador de O<sub>3</sub>. En 1900 formó la compañía Tesla Ozono que comenzó a vender máquinas generadoras de ozono y aceite de oliva ozonizado para uso médico.<sup>22</sup>

De 1898 a 1913 en Alemania (Thauerkauf y Luth), Inglaterra (J.H. Clarke) y Estados Unidos (Dr. Charles Linder), se practica y conocer los grandes beneficios del uso de agua ozonizada y el aceite de oliva ozonizado para padecimientos como anemia, cáncer, diabetes, influenza, envenenamiento por morfina, aftas, y tosferina.



En 1911 fue publicado el Manual de Trabajo para Altas Frecuencias del Dr. Noble Eberhart del Departamento de Fisiología y Terapia de la Universidad de Loyola en Chicago. En su capítulo 9 se detalla el uso del ozono en el tratamiento de la tuberculosis, anemia, tosferina, tétanos, asma, bronquitis, fiebre alta, insomnio, neumonía, diabetes, gota y sífilis. En 1913 se crea la primera sociedad alemana de ozonoterapia bajo la dirección del Dr. Eugene Blass con el nombre de Eastern Association for Oxygen Therapy.<sup>24</sup>

Durante la Primera Guerra Mundial (1914 – 1918), el Dr. Albert Wolff de Berlín fomenta el uso del ozono para el tratamiento de heridas, pie de las trincheras (también conocido como pie del foso o pie congelado), gangrena y para paliar los efectos del gas venenoso. También utiliza el ozono para el cáncer de colon, cáncer cervical y las úlceras de decúbito.

El odontólogo suizo E.A. Fish (1899-1966) fue el primero en intuir las enormes ventajas del ozono en el tratamiento local. Trabajó con agua ozonizada desde antes de 1932 cuando trató con buenos resultados una pulpitis gangrenosa con una inyección del gas. El paciente tratado fue el Dr. Edwin Payr (1871-1946) quien de inmediato comprendió la utilidad del ozono y se entusiasmó en su aplicación en cirugía general.

Desde 1953 el Dr. Hans Wolff (1924-1980) creó la primera escuela de ozonoterapia formando a muchos médicos; y en 1961 introdujo las técnicas de auto-hemoterapia mayor y menor. Creó en 1972 junto con el Dr. Joachim Haensler la Sociedad Alemana de Ozonoterapia. En 1979 publica su libro “Das Medizinische Ozon” (El Ozono en Medicina).

En 1979, el Dr. George Freibott comenzó a tratar con ozono a su primer paciente de SIDA con resultados esperanzadores, seguido por del Dr. Horst Kieff quien en 1980 informaba sobre sus resultados. La revista Science publicó el artículo: “Inhibición selectiva del crecimiento de células cancerosas humanas por el ozono”.<sup>25</sup>





---

En 1993 Carpendale y Freeberg encontraron importantes aplicaciones del ozono en pacientes afectados de VIH/SIDA, estudio sucesivo a las observaciones realizadas en 1991 sobre la inactivación viral (virus VIH-1) dosis dependiente<sup>26</sup>. En 2002 aparece el libro “Ozono, un nuevo fármaco” del profesor de la Universidad de Siena (Italia) Velio Bocci, que constituye un libro de referencia para la práctica de la ozonoterapia.

En el 2011 se publica la obra más completa escrita en español, el libro “Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones” de Adriana Schwartz et al. Publicado por la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia.

En la actualidad existen más de 40 asociaciones nacionales e internacionales que agrupan los profesionales que practican esta terapia, revistas especializadas indexadas, cursos de formación continuada y congresos sobre el tema. Sin embargo la aplicación generalizada de la ozonoterapia y su regularización por parte de las autoridades es un tema crítico en la actualidad. La ozonoterapia se enfrenta al bloqueo a su introducción por parte de la potente industria farmacéutica que vería disminuida la venta de fármacos. Además la venta de máquinas generadoras y dispositivos para la terapia que comercializan sus productos entre profesionales de la salud, sin que cumplan los estándares establecidos y/o sin poseer una adecuada preparación teórica y práctica pueden generar accidentes en su aplicación, lo que dañaría la imagen de esta terapia. Por otra parte, su utilización por personas no debidamente formadas puede dar lugar a malas prácticas médicas.

#### **4.1.2 Usos Terapéuticos.**

El ozono médico se puede usar como un fármaco más con actividad reguladora general, que ejerce sus efectos al estabilizar el equilibrio redox celular.

Realmente las aplicaciones sucesivas de ozono médico a escala general (sistémicas) redundan en una mayor capacidad de los eritrocitos para ceder



---

oxígeno, lo que supone, a grandes rasgos, una mejora en la capacidad celular para autorrepararse.<sup>27</sup>

Las aplicaciones controladas de ozono médico mejoran y activan la maquinaria antioxidante celular, además, actúa como un verdadero “basurero” celular, limpiando los radicales libres.

La aplicación de ozonoterapia en tumorales no es algo injustificado, aunque los trabajos son muy preliminares y el esfuerzo en este sentido debería de intensificarse.<sup>28</sup>

En los últimos años se han publicado una serie de trabajos sobre el aumento del flujo cerebral, la mejor oxigenación muscular y la buena evolución de pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello mediante ozonoterapia coadyuvante.<sup>27</sup>

#### **4.1.2.1 Mecanismos de Acción.**

Sus mecanismos de acción están estrechamente ligados a la producción de cuatro especies fundamentales al reaccionar con los fosfolípidos de membrana: ozónidos, aldehídos, peróxidos, peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Su interacción será mayoritariamente con sustancias con dobles enlaces presentes en células, fluidos o tejidos. También interacciona con moléculas de ADN y restos cisteínicos de las proteínas. En cantidades adecuadas y controladas, estos derivados de la reacción del ozono con los dobles enlaces celulares, ejercen diferentes funciones biológicas y terapéuticas, actuando como segundos mensajeros, activan enzimas, como mediadores químicos y de respuesta inmune, entre otros.

A continuación se muestran las principales propiedades del ozono terapéutico (Fig. 27):

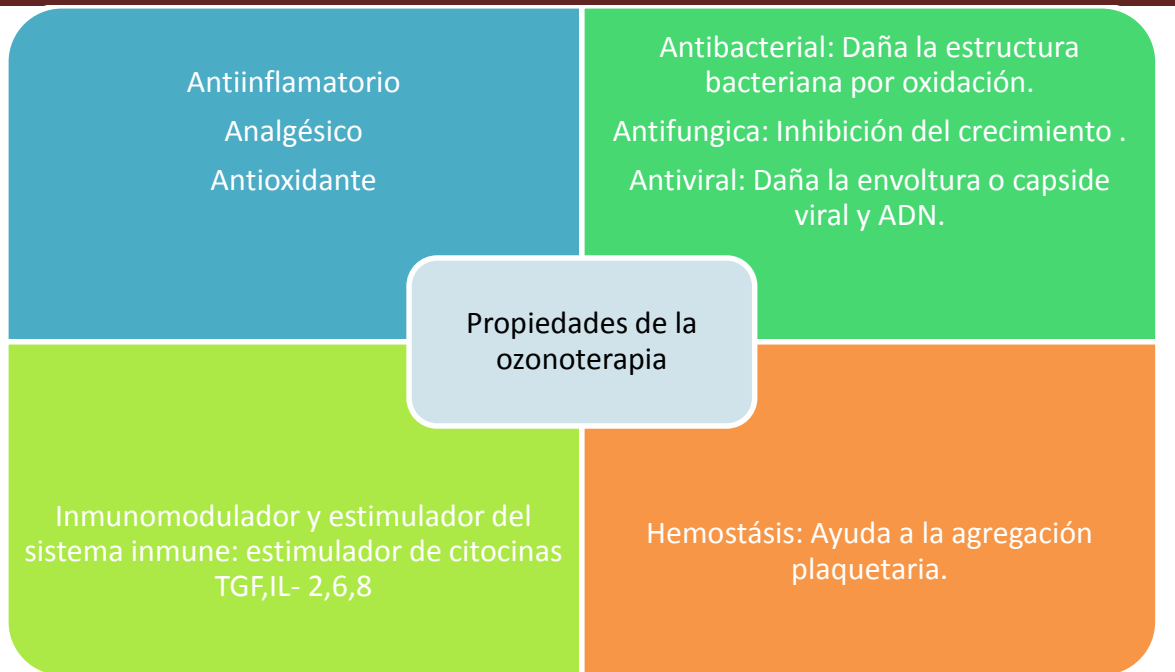


Fig. 27. Propiedades de la ozonoterapia. Fuente directa.

#### 4.1.2.2 Papel inmunomodulador y estimulador del sistema inmune.

Distintos estudios de investigación han demostrado que la ozonoterapia tiene una acción inmunomoduladora, a través de la estimulación de síntesis o liberación de citocinas inmuno-estimuladoras o inmunosupresoras. Todas ellas se auto-regulan entre sí, por lo que la producción de citocinas no sobrepasará valores más allá de los necesarios, una vez que se activen los elementos contra-reguladores. Se han reportado resultados satisfactorios al aplicar ozonoterapia, tanto a pacientes con afecciones caracterizadas por una respuesta inmunológica exagerada (caso enfermedades auto inmunes), así como a otros con déficit en sus funciones inmunológicas. La acción inmunológica del ozono sobre la sangre está dirigida, fundamentalmente, sobre los monocitos y sobre los linfocitos T, los que una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades de prácticamente todas las citocinas, por lo que la liberación se producirá de manera endógena y controlada. Esta regulación está dada porque el ozono actúa como un potenciador del sistema inmunológico al activar los neutrófilos y estimular la síntesis de algunas citocinas.



También estimula la proliferación de células inmunocompetentes y síntesis de inmunoglobulinas. Se ha demostrado también un aumento de factores de inmunidad local como lo es en cavidad bucal la inmunoglobulina A, aumenta la función de macrófagos e incrementa la sensibilidad de los microorganismos a la fagocitosis.

#### **4.1.3 Aplicaciones del ozono en la odontología.**

La introducción de la ozonoterapia a la práctica odontológica cotidiana ha revolucionado la manera de tratar los padecimientos más comunes de la cavidad bucal, simplificando métodos y reduciendo costos y tiempos de trabajo que se traducen en mayor calidad y comodidad para los pacientes.

Los objetivos de la ozonoterapia en la odontología son:

- Eliminación de patógenos.
- Restauración propia del metabolismo del oxígeno.
- Inducción de un entorno amigable con el medio ambiente.
- Aumentar la circulación.
- Modular o estimular al sistema inmune.
- Estimulación del sistema humoral antioxidante.

La ozonoterapia en la odontología posee distintos protocolos para lidiar con las infecciones dentales. Existen tres formas básicas para su aplicación en tejidos de la cavidad bucal.

- Agua ozonizada.
- Aceite de oliva ozonizado.
- Oxígeno/ozono en gas.

Los principales usos en la práctica odontológica (Tabla 1) son los siguientes:



Indicaciones	
Medicina bucal	Afta y úlcera herpética, Mucositis, desorden temporomandibular.
Periodoncia	Previene periimplantitis, promueve osteointegración, y ayuda en problemas gingivales y periodontales.
Prostodoncia	Limpieza de dentaduras totales y conservación de tejidos remanentes.
Operatoria y Endodoncia	Caries, sensibilidad dental, blanqueamientos, y limpieza de sistema de conductos.
Cirugía Bucal	Ayuda a la rehabilitación posterior a extracción, previene osteomielitis y el desarrollo de osteoradionecrosis.
Pediatria	Caries, limpieza de conductos radiculares en dientes temporales.

Tabla 1. Principales aplicaciones de la ozonoterapia en odontología. Fuente: Viebahn-Hänsler, R., The use of ozone in medicine, Germany, ODREI, 2007: 1-176.



---

## **CAPÍTULO V. Ozonoterapia como adyuvante en el tratamiento de mucositis bucal.**

### **5.1 Uso terapéutico del ozono en mucositis bucal.**

La mucositis bucal se caracteriza por dolor, edema, eritema, hemorragia, ulceración y formación pseudomembranosa. Sus síntomas aparecen de 3 a 5 días de iniciar tratamientos oncológicos y se extienden de 7 a 14 días posteriores a los mismos. Es importante recordar que cuando las lesiones ulcerosas se contaminan con bacterias, hongos o virus la recuperación se retrasa considerablemente y el paciente sufre de gran dolor y problemas nutricionales y digestivos.

Un esquema tradicional de tratamiento incluye la administración de varios fármacos para controlar signos y síntomas, por lo que dificulta la aceptación de los pacientes y la motivación emocional del mismo ante su salud.

Es por ello que habiendo conocido las propiedades particulares del ozono en la práctica clínica, lo convierte en una excelente opción para coadyuvar a la rehabilitación y mantenimiento de los tejidos de la cavidad bucal durante o después del tratamiento de quimio o radioterapia.

Se han reportado en publicaciones médicas los grandes beneficios que supone la utilización de ozono acuoso y gaseoso para los pacientes con mucositis durante el tratamiento con quimio y radioterapia o posterior al mismo.

Shenberg y Blum reportaron en el año 2011 un caso clínico en el cual una mujer de 69 años de edad con carcinoma adenoescamoso de glándula parótida sometida a tratamiento de quimio y radioterapia manifestó mucositis desde las primeras tres semanas del tratamiento, afectando en la cavidad bucal carrillos, labios y lengua.

Se empleó para su tratamiento ozono gaseoso y acuoso de la siguiente manera:

- Exposición de ozono gaseoso de 40 a 60 segundos en cada una de las lesiones presentes en cavidad bucal (concentración de 2100 ppm).
- Colutorios de burbujas de ozono y agua por 1 o 2 minutos (concentración de 2 a 4 ppm).
- Dicho esquema fue administrado hasta desaparecer la mucositis.

Es importante señalar que antes de recibir ozonoterapia, la paciente trataba la mucositis con métodos convencionales (Fig. 28), es decir, analgésicos y anestésicos locales presentando un grado de dolor de 7 a 8 en una escala de 10, lo que dificultaba la alimentación sólida y afectaba su estado anímico y nutricional.

Los resultados fueron claramente satisfactorios (Fig.29), sin medicación adicional la paciente redujo considerablemente el dolor a un grado de 2 a 3 en una escala de 10 tan solo con una administración diaria de ozono gaseoso y acuoso por 3 días. El estado emocional de la paciente mejoró debido a que se controló el dolor y pudo tener una adecuada nutrición con alimentos sólidos.<sup>29</sup>

Shenberg y Blum también mencionaron que tras 7 días de tratamiento (Fig.30) con ozonoterapia se eliminan los síntomas de la mucositis, evitan las infecciones y se promueve la reparación de las lesiones.



Fig. 28. Mucositis imagen inicial con tratamiento de ozonoterapia. Fuente: SHENBERG, DDS, AND BLUM, Gaseous and Aqueous Ozone Therapy for Treatment of Mucositis Secondary to Chemotherapy/Radiotherapy: A Case Report, THE PAIN PRACTITIONER | Vol.21, num. 3 2011; 69-73.



Fig. 29. Ozonoterapia en mucositis al tercer día de tratamiento. Fuente: SHENBERG, DDS, AND BLUM, Gaseous and Aqueous Ozone Therapy for Treatment of Mucositis Secondary to Chemotherapy/Radiotherapy: A Case Report, THE PAIN PRACTITIONER | Vol.21, num. 3 2011; 69-73.



Fig. 30. Ozonoterapia en mucositis al séptimo día de tratamiento. Fuente: SHENBERG, DDS, AND BLUM, Gaseous and Aqueous Ozone Therapy for Treatment of Mucositis Secondary to Chemotherapy/Radiotherapy: A Case Report, THE PAIN PRACTITIONER | Vol.21, num. 3 2011; 69-73.



De igual manera Yildirim et al, en el 2015 reportó otro caso de un niño de 7 años de edad con linfoma de Burkitt sometido a quimioterapia y cuyas instrucciones para prevenir mucositis solo fueron dieta adecuada e higiene bucal.<sup>30</sup>

En el transcurso del tratamiento de quimioterapia, el paciente manifestó mucositis, se debilitó, bajo de peso y mostro resultados anómalos en muestras sanguíneas debido a la deficiente nutrición a causa del dolor bucal.

Se decidió implementar el tratamiento para la mucositis con ozonoterapia acuosa, en el cual brindó resultados desde el primer día de aplicación (Fig. 31), reduciendo considerablemente el dolor, cambiando las lesiones de un color morado a rojizo (Fig. 32).



Fig. 31. Antes de la primera aplicación de ozonoterapia acuosa.  
Fuente: [www.mcmed.us/journal/ijacr](http://www.mcmed.us/journal/ijacr)



Fig. 32. Después de la primera aplicación de ozonoterapia acuosa.  
Fuente: [www.mcmed.us/journal/ijacr](http://www.mcmed.us/journal/ijacr)

A los 3 días de tratamiento el paciente comenzó a ingerir alimentos sólidos, a los 5 días se observó una gran mejoría en la mucosa que estaba inflamada (Fig. 33).



Fig. 33. Después del quinto día de aplicación de ozonoterapia acuosa.  
Fuente: [www.mcmed.us/journal/ijacr](http://www.mcmed.us/journal/ijacr)

El tratamiento se continuó por 7 días, facilitando las instrucciones de higiene adecuadas y mejorando el estado de nutrición del paciente (Fig.34), siendo evidente en las pruebas sanguíneas con resultados normales.



Fig. 34. Tratamiento de ozonoterapia al séptimo día. Fuente: [www.mcmed.us/journal/ijacr](http://www.mcmed.us/journal/ijacr)

## 5.2 Beneficios de la ozonoterapia VS tratamiento convencional.

Para conocer el verdadero valor de la ozonoterapia como adyuvante en el tratamiento de mucositis secundaria a quimio y radioterapia es necesario conocer las pautas y manejo odontológico convencional.

Es de vital importancia para todo paciente sometido a tratamiento oncológico acudir a la consulta dental antes, durante y después del éste, con la finalidad de prevenir posibles complicaciones en el transcurso del mismo e incluso reducir las molestias que conlleva, mejorando la calidad de vida y sobretodo permitiendo que logre llevarse a término de la mejor manera posible.

Antes de efectuar cualquier tratamiento odontológico es imprescindible la realización de una historia clínica médica y una exploración bucodental completa. Asimismo es conveniente practicar una radiografía panorámica y otras exploraciones complementarias que se consideren oportunas<sup>16</sup>.



La comunicación entre el odontólogo y el oncólogo es fundamental para la adecuada atención del paciente a tratar para la correcta toma de decisiones en cuanto a las opciones de tratamiento a seguir.<sup>11</sup>

De manera concreta se pueden explicar las pautas de actuación odontológica en tres fases:

- Antes del tratamiento oncológico: Debe realizarse de manera muy minuciosa la historia clínica, exploración bucal, radiografías (panorámicas, periapicales, aleta de mordida), sialometría cuantitativa, instrucción personal en higiene bucal, aplicación tópica de flúor, profilaxis en general, explorar y tratar las lesiones inflamatorias crónicas de los maxilares, eliminar prótesis traumáticas, extracción de dientes sin opción a rehabilitación (caries, enfermedad periodontal), las exodoncias deben ser realizadas al menos con dos semanas de antelación, si se requiere algún procedimiento quirúrgico se debería practicar de 4 a 6 semanas antes.<sup>11-17</sup>
- Durante el tratamiento oncológico: En este período, el paciente suele presentar ya algunas manifestaciones orales (Fig. 35), principalmente en forma de mucositis. En función de la gravedad de las mismas, existen diversos protocolos que incluyen diferentes fármacos y soluciones antisépticas y anestésicas. En esta fase es necesario evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad bucal (Fig.36), eliminar dieta cariogénica, evitar extracciones dentarias y seguir reforzando higiene y acciones preventivas.
- Después del tratamiento oncológico: Tras la finalización del tratamiento oncológico, no debe olvidarse el cuidado y mantenimiento de la cavidad bucal ya que determinados efectos secundarios se manifiestan más tardíamente.<sup>17</sup> Debe llevarse a cabo higiene oral y fluorizaciones continuadas, evitar exodoncias (al menos 1 año) y, si es imprescindible: cobertura antibiótica (48 h antes / 7-15 días después), oxígeno hiperbárico antes y después de la intervención, evitar prótesis completa o removible en

1 año, mecanoterapia para el trismo, tratamiento de las inflamaciones, mucositis y xerostomía, revisiones cada mes en el primer semestre, cada tres meses el primer año y cada seis meses hasta cumplir los tres años.<sup>11</sup>

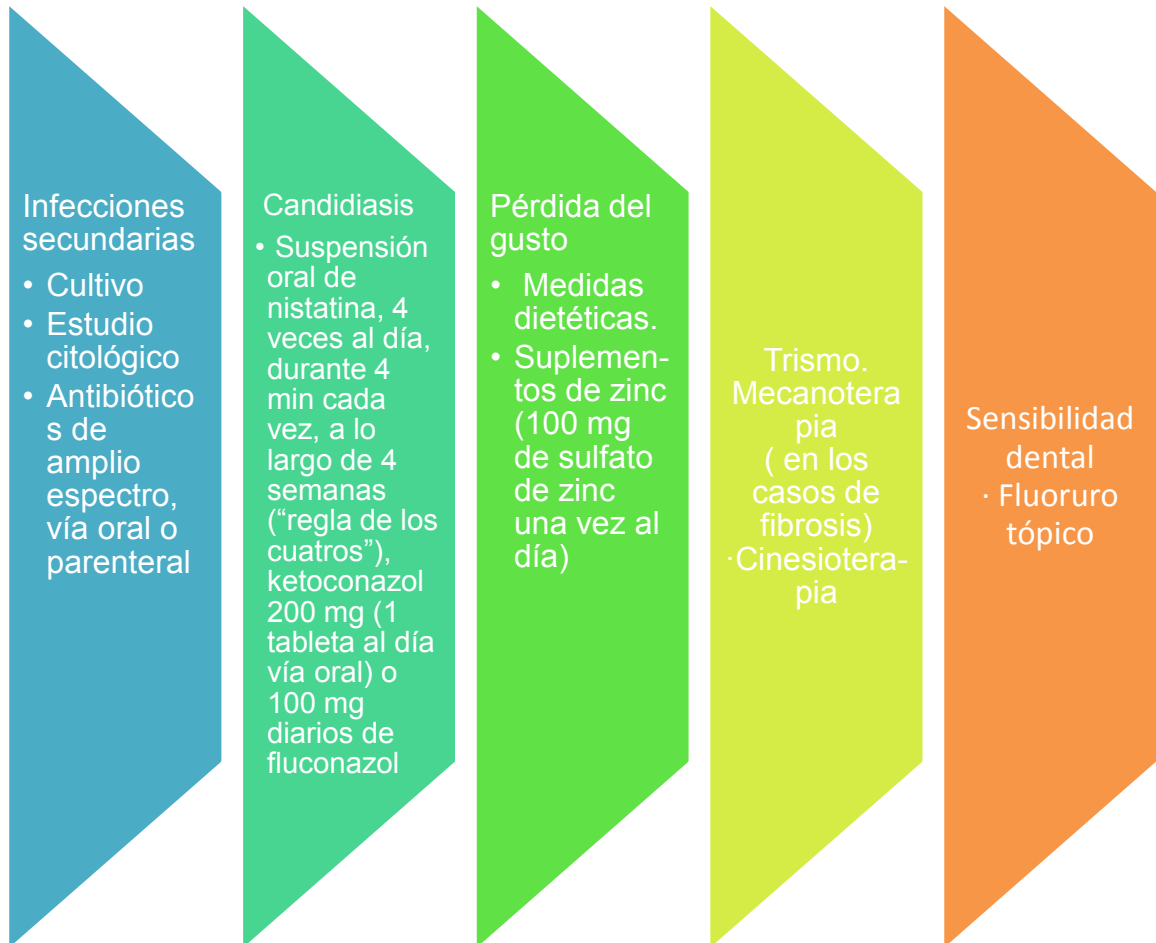


Fig. 35. Principales manifestaciones secundarias a tratamiento oncológico y su tratamiento convencional. Fuente: Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin 2012;62(6):400-22.

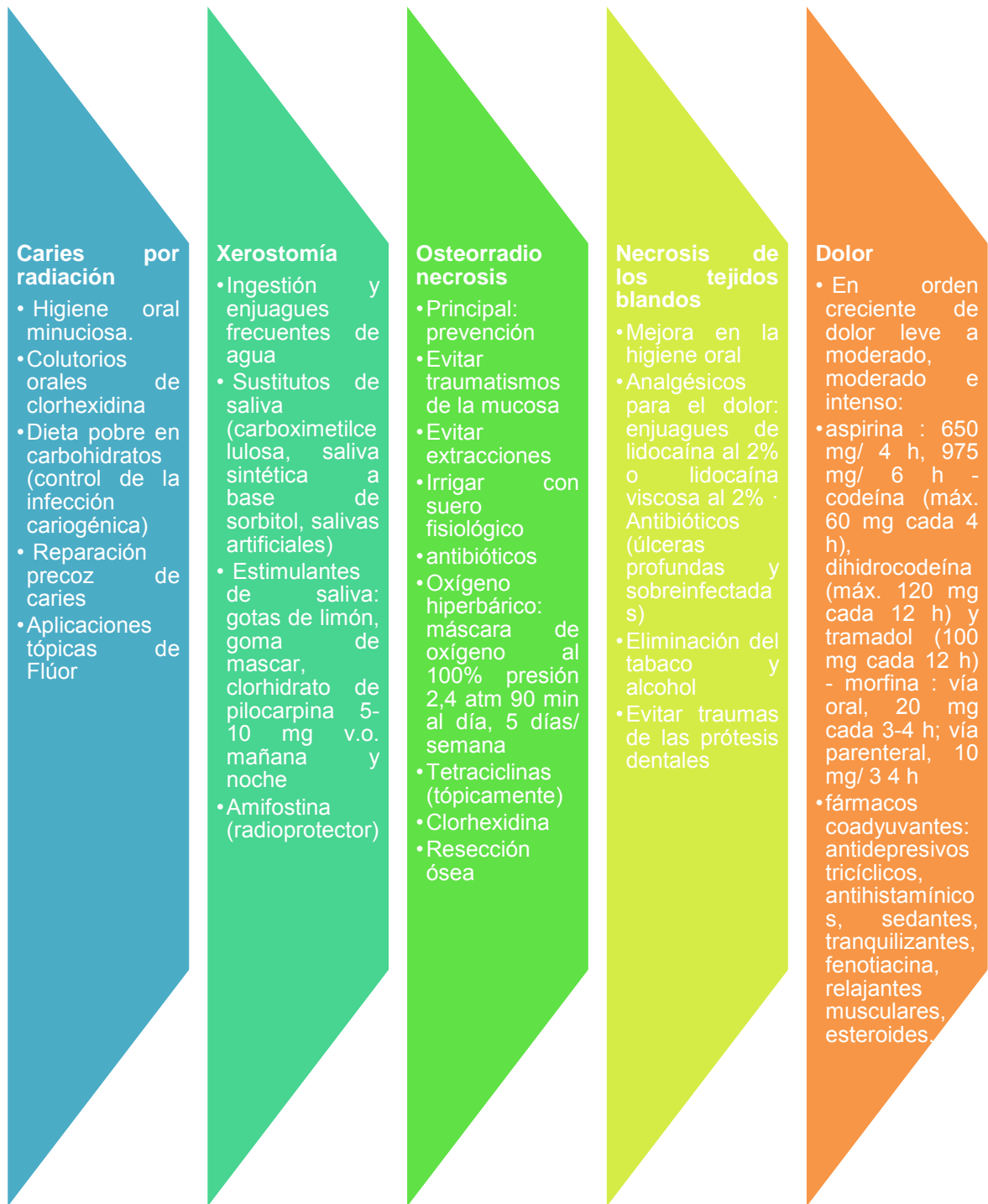


Fig. 36 Continuación, principales manifestaciones secundarias a tratamiento oncológico y su tratamiento. Fuente: Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin 2012;62(6):400-22.



Una vez definidas las pautas para el manejo odontológico convencional del paciente bajo tratamiento oncológico puede decirse que las diversas manifestaciones que acompañan a la mucositis como manifestación secundaria a quimio y radioterapia hacen que la rehabilitación se torne compleja y difícil de llevar para los pacientes. El sistema inmunológico se ve deprimido y las infecciones oportunistas y los efectos adversos de los fármacos son grandes condicionantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Como se ha mencionado con anterioridad, las cualidades del ozono como adyuvante en el tratamiento de rehabilitación nos proporciona en comparación con métodos convencionales una gran ventaja. Ya que por sí mismo actúa para prevenir infecciones, controlar el dolor y ayudar a mejorar el sistema inmunológico del paciente, contrariamente el tratamiento convencional, requiere de varios fármacos para tratar cada uno de los padecimientos, haciéndolo más complicado y costoso, además de que se requiere de más tiempo para lograr mejores resultados.

### **5.3 Contraindicaciones.**

Las contraindicaciones para el uso del ozono básicamente son las debidas a situaciones éticas o deontológicas específicas: <sup>21</sup>

- 1) Pacientes que sufren de un déficit significativo de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (favismo). Estas personas no deben recibir este tratamiento, puesto que pudiera ocurrir una oxidación de los hematíes causando hemólisis, por no poseer éstos los sistemas protectores contra la oxidación. <sup>22</sup>
- 2) En algunas situaciones anormales (descompensación) en pacientes con hipertiroidismo y trombocitopenia.<sup>22</sup>
- 3) Inestabilidad cardiovascular severa, (infarto del miocardio reciente). <sup>21</sup>
- 4) Status convulsivos.



- 
- 5) Cuadros hemorrágicos.
  - 6) Intoxicación aguda de alcohol.
  - 7) Embarazo.<sup>21</sup>

La ozonoterapia no es una panacea, tiene indicaciones precisas en las que se alcanza un gran éxito terapéutico, otras en que su éxito es de nivel medio y otras en las que no es de utilidad.

#### **5.4. Efectos Adversos.**

El Ozono no es un fármaco y como tal no provoca efectos colaterales, no desarrolla trastornos alérgicos y en general no se han descrito interacciones con los otros fármacos. La administración del ozono por lo general es bien tolerada por los pacientes; solo cuando se usan dosis excesivas el paciente puede sentir una sensación de pesadez.<sup>22</sup>

En el tratamiento para la mucositis, la aplicación es directa en las lesiones por lo tanto si se lleva a cabo un buen manejo, no ocasiona efectos adversos, ya que no se administra directo en el torrente sanguíneo como se hace para otra clase de padecimientos.





---

## CONCLUSIONES.

1. El cáncer es un problema de salud pública en México, su tratamiento es específico pero su administración implica efectos negativos en la conservación de la salud.
2. La quimio y radioterapia impactan de gran manera el equilibrio y la conservación de la salud bucal, teniendo como consecuencia primordial estadísticamente hablando a la aparición de mucositis
3. La mucositis supone un gran deterioro en la nutrición, salud general y emocional del paciente, por lo que supone un gran reto para el Cirujano Dentista, pues es fundamental que el paciente concluya de la mejor manera su tratamiento oncológico o que se rehabilite de la mejor manera al finalizar el mismo.
4. Los tratamientos convencionales para la mucositis reducen las molestias y previenen o eliminan posibles infecciones, pero se ha demostrado que hablando de dolor, los efectos que proporcionan los analgésicos y anestésicos tópicos no son muy satisfactorios para los pacientes.
5. La ozonoterapia es muy diversa en sus funciones y aplicaciones clínicas, tiene un papel importante en la oxigenación celular, circulación, mejoramiento del sistema inmunológico y al mismo tiempo previene y elimina problemas bacterianos, virales y fúngicos.
6. Los reportes de casos clínicos que se han publicado hasta la fecha hablando de la ozonoterapia como adyuvante en el tratamiento de la mucositis secundaria a quimio y radioterapia son pocos pero muy significativos en sus resultados.
7. La efectividad de la ozonoterapia versus tratamientos convencionales, hablando de la mucositis, es mayor, debido a que con un solo elemento se tratan cada uno de los problemas derivados de la misma, en cambio los tratamientos convencionales requieren de varios fármacos para su control y los resultados comparativos ofrecen una clara desventaja en comparación con la ozonoterapia.
8. La ozonoterapia demuestra ser la compañera perfecta para aquellos pacientes que desarrollan mucositis a causa de tratamientos de quimio y radioterapia debido a que ofrece resultados evidentes en un lapso de tiempo menor que en los tratamientos convencionales, tiene un gran impacto en el control del dolor y demuestra gran efectividad para la prevención y control de infecciones bacterianas, virales y fúngicas.



---

## REFERENCIAS.

1. Halperin EC. Paleo-oncology: the role of ancient remains in the study of cancer. *Perspect Biol Med.* 2004;47(1):1-14.
2. David AR, Zimmerman MR. Cancer: an old disease, a new disease or something in between? *Nat Rev Cancer.* 2010;10(10):728-33.
3. Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013;30(1):137-41
4. Hipocrates. Sobre las enfermedades de las mujeres. *Tratados Hipocráticos Vol IV.* Madrid: Ed. Gredos; 1988.
5. Sebastian Yarza F. *Diccionario Griego español.* Barcelona: Ed Ramon Sopena; 1984.
6. MacGregor AB. The search for a chemical cure for cancer. *Med Hist.* 1966;10(4):374-85.
7. Parker P. *The modern treatment of cancerous disease by caustics or enucleation.* London: John Churchill & Sons. 1867.
8. Centro de Prensa OMS/Cáncer Nota descriptiva no.297 Febrero 2015 Consultado en Enero 2016. Disponible en : URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
9. INEGI, "Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero) Datos nacionales 30 de enero 2015, Aguascalientes, Ags. Página1-15. Disponible en: URL: <http://consulta.mx/index.php/estudios-e-investigaciones/el-mundo/item/358-estadisticas-dia-mundial-contra-el-cancer-4-de-febrero-inegi>
10. Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, FinestresZubeldia F, Guix-Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003;8:178-87. © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 – 2834
11. Infante-Cossío P, Gutiérrez-Pérez JL, Bullón-Fernández P. Complicaciones de la radioterapia y la quimioterapia en pacientes con cáncer en la cavidad



- bucal. In: Ceballos-Salobreña A, Bullón-Fernández P, Gándara-Rey JM, Chimenos-Küstner E, Blanco-Carrión A, Martínez-Sahuquillo Márquez A, et al. Medicina bucal práctica. Santiago de Compostela: Danú; 2000. p. 646-57.
12. Oñate-Sánchez RE, Bermejo-Fenoll A. Asistencia odontológica a pacientes oncológicos. In: Fernández PB, Porillo GM. La atención odontológica en pacientes medicamente comprometidos. Madrid: Laboratorios Normon; 1996. p. 393-406.
13. Rose LF, Kaye D. Medicina interna en odontología. Tomo I. Barcelona: Salvat; 1991. p. 487-94.
14. De Vega-Massana M, Guedea-Edo F, Craven-Bartle J. Estado actual de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello. Rev Cancer 1997;4:141-8.
15. Martínez Goyri BL, Cruz Ramos ME, Echevarria y Pérez E, Estomatotoxicidad bucal inducida por quimioterapia, Revista Odontológica Mexicana, Vol. 18, Núm. 2, Abril-Junio 2014 pp 89-95
16. Sabater Recolons MM, Rodríguez de Rivera Campillo ME, López López J, Chimenos Küstner E Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. Av. Odontoestomatol 2006; 22 (6): 335-342.
17. Puyal M, Jimenez C, Chimenos E, López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. Med Oral 2003;8:10-8.
18. Crispian Scully, Joel Epstein, Stephen Sonis, ORAL MUCOSITIS: A CHALLENGING COMPLICATION OF RADIOTHERAPY, CHEMOTHERAPY, AND RADIOCHEMOTHERAPY. PART 2: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MUCOSITIS, Accepted 13 March 2003 Published online 12 June 2003 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/hed.10326



19. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62(6):400-22.
20. Köstler WJ1, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001 Sep-Oct;51(5):290-315.
21. K. Vidhya and G.V. Murali Gopika Manoharan, Ozone Therapy in the Management of Recurrent Aphthous Ulcer – A Pilot Study and Review *IJSRR* 2015, 4(3), 12 – 20, disponible en: [www.ijssr.org](http://www.ijssr.org)
22. Schwartz, A; Martínez-Sánchez, G. (2012). La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 163-198.
23. Viebahn-Hänsler, R., The use of ozone in medicine, Germany, *ODREI*, 2007: 1-176.
24. Re, L. and Martínez-Sánchez, G., Emerging therapies: ozone. What the patient should know and how the doctor must act. , In, *Aracne Editrice*, Roma, 2012.
25. Sweet, F., Kao, M. S., Lee, S. C., Hagar, W. L. and Sweet, W. E., Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells, *Science*, 1980, 209: 931-933.
26. Wells, K. H., Latino, J., Gavalchin, J and Poiesz, B. J., Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro, *Blood*, 1991, 78: 1882-1890.
27. Hidalgo Tallón FJ, Oxígeno-ozonoterapia: una realidad médica, *Cartas al director, Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(3):190-192
28. Sweet J, Kao MS, Lee D, Hagar W. O3 selectively inhibits growth of human cancer cells. *Science*. 1980;209:931-3.



- 
29. SHENBERG, DDS, AND BLUM, Gaseous and Aqueous Ozone Therapy for Treatment of Mucositis Secondary to Chemotherapy/Radiotherapy: A Case Report, THE PAIN PRACTITIONER | Vol.21, num. 3 2011; 69-73.
  30. Yildirim C, Akgun OM, Atas E, Ozdemir A, Acar O, MUCOSITIS TREATMENT USING OZONATED WATER, International Journal Of Advances In Case Reports, 2015;2(3):161-163.