UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REACCIONES ADVERSAS DE LOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS SOBRE LA CAVIDAD BUCAL Y LOS TEJIDOS PERIODONTALES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CARLOS EMMANUEL MARÍN CALDERÓN

TUTORA: Mtra. ALEJANDRA CABRERA CORIA

MÉXICO, Cd. Mx. **2017**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

A mis padres *por su esfuerzo por hacerme cada día un mejor ser humano, por apoyarme en este largo trayecto que hoy culmina, por su confianza hacia mí, porque a pesar de los tropiezos y los malos momentos siempre tuvieron el entendimiento y la comprensión para llegar hasta este momento. Por sus palabras y sus actos que construyeron al ser humano que soy.*

A mi abuela *por su confianza y su sabiduría, por ser mi segunda madre, mi apoyo y mi consuelo en los momentos más difíciles, por haberme enseñado la alegría de vivir y el ayudar a los demás. Por darme su compañía y comprensión, porque ella siempre quiso verme en este momento tan grande de mi vida, te amo y algún día nos encontraremos de nuevo.*

A Carlos *por su entrega y amor, por ser un pilar en el proceso de esta tesina, por desvelarte a mi lado, por darme las fuerzas para no rendirme, por ser mi todo, por ayudarme a lograr este paso tan grande, por ser comprensivo y demostrarme que la vida es un largo camino de felicidad y momentos locos, por construir paso a paso un futuro, esta tesina es en parte tuya. Te amo.*

A mis amigos *que sin ustedes esta travesía no habría sido igual, a Bertha por su apoyo incondicional en toda la carrera, por ser una persona que a pesar de sus problemas siempre tuvo una palabra de aliento, un chiste, un consejo. Por leerme sin importar la hora y escucharme sin importar lo tonta que fuera la situación, por bobear conmigo y ser mi amiga a pesar de todo, por esos momentos en el servicio que se hicieron memorables y tantas cosas más que no me alcanzarían las palabras para detallar. Gracias por estos años en la facultad que nunca olvidaré. A Saraí por compartir tantas experiencias conmigo, por enseñarme a dar una sonrisa por muy malo que sea el camino, por estar conmigo y ayudarme a ser mejor persona, por las*

platicas interminables en el servicio y la periférica, por ser más que mi amiga, una hermana. A Sandra, Paloma, Dayana y Eduardo por compartir tantos años de amistad y compartir tantas experiencias locas a mi lado.

***A los profesores** que me formaron académicamente, por su apoyo y enseñanza, pero sobre todo a la Mtra. Alejandra Cabrera Coria por su entendimiento y apoyo en el proceso de la elaboración de mi tesina, por su paciencia y palabras, por su tiempo y dedicación. A la Dra, Ivonne Zuly por su apoyo y tiempo para la revisión de esta tesina.*

***A la Universidad Nacional Autónoma de México**, la máxima casa de estudios, que me permitió formarme académicamente, por ser mi segunda casa en todos estos años y a la **Facultad de Odontología** por darme las herramientas para ser un profesionista.*

"El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad"

Victor Hugo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN……8

OBJETIVO……9

CAPÍTULO 1. PERIODONTO……10

1.1 Tejidos periodontales……...12

1.1.1 Tejidos blandos……12

1.1.1.1 Encía……..12

1.1.1.2 Ligamento periodontal……..20

1.1.2 Tejidos duros……23

1.1.2.1 Cemento……23

1.1.2.2 Hueso……...25

CAPÍTULO 2. CÁNCER……28

2.1 Definición……28

2.2 Características generales……28

2.3 Clasificación del cáncer……...31

2.4 Terapéutica del cáncer……...32

2.4.1 Radioterapia……33

2.4.2 Quimioterapia……34

CAPÍTULO 3. QUIMIOTERAPIA……36

3.1 Definición……...36

3.2 Generalidades de los quimioterapéuticos……...36

3.3 Fármacos específicos del ciclo celular……..40

3.3.1 Antimetabolitos……...40
3.3.1.1 Definición……..40
3.3.1.2 Indicaciones terapéuticas……...41
3.3.1.3 Contraindicaciones……..44
3.3.1.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……..……44
3.3.2 Epipodofilotoxina……46
3.3.2.1 Definición……46
3.3.2.2 Indicaciones terapéuticas……....47
3.3.2.3 Contraindicaciones……...47
3.3.2.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……..48
3.3.3 Taxanos……....48
3.3.3.1 Definición……..….48
3.3.3.2 Indicaciones terapéuticas……....49
3.3.3.3 Contraindicaciones……..….50
3.3.3.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……..….50
3.3.4 Alcaloides de la vinca……..50
3.3.4.1 Definición…….……...50
3.3.4.2 Indicaciones terapéuticas…….……51
3.3.4.3 Contraindicaciones……52
3.3.4.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales…..……..52
3.3.5 Inhibidor antimicrotúbulo……53
3.3.5.1 Definición……53

3.3.5.2 Indicaciones terapéuticas……53
3.3.5.3 Contraindicaciones……54
3.3.5.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……...54
3.3.6 Antibióticos antitumorales……..54
3.3.6.1 Definición…….…….…54
3.3.6.2 Indicaciones terapéuticas……...55
3.3.6.3 Contraindicaciones…….…..…56
3.3.6.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……..…56
3.4 Fármacos inespecíficos del ciclo celular……..……56
3.4.1 Compuestos alquilantes…….57
3.4.1.1 Definición……57
3.4.1.2 Indicaciones terapéuticas……58
3.4.1.3 Contraindicaciones……...60
3.4.1.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……..62
3.4.2 Antraciclinas……64
3.4.2.1 Definición……...64
3.4.2.2 Indicaciones terapéuticas……65
3.4.2.3 Contraindicaciones……...66
3.4.2.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……..67
3.4.3 Antibióticos antineoplásicos……..….67
3.4.3.1 Definición……...67
3.4.3.2 Indicaciones terapéuticas……...68
3.4.3.3 Contraindicaciones……..69

3.4.3.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales…...……...69
3.4.4 Camptotecinas…….69
3.4.4.1 Definición……69
3.4.4.2 Indicaciones terapéuticas……70
3.4.4.3 Contraindicaciones……70
3.4.4.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……71
3.4.5 Análogos del platino……..71
3.4.5.1 Definición……71
3.4.5.2 Indicaciones terapéuticas……71
3.4.5.3 Contraindicaciones……73
3.4.5.4 Repercusiones en la cavidad bucal
y los tejidos periodontales……73

CAPÌTULO 4. ABORDAJE ODONTOLÓGICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS……74

CONCLUSIONES……..78

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..79

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial, en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones y se espera que en 20 años aumente aproximadamente un 70% el número de nuevos casos. El reto al que nos enfrentamos en estos días es combatir esta epidemia, con prevención y el uso de procedimientos y fármacos más eficaces. No obstante, éstos fármacos quimioterapéuticos no son selectivos y afectan a diferentes grupos celulares en el cuerpo, siendo los tejidos de la cavidad bucal un blanco para su mecanismo de acción.

El odontólogo tiene un papel fundamental en el mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes, disminuyendo el dolor y dando las herramientas para poder contrarrestar los efectos de los agentes quimioterapéuticos en la cavidad bucal y en los tejidos periodontales, desarrollando esquemas particulares preventivos y de atención frente a una reacción adversa que se puede presentar durante y después de la quimioterapia.

La evaluación periódica e interdisciplinaria del médico-odontólogo es indispensable, se estima que el 80% de los pacientes que se someten a quimioterapia presentan complicaciones a nivel oral, éstas repercuten de manera significativa en la función del aparato estomatognático, incluyendo comer, beber líquidos y hasta hablar.

Es por esto que en este trabajo abordaremos los diferentes fármacos que se utilizan como agentes quimioterapéuticos, sus indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas que se dan en la cavidad bucal y en los tejidos periodontales, así como el abordaje clínico que el odontólogo puede llevar a cabo.

OBJETIVO

- Identificar las reacciones adversas de los agentes quimioterapéuticos sobre la cavidad bucal y los tejidos periodontales en pacientes oncológicos, las indicaciones y contraindicaciones de cada grupo de fármacos quimioterapéuticos y mostrar el manejo interdisciplinario médico-odontólogo en pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico para erradicar el cáncer.

CAPÍTULO 1. PERIODONTO

El periodonto (*peri*=alrededor, *odontos*=diente) es el conjunto de tejidos que le dan soporte al diente, su función primordial es dar unión con el hueso maxilar y mandibular, así como mantener la integridad de la superficie masticatoria de la cavidad bucal (fig.1).[1]

Estos tejidos se clasifican en:

1. Blandos: encía y ligamento periodontal.
2. Duros: cemento radicular y hueso alveolar.[1]

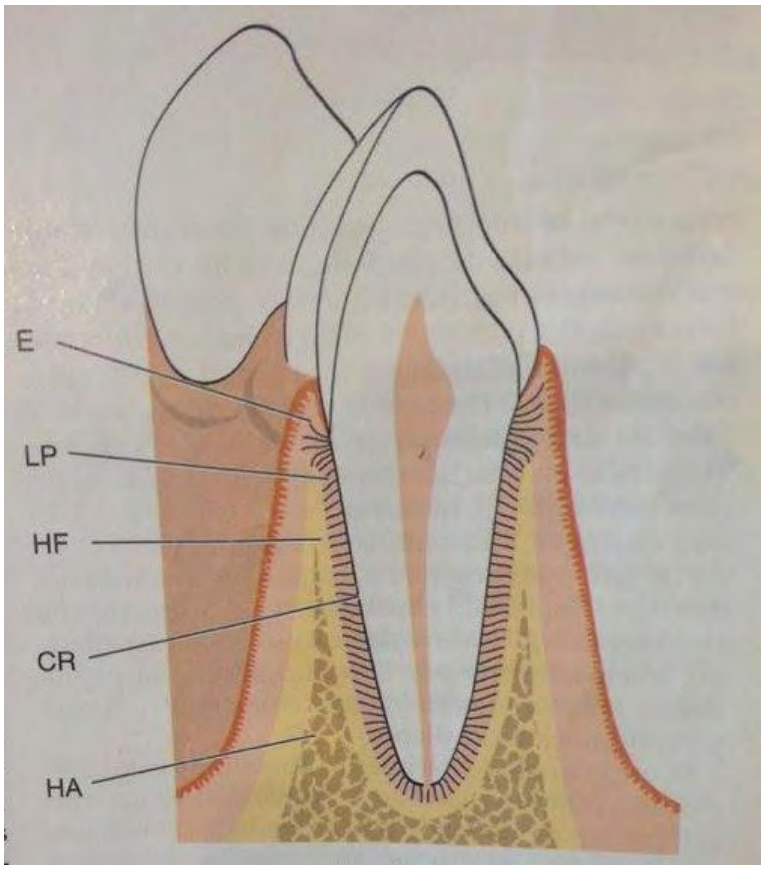

Figura 1. Tejidos Periodontales: encía (E), ligamento periodontal (LP), cemento radicular (CR), hueso alveolar (HA).

El desarrollo de los tejidos periodontales se da en conjunto con la formación de los dientes en la fase embrionaria, por células que migran de la cresta neural hacia el primer arco branquial haciendo una banda de ectomesenquima debajo del epitelio del estomodeo, creando interacciones epitelio-ectomesenquimatosas. Una vez presente la lámina dental, se inicia la formación del diente y los tejidos periodontales en diferentes etapas: estadio de brote, de casquete y de campana con desarrollo radicular.[1]

Durante el estadio de casquete, las células ectomesenquimales se condensan con el epitelio dental formando la papila dental (que origina la dentina y la pulpa) y el folículo dental (que da origen a los tejidos periodontales).[1]

El desarrollo de la raíz y de los tejidos periodontales se da por la proliferación de los epitelios externo e interno en una doble capa de células que se denomina *vaina radicular epitelial de Hertwig*. La dentina se forma en dirección apical, produciendo un armazón de la raíz, las células de la vaina de Hertwig sintetizan y secretan proteínas relacionadas con el esmalte, para después fenestrarse, a través de las cuales ingresan células ectomesenquimáticas del folículo dental, ambas entran en contacto y se diferencian en cementoblastos que forman cementoide, que es la matriz orgánica del cemento (compuesta de sustancia fundamental y fibras colágenas).[1]

Los demás componentes del periodonto se forman gracias a las células ectomesenquimáticas del folículo dental, diferenciándose en fibroblastos periodontales (formadores del ligamento periodontal) y osteoblastos (encargados de crear el hueso alveolar propiamente dicho).[1]

1.1 Tejidos periodontales

Para poder entender los tejidos periodontales en enfermedad es indispensable conocer las características clínicas y microscópicas de estos en estado de salud.

Existen dos tejidos blandos que son la encía y el ligamento periodontal y dos tejidos duros que son el hueso alveolar y el cemento radicular, los cuales serán explicados a continuación:[1,2]

1.1.1 Tejidos blandos

1.1.1.1 Encía

La mucosa bucal es una continuación de la piel y los labios, así como de la mucosa del paladar blando y de la faringe. Está compuesta por una capa epitelial y un tejido conectivo subyacente llamado lámina propia, esta adquiere textura y forma al erupcionar los dientes. Consta de:

1. Mucosa masticatoria: incluye encía y recubrimiento del paladar duro.
2. Mucosa especializada: cubre la cara dorsal de la lengua.
3. Mucosa de revestimiento: que es la parte restante.[1,2]

La encía como parte de la mucosa masticatoria, se encarga de cubrir los procesos alveolares, la raíz y el diente hasta la corona en la unión amelocementaria.[1,2]

Características macroscópicas

Anatómicamente, se pueden distinguir dos áreas:

a) La encía libre o marginal.
b) La encía insertada o adherida (fig. 2).[1]

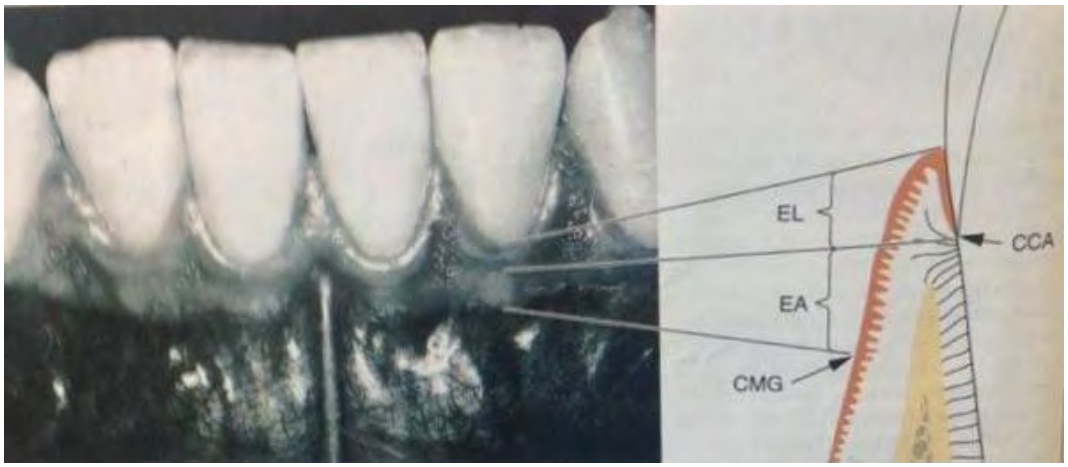

Figura 2. Zonas anatómicas de la encía: Encía libre (EL), Encía adherida (EA), Línea mucogingival (CMG), Unión cemento esmalte (CCA).

La encía libre tiene como características principales un color rosa coral, producido por el suministro vascular, el grosor y el grado de queratinización del epitelio, así como de células que contienen pigmentos lo que la hace variar de acuerdo a la pigmentación cutánea, con una superficie opaca y consistencia firme, abarca el tejido gingival en las áreas de la encía interdental, así como en las caras vestibulares y linguales o palatinas de los dientes, esta se extiende apicalmente del margen gingival, que a menudo es redondeado formando una invaginación entre el diente y la encía, al surco gingival (correspondiente a la unión cemento esmalte).[1,2]Fig.3

Figura 3. Color rosa coral de la encía libre e insertada. Cortesía de la Mtra. Alejandra Cabrera Coria

Después que se completó la erupción dental, el margen gingival se ubica entre 1,5 y 2 mm aproximadamente en sentido coronario a la unión cemento esmalte. Teniendo un ligero aumento en las caras vestibulares de los dientes, en la zona de molares inferiores y premolares superiores.[1]

La encía interdental en la zona anterior tiene forma piramidal por los puntos de contacto, mientras que en la región posterior es más aplanada en sentido vestíbulo-lingual debido a que en esta zona se encuentran áreas de contacto o superficies de contacto.[1]

La encía adherida está delimitada coronalmente por el surco gingival y apicalmente por la línea mucogingival, donde se continúa la mucosa alveolar o de revestimiento. La encía adherida tiene una textura firme de color rosa coral, al igual que la encía libre, y presenta pequeñas depresiones que le dan aspecto de cáscara de naranja, causada por la elevación de la capa papilar del tejido conectivo. Este “punteado” o “puntilleo”, también está relacionado con la presencia de queratinización epitelial y es una especialización adaptativa protectora para el funcionamiento.[1,2] Fig. 4

Figura 4. Puntilleo característico de la encía adherida, señalado con flechas, causada por la elevación de la capa papilar del tejido conectivo.[fuente directa]

Otra de las características de la encía adherida es la unión firme al hueso alveolar subyacente y al cemento por fibras de tejido conectivo, lo que le confiere inmovilidad con respecto a los tejidos subyacentes.[2]

Características microscópicas

Para su estudio, la encía presenta tres zonas:

1. Epitelio bucal: apunta hacia la cavidad bucal.
2. Epitelio del surco: enfrenta al diente sin hacer contacto con el esmalte.
3. Epitelio de unión: que es la unión entre la encía y el diente (fig. 5).[1]

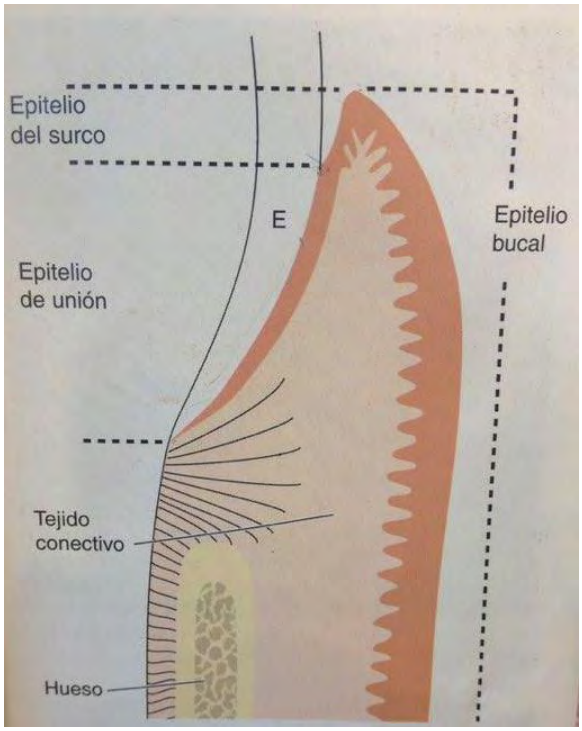

Figura 5. Delimitación del epitelio bucal, epitelio del surco y epitelio de unión. [2]

El epitelio bucal es de tipo plano escamoso estratificado queratinizado o paraqueratinizado, participa activamente en la respuesta a la infección, en la señalización de las reacciones del huésped y en integrar las respuestas inmunes.[1] Está en constante renovación. Este epitelio presenta los siguientes estratos celulares:

A. Capa basal (estrato basal o germinativo).
B. Capa de células espinosas (estrato espinoso).
C. Capa de células granulosas (estrato granuloso).
D. Capa de células queratinizadas (estrato córneo).[1]

El tipo celular predominante en el epitelio bucal son los queratinocitos, siendo el 90% de la población celular.[1]

Otros tipos celulares que podemos encontrar son:

- Melanocitos: células dendríticas que se localizan en el estrato basal y espinoso del epitelio bucal.
- Células de Langerhans: células dendríticas localizadas en estratos suprabasales; ayudan a la respuesta inmune como células presentadoras de antígenos.
- Células de Merkel: se encuentran en capas epiteliales más profundas; contienen las terminaciones nerviosas, lo que les confiere una función sensitiva.
- Células inflamatorias: dentro de las cuales encontramos leucocitos como neutrófilos (polimorfonucleares) y linfocitos.[1]

El epitelio del surco es de tipo plano escamoso estratificado no queratinizado. Se limita por la cresta marginal hasta el límite coronario del epitelio de unión, carece de estratos granuloso y córneo y no contiene células de Merkel, su importancia radica en que actúa como una membrana semipermeable por donde pasan los productos bacterianos dañinos a la encía y filtra el líquido del tejido gingival hacia el surco.[2]

El epitelio de unión está formado por epitelio plano escamoso estratificado no queratinizado, cuyas células están agrupadas en la capa basal, adyacente al tejido conectivo y la capa suprabasal que está en contacto con el diente. Su longitud aproximada es de 0.25 a 1.35 mm.[1.2]

Este se forma por la confluencia del epitelio reducido del esmalte y el epitelio bucal durante el proceso de erupción dentaria. El epitelio de unión tiene una lámina basal interna que es su medio de inserción con la superficie dental, así como una lámina basal externa que se inserta con el tejido conectivo gingival.[1]

La lámina basal interna a su vez se divide en dos: una lámina densa (contigua al esmalte) y una lámina lúcida (donde se unen hemidesmosomas, cuyo propósito es una firme inserción de las células a la lámina basal interna). La inserción del epitelio de unión al diente se ve reforzada por la presencia de las fibras gingivales que le dan firmeza a la encía marginal con la superficie dentaria dando origen a la unidad dentogingival. Éstas fibras gingivales están formadas por colágeno tipo I, siendo sus principales funciones:[1,2]

- Asegurar la encía marginal o libre contra el diente.
- Unir la encía marginal con el cemento radicular y la encía insertada.
- Dar la suficiente rigidez contra las fuerzas de masticación sin separarse del diente.[1]

Las fibras gingivales se dividen en principales y secundarias. En el grupo de las principales se distinguen tres grupos:

- Gingivodentales: están en las superficies vestibulares, linguales e interproximales, insertadas en el cemento por debajo del surco gingival proyectándose en forma de abanico a la cresta y la superficie externa de la encía marginal.
- Circulares: Cruzan el tejido conectivo de la encía marginal e interdental, rodeando como un anillo al diente.
- Transeptales: se encuentran en interproximal y se extienden entre el cemento de los dientes más próximos (fig.6).[1,2]

Las fibras gingivales secundarias se dividen en cinco grupos:

- Fibras semicirculares: se insertan en la superficie proximal de los dientes en la unión amelocementaria, rodean la encía marginal y se insertan en otra superficie marginal.

- Fibras transgingivales: se insertan en la superficie proximal de un diente, atraviesan el espacio interdental en forma diagonal, rodean la superficie vestibular o lingual del diente adyacente, vuelven a atravesar el espacio interdental y se insertan en la superficie proximal del siguiente diente.
- Fibras interpapilares: se observan en la encía interdental, se extienden en una dirección vestibulolingual.
- Fibras intercirculares:se adhieren en la cara proximal del diente atravesando la cara vestibular o lingual del diente contiguo y se insertan en la cara proximal del siguiente diente.
- Fibras intergingivales: Estas fibras corren paralelas a la dentición en las superficies vestibulares y linguales.[1,2]

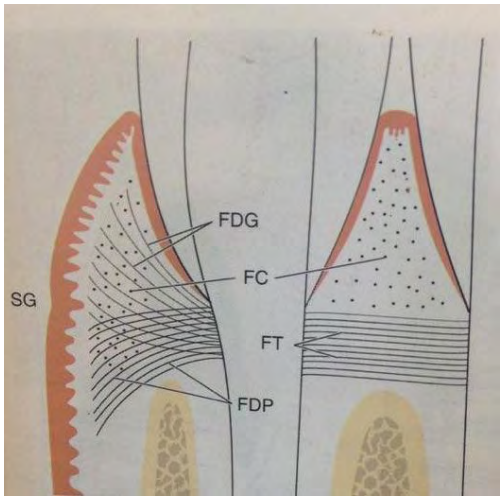

Figura 6. Fibras gingivales principales: Fibras transeptales (FT), Fibras gingivodentales (FGD), Fibras circulares (FC).

El elemento celular más importante de este tejido conectivo gingival es el fibroblasto, que tiene un origen mesenquimatoso y cuya función es el mantenimiento y la reparación de este tejido al sintetizar colágeno y fibras elásticas. Aunque también podemos encontrar mastocitos, macrófagos y células inflamatorias (granulocitos, neutrófilos, linfocitos y plasmocitos).[1,2]

1.1.1.2 Ligamento Periodontal

Es un tejido blando altamente vascularizado y celular formado por fibras de colágena tipo I, que rodean la raíz del diente y tienen contacto con la pared interna del hueso alveolar. Es una continuación del tejido conectivo de la encía que se comunica con los espacios medulares en los conductos vasculares del hueso. Su espesor varía, pero el ancho promedio es de casi 0.2 mm, oscilando entre 0.2 y 0.4 mm.[1,2]

Se sitúa entre el cemento radicular del diente y la lámina dura del hueso alveolar, el espacio del ligamento tiene forma de reloj de arena, más angosto en el centro radicular.[1]

Sus funciones son de diferente naturaleza, pero pueden ser englobadas en los siguientes grupos:

A) Funciones físicas:

- Provee protección a los vasos y nervios de posibles lesiones causadas por acciones mecánicas.
- Transmite las fuerzas de oclusión hacia el hueso.
- Une al hueso alveolar.
- Proporciona integridad a los tejidos gingivales.
- Resistencia ante las fuerzas oclusivas.
- Confiere cierta movilidad al diente.[1]

B) Función de formación y remodelación:

Participan en la formación y resorción del cemento y del hueso, resultado de los movimientos fisiológicos del diente, en la modificación por fuerzas oclusivas y activamente en la reparación de las lesiones. Las células responden a fuerzas mecánicas por medio de fuerzas de señalización mecanosensoriales.

Éstas están en remodelación constante, los fibroblastos forman las fibras de colágeno y las células mesenquimatosas residuales se convierten en osteoblastos y cementoblastos. La formación celular afecta directamente la formación de colágena cemento y hueso. La velocidad en la síntesis de colágeno en el ligamento periodontal es el doble que en la encía y cuatro veces mayor que en la piel. [1]

C) Función nutricional y sensorial:

Proporciona nutrientes al cemento, hueso y a la encía por medio de la abundante vascularización que le confieren una amortiguación hidrodinámica a las fuerzas, además aporta un drenaje linfático.[1]

El diente se encuentra unido al hueso fasciculado y al cemento por medio de las fibras colágenas que pueden ser clasificadas en principales, que tienen una dirección definida y las secundarias, que están dispuestas desordenadamente. Las fibras principales de acuerdo a la dirección en que están dispuestas se pueden clasificar de la siguiente manera:[2]

- Fibras crestoalveolares: se extienden oblicuamente desde el cemento justo debajo del epitelio de unión hasta la cresta alvelolar, éstas evitan la extrusión del diente y resisten los movimientos laterales.
- Fibras horizontales: se extienden en forma recta al eje longitudinal del diente.
- Fibras oblicuas: es el grupo más grande, se extiende desde el cemento en dirección frontal oblicua al hueso. Soportan la tensión masticatoria vertical transformándola en tensión al hueso alveolar.
- Fibras apicales: se encuentran de manera irregular del cemento al hueso en el fondo del alveolo. Solo están en dientes con formación radicular completa.

- Fibras interradiculares: se extienden del cemento al diente en la zona de la furcación en dientes multirradiculares.[2] Fig. 7

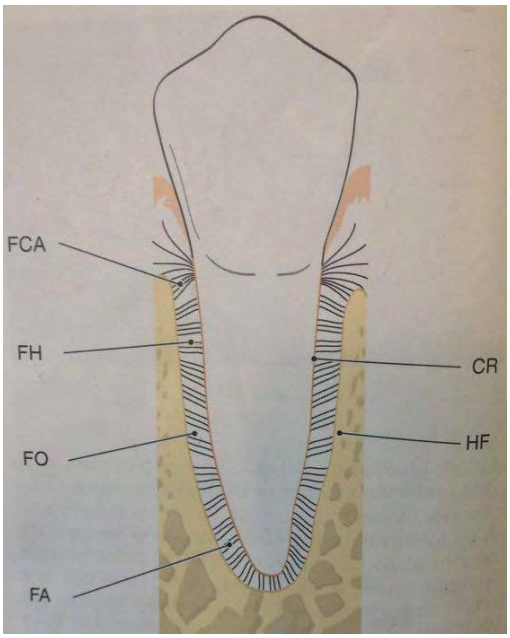

Figura 7. Esquema de la localización de las fibras del ligamento periodontal: Lámina dura (HF), Cemento radicular (CR), Fibras crestoalveolares (FCA), Fibras horizontales (FH), Fibras oblicuas (FO), Fibras apicales (FA).[1]

Las porciones de las fibras del ligamento periodontal que se insertan en el cemento y en el hueso (porciones terminales) se llaman fibras de Sharpey, calcificándose ya insertadas en la pared del alveolo o en el diente por la acción de la osteopontina y la sialoproteína ósea que regulan la mineralización.[1,2]

Las fibras principales se desarrollan con la erupción del diente, alterándose constantemente en este proceso.[1]

Elementos celulares

Existen tres grupos de tipos celulares en el ligamento periodontal:

- Células de tejido conectivo: dentro de las cuales están los fibroblastos, cementoblastos, osteoblastos, osteoclastos y odontoclastos.
- Restos epiteliales: los restos epiteliales de Malassez originados de la vaina radicular de Hertwig, se encuentran formando un entramado en el ligamento periodontal, como grupos aislados de células. Se encuentran en mayor cantidad en el área apical y cervical. En general se encuentran distribuidas cerca del cemento radicular en todo el ligamento.
- Células de defensa: son principalmente neutrófilos, linfocitos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos.[2]

El ligamento periodontal, también contiene sustancia fundamental que se encarga de llenar los espacios entre las células y las fibras. Sus dos componentes principales son:

- Glucosaminoglicanos: como ácido hialurónico y proteoglicanos que ayudan a la adhesión celular, interacción célula a célula y la unión célula matriz.
- Glucoproteínas: como la fibronectina y la laminina.[2]

1.1.2 Tejidos duros

1.1.2.1 Cemento

El cemento es un tejido mesenquimatoso especializado calcificado avascular que recubre las superficies radiculares. Este carece de inervación y de vasos linfáticos. No tiene ningún proceso de remodelación o resorción fisiológica. Contiene fibras de colágena incluidas en una matriz

orgánica. Está compuesto principalmente por hidroxiapatita en un 65% en peso además de fibrillas de colágeno. Sus principales funciones son contribuir en el proceso de reparación cuando la raíz ha sido dañada además de ser medio de inserción de las fibras del ligamento periodontal.[1,2]

Las dos fuentes de fibras de colágeno en el cemento son:

A) Fibras de Sharpey (extrínsecas).
B) Fibras que pertenecen a la matriz del cemento (intrínsecas).[2]

Los dos principales tipos de cemento son el acelular o primario y el celular o secundario. El cemento acelular es el que primero se forma, cubre de un tercio a la mitad de la raíz, no contiene ningún tipo celular. Está antes de que el diente entre en función oclusiva. Está compuesto principalmente por las fibras de Sharpey, que están calcificadas por completo y tienen cristales minerales que se orientan paralelos a la fibra.[2]

El cemento celular se forma después de entrar en el plano oclusivo, es irregular, contiene cementocitos en lagunas y es menos calcificado.[2]

De acuerdo con esto podemos encontrar los siguientes tipos de cemento:

- Cemento acelular afibrilar: no contiene células ni fibras colágenas, es producida por cementoblastos en la porción coronaria de las raíces.
- Cemento acelular de fibras extrínsecas: está compuesto por haces de fibras de Sharpey. Es producto de cementoblastos y fibroblastos, se encuentra mayormente en el tercio cervical y se extendiende apicalmente.

- Cemento celular mixto estratificado: compuesto de fibras extrínsecas (de Sharpey), intrínsecas y células. Producto de fibroblastos y cementoblastos sobre todo en tercio apical y área de furcación.

- Cemento celular de fibras intrínsecas: contiene células, está formado por cementoblastos, llenando las lagunas de resorción.

- Cemento intermedio: cerca de la unión cemento-dentina, contiene restos celulares de la vaina de Hertwig, insertado en una sustancia fundamental calcificada.[2]

Los diferentes tipos de cementos se producen por los cementoblastos del ligamento periodontal. Las proteínas se encargan de extraer el cemento maduro, esto promueve la migración celular y la unión estimulando a los fibroblastos y a las células del ligamento periodontal.[2]

Existen tres maneras en que el cemento y el esmalte se relacionan y estas pueden ser: el cemento esta superpuesto en el esmalte (60-65% de los casos), unión borde a borde (30% de los casos), el cemento no entra en contacto con el esmalte (5-10% de los casos, causando sensibilidad en caso de recesión gingival por exposición de la dentina).[2]

1.1.2.2 Hueso alveolar

El proceso alveolar es la porción maxilar o mandibular que forma y sostiene los alveolos dentarios, remodelándose con la erupción dental, debido a esto el tamaño, forma, ubicación y función de los dientes determina la morfología ósea (fig. 8).[2]

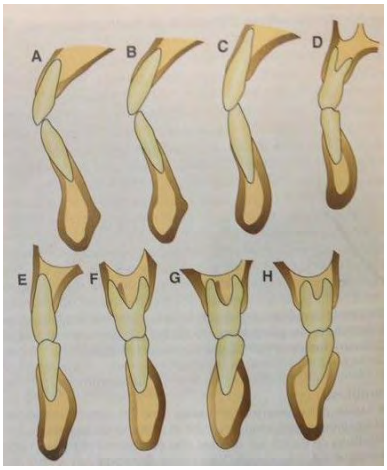

Figura 8. Proporciones relativas de hueso esponjoso y compacto en maxila y mandíbula. Incisivos centrales, A; laterales, B; caninos, C; primeros premolares, D; segundos premolares, E; primeros molares, F; segundos molares, G; terceros molares, H.

Anatómicamente podemos encontrar que el proceso alveolar, tiene una tabla externa de hueso cortical con laminillas óseas compactas; una pared interna en el alveolo que es el hueso alveolar; trabéculas esponjosas entre dos capas compactas que tienen la función de soporte y el tabique interdental que es hueso esponjoso con un borde compacto (fig. 9).[2]

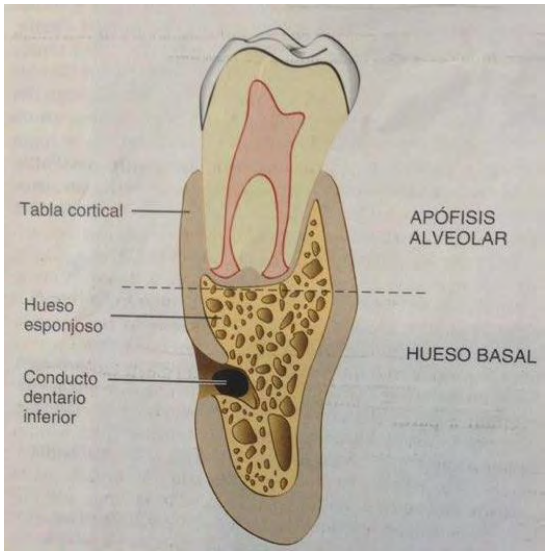

Figura 9. Corte transversal de la mandíbula donde se muestran la conformación del proceso alveolar.

El tipo celular predominante del hueso alveolar es el osteablasto, estos producen la matriz orgánica del hueso. El hueso alveolar tiene su formación durante el crecimiento fetal por una osificación membranosa. Consta de una matriz calcificada que tiene osteocitos encerrados en lagunas. Estos osteocitos llevan sus prolongaciones hacia canalículos, formando un sistema de anastomosis donde se nutren y oxigenan a través de la sangre.[2]

El crecimiento óseo se da por aposición de una matriz orgánica formada por los osteoblastos. El suministro vascular se da por los sistemas de Havers. El hueso está integrado por materia inorgánica en dos tercios y materia orgánica en un tercio.[2]

La porción inorgánica está compuesta por calcio y fosfato en mayores cantidades, además de hidroxilo, carbonatos, citratos y otros iones como magnesio, sodio y flúor. Las sales minerales están en forma de cristales de hidroxiapatita.[2]

La matriz orgánica, compuesta por colágena tipo I, también contiene pequeñas cantidades de proteínas no colagenasas como osteocalcina, osteonectina, proteína morfogenética, fosfoproteínas y proteoglicanos. La osteopontina y sialoproteína ósea que son proteínas de adherencia celular, tienen un papel fundamental en la adherencia de osteoclastos y osteoblastos.[2]

Los principales cambios óseos en forma, resistencia ante la fuerza, la homeostasis del calcio y el fósforo y la reparación de heridas es por medio de la remodelación, tomando como base la resorción y formación ósea. Los osteoblastos y los osteoclastos, que forman y absorben los tejidos conectivos mineralizados del hueso, tiene que actuar coordinadamente para llevar a cabo el proceso de remodelación. A esta interdependencia se le conoce como acoplamiento.[2]

CAPÍTULO 2. CÁNCER

El cáncer, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), forma parte del grupo de las enfermedades no transmisibles, tan solo en 2012 se presentaron 14 millones de casos nuevos de los cuales 8.2 millones terminaron en decesos y se espera que para el año 2030 halla una incidencia de 27 millones de casos y 17 millones de muertes. [3,4]

2.1 Definición

Neoplasia (del griego *neo*, "nuevo" y *plasma* "cosa formada"), se refiere a una alteración del crecimiento celular desencadenada por una serie de mutaciones adquiridas que afectan a una célula y a su progenie clónica. Estas neoplasias pueden ser malignas o benignas, esto depende de la invasión, diseminación o localización en una zona específica.[5,6]

El término cáncer proviene de una palabra latina que significa cangrejo, porque tienden a adherirse de forma obstinada a la zona donde se asientan. Este término se le da al conjunto de neoplasias o tumores malignos que pueden invadir y destruir estructuras contiguas, así como propagarse hacia otros sitios (metástasis).[5,6]

El término cáncer, neoplasia maligna y tumor maligno se usan como sinónimos.[3,5,6]

2.2 Características generales

Las neoplasias malignas y benignas se diferencian por un conjunto de rasgos anatómicos y fisiológicos que los caracterizan. Éstos factores son su grado de diferenciación, velocidad de crecimiento, si es una invasión local o si causan metástasis. [5]

Diferenciación y anaplasia

A la magnitud en que las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan en su función y forma a las células del parénquima sano se le conoce como diferenciación. Cuando se presenta una falta de similitud en forma y función se le conoce como anaplasia.[5]

Habitualmente las neoplasias benignas están bien diferenciadas; al ser observada una célula en el microscopio presenta las características normales, solo cuando estas células forman una masa concreta se puede observar el carácter neoplásico de la lesión.[5]

En contraparte, las neoplasias malignas están compuestas por células poco diferenciadas que muestran alteraciones morfológicas; la anaplasia se considera como un rasgo distintivo de su carácter maligno. Algunas de las alteraciones morfológicas que se pueden encontrar son:

- Pleomorfismo: las células cancerosas tienen una variación en su tamaño y forma.
- Morfología nuclear anómala: con núcleos desproporcionadamente grandes teniendo una relación 1:1 entre núcleo y citoplasma, siendo 1:4 o 1:6 el índice normal.
- Mitosis: en algunas neoplasias malignas bien diferenciadas se observan mitosis como reflejo de una actividad proliferativa. Aunque la mitosis no es un signo de malignidad, muestra el crecimiento celular acelerado. Las figuras mitóticas atípicas y grotescas denotan mejor la malignidad de la neoplasia.

- Perdida de la polaridad: las grandes masas de células cancerosas crecen de forma anárquica y desorganizada.
- Otros cambios: se pueden observar zonas centrales de necrosis isquémica debido a la falta de aporte sanguíneo, siendo más común en neoplasias malignas de crecimiento rápido.[5,6]

Invasión local

El cáncer se presenta de una manera invasiva, infiltrativa y presenta una destrucción del tejido circundante y suelen delimitarse mal del tejido adyacente. Las neoplasias benignas tienen su crecimiento de forma de una masa expansiva y cohesionada manteniendo su lugar de origen sin poder infiltrar, invadir o causar metástasis. Son de crecimiento lento, por lo que es sencillo que formen una cápsula, exceptuando los hemangiomas que solo se mantienen en su lugar de origen.[5,6]

Metástasis

La metástasis es la propagación del cáncer a lugares físicamente alejados de la neoplasia primaria, siendo un signo inequívoco de su malignidad, esto es debido a su carácter invasivo. Éste puede llegar a vasos sanguíneos y linfáticos, así como cavidades corporales. Esta característica reduce las posibilidades de curación. En el caso de los cánceres de sangre (leucemias y linfomas) que derivan de células hematopoyéticas se consideran siempre malignos pues penetran en el torrente sanguíneo y recorren grandes distancias. En el caso de las neoplasias benignas por definición no es posible que causen metástasis.[5,6]

La metástasis se realiza por cualquiera de estas vías:

- Siembra directa de cavidades o superficies corporales: La neoplasia maligna entra en un campo abierto y disemina células malignas dentro de dichos espacios.
- Diseminación linfática: Es la vía de diseminación inicial más habitual de los carcinomas.
- Diseminación hematógena: Es característica de los sarcomas, las venas a comparación de las arterias son fácilmente penetradas.[5,6]

2.3 Clasificación del cáncer

La nosología de las neoplasias refleja en cierto modo conceptos históricos, localización, origen, modificadores descriptivos y predictores de comportamiento biológico.[5]

La célula de origen o tejido de origen, es el principal descriptor de cualquier neoplasia maligna o benigna. La clasificación de los tumores benignos es la base para nombrar a sus variantes malignas. En el caso de las neoplasias benignas se usa el sufijo “-oma” precedido por la referencia de célula o tejido de origen.[5,7]

Algunos ejemplos de la formación de los nombres de neoplasias benignas son: un tumor que tiene como célula de origen a los condrocitos se llama condroma, si recuerda al precursor del condrocito se llama condroblastoma, si se encuentra totalmente dentro del hueso se designa encondroma.[5]

Una neoplasia benigna de epitelio escamoso se denomina epitelioma y cuando tiene crecimiento exofítico puede llamarse papiloma, al igual que los de origen glandular son denominados adenomas. Los que se originan de células germinales y contienen derivados de diferentes capas se denominan teratomas.[5]

En general, las neoplasias malignas y benignas comparten nombres, excepto en el caso de los cánceres epiteliales, los cuales se denominan “carcinomas”, y las neoplasias malignas de origen mesenquimatoso que se denominan “sarcomas”.[5,7]

Algunos ejemplos son: adenocarcinoma del estómago o adenocarcinoma gástrico, un carcinoma de células escamosas que es un tumor invasor de piel y otros tejidos recubiertos de epitelio escamoso, condrosarcoma, fibrosarcoma.[5]

Los tumores del sistema hematopoyético son un caso especial, su interrelación con la sangre se indica por el sufijo “-emia”, por lo tanto, la leucemia alude a una proliferación maligna de leucocitos. En el caso de los tumores linfoproliferativos se denominan linfomas, considerándose muy malignos.[5]

2.4 Terapéutica del cáncer

El cáncer, como ya se ha descrito, es un término usado para describir un grupo de enfermedades que envuelven un descontrolado crecimiento de células.[4]

Las células cancerígenas surgen como consecuencia de daños que se llevan a cabo en el ADN, estos daños pueden ser heredados, sin embargo, en muchas ocasiones el ADN se altera como respuesta de estímulos ambientales, como el fumar. Las principales terapias anticancerígenas son la radioterapia y la quimioterapia. Estas interfieren de manera directa con manifestaciones bucales crónicas y agudas que causan incomodidad, focos infecciosos y otras reacciones adversas.[7]

En la mayoría de los casos, su severidad e incidencia de estas complicaciones bucales se asocian a factores preexistentes tales como la presencia de caries, enfermedad periodontal y pobre higiene.[7]

La terapia anticancerígena se divide principalmente en:

1. Radioterapia.
2. Quimioterapia.[7]

2.4.1 Radioterapia

El objetivo principal de la radioterapia es eliminar la neoplasia maligna por medio de radiación ionizante, provocando efectos químicos como la hidrólisis del agua intracelular y la rotura de cadenas de ADN. La respuesta de los tejidos irradiados depende de diversos factores entre los cuales está la sensibilidad del tumor a la radiación, localización y oxigenación, así como el tiempo que la radioterapia se administre.[8,9]

Para que este efecto sea el deseado sobre los tejidos neoplásicos y que los tejidos normales tengan tolerancia, la dosis total de radiación se fracciona en dosis diarias iguales. El gray (Gy) corresponde a la unidad de dosis absorbida de radiación ionizante por un determinado material o tejido.[8,9]

Se utilizan usualmente dos métodos terapéuticos:

- Teleterapia: también llamada irradiación externa, emplea varios tipos de radiación como son el alto voltaje (rayos X), ortovoltaje (rayos X), supervoltaje (cobalto 60), megavoltaje (acelerador lineal, betatrón) y el haz de electrón (fuente eléctrica).

- Braquiterapia: es un método que utiliza radiaciones ionizantes, situando el material radioactivo en la proximidad o en el interior del tumor. Las fuentes radioactivas más importantes son el iridio 192, el cesio 137 y el oro 198.[9]

Su principal inconveniente es que su acción recae en células enfermas y en células sanas. Esto trae como consecuencia reacciones por toxicidad celular directa y alteraciones en los tejidos, siendo proporcionales directamente con la dosis total, el campo de irradiación, el tipo de fuente empleada, el fraccionamiento de la dosis, la radiosensibilidad celular, la localización y la oxigenación. Las reacciones adversas son clasificadas según el momento de aparición en inmediatos o tardíos y según su intensidad en reversibles o irreversibles.[9]

2.4.2 Quimioterapia

La quimioterapia actúa destruyendo o inhibiendo a las células de rápido crecimiento o proliferación, sin discriminar las células neoplásicas de las células normales, por ejemplo, las células de la mucosa oral.[9]

El primer quimioterapéutico antineoplásico proviene del gas mostaza usado en la primera y segunda guerra mundial como arma química. Después de la exposición del agente en los soldados se notó que desarrollaron hipoplasia medular linfoide, por lo que se decidió experimentar en el tratamiento de linfomas malignos.[9]

La quimioterapia puede ser administrada con uno o más quimioterapéuticos, la tendencia actual nos lleva por el camino de la poliquimioterapia, el objetivo principal de esta es afectar a las poblaciones celulares neoplásicas en diferentes fases del ciclo celular, sinergizando la

acción de los fármacos antineoplásicos, disminuyendo la resistencia a estos y favoreciendo una mayor respuesta por dosis que se administra.[9]

La quimioterapia, de acuerdo a sus finalidades, se clasifica en:

- Curativa: su función es conseguir el control del tumor.
- Coadyuvante: después de un procedimiento quirúrgico que elimina una neoplasia, para esterilizar células residuales locales o que se encuentran en circulación, con lo que se reduce el índice de metástasis.
- Previa: está indicada para reducir el tamaño de la neoplasia (como complemento de la radioterapia y cirugía).
- Paliativa: su función es mejorar la calidad de supervivencia del paciente.[9,10]

CAPÍTULO 3. QUIMIOTERAPIA

3.1 Definición

La quimioterapia es el conjunto de fármacos antineoplásicos que se usan para eliminar las células cancerosas y reducir los tumores. Estos fármacos pueden administrarse por vía oral, parenteral intravenosa o intramuscular.[7]

Estos fármacos antineoplásicos actúan sobre diversas fases del ciclo celular, sobre una o varias fases de la división celular o en células en reposo, controlando el crecimiento o replicación y/o provocando destrucción de las células cancerosas.[7,9,10,11]

Debido a su falta de selectividad, actúan sobre células normales que tienen una elevada tasa de replicación, causando reacciones adversas que varían en función de la dosis, ciclos y vías de administración.[10]

3.2 Generalidades de los quimioterapéuticos

Para poder entender apropiadamente el mecanismo de acción de los quimioterapéuticos y usarlos adecuadamente es necesario conocer la cinética del ciclo celular.[10]

Existen diferencias en la duración del ciclo celular de acuerdo con cada tipo de células, pero todas ellas muestran un patrón similar en su proceso de división. Las fases son las siguientes: Fig. 10

- Fase G_1: Es una fase que precede a la síntesis de ADN, en esta fase se sintetizan todos los componentes celulares necesarios para

que se lleve a cabo la síntesis de ADN. La célula duplica su tamaño y aumenta el número de organelos y enzimas.

- Fase G_0: Se considera una subfase de G_1, en la cual las células se encuentran en reposo, aún sin prepararse para la división celular.
- Fase S: En esta fase se sintetiza el ADN.
- Fase G_2: Se considera el intervalo premitótico. En esta fase se sintetizan los componentes celulares para la mitosis, hay una condensación de los cromosomas.
- Fase M: Es la fase mitótica, esta se divide en profase, metafase, anafase y telofase; en esta etapa la célula que contiene un complemento de doble ADN se divide, dando origen a dos células hijas que se encuentran en fase G_1. Cada una de estas puede iniciar nuevamente el ciclo celular o estar en una etapa proliferativa (G_0).[10,11]

Figura 10. Representación esquemática del ciclo celular por las que todas las células (normales y neoplásicas) deben pasar antes de la división celular y durante la misma.[12]

Los fármacos antineoplásicos que presentan sus efectos en partes específicas del ciclo celular se denominan fármacos específicos del ciclo celular, son citotóxicos y actúan mayormente durante la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN), otros, como los alcaloides de la vinca y los taxanos, bloquean la formación de un huso mitótico funcional en la fase M. Los fármacos que son citotóxicos en cualquier parte del ciclo se denominan fármacos inespecíficos del ciclo celular.[10,11]

En consecuencia, las neoplasias malignas en la actualidad que son más susceptibles a las medidas quimioterapéuticas son las que tienen un alto índice de células en división, al igual que los tejidos que tienen una rápida proliferación (médula ósea, folículos pilosos y epitelios), lo que puede hacer estrecho su margen terapéutico.[10, 11]

Con raras excepciones, el uso de un solo fármaco en dosis clínicamente tolerables no ha podido curar el cáncer. Entre la década de 1960 y 1970, se realizaron esquemas de combinación de fármacos antineoplásicos basados en sus acciones bioquímicas conocidas. La época de la quimioterapia combinada eficaz comenzó cuando se tuvieron diversos fármacos activos de diferentes clases para usar combinados en el tratamiento de las leucemias agudas y los linfomas. Después de comprobar su efectividad en las neoplasias malignas hematológicas, se extendió su uso en tumores sólidos.[10, 11]

El empleo de la poliquimioterapia es importante por tres razones:

- Proporciona una citólisis máxima en el intervalo de efectos tóxicos tolerados por el hospedero para cada fármaco siempre y cuando no se modifiquen las dosis.

- Proporciona una gama más amplia de interacciones entre fármacos antineoplásicos y células tumorales con diferentes alteraciones genéticas en una población de tumores heterogéneos.
- Lentifica la aparición de resistencia celular a los fármacos.[10,11]

Existen determinados principios que rigen la selección de los quimioterapéuticos en combinaciones más eficaces. Entre los principios encontramos:

- Eficacia: para su uso combinado, los fármacos seleccionados deben tener alguna eficacia contra el mismo tumor. Se deben seleccionar los que producen remisión completa.
- Reacciones adversas: cuando existen varios fármacos de una determinada clase con la misma eficacia, se realiza la selección de acuerdo a los efectos tóxicos.
- Esquemas óptimos: los fármacos antineoplásicos, combinados se deben usar en dosis y esquemas óptimos a intervalos constantes. El intervalo sin tratamiento entre los ciclos debe ser el tiempo más breve que sea necesario para la recuperación del tejido sano más sensible, dado que los intervalos prolongados entre los ciclos afectan negativamente la intensidad de la dosis.
- Mecanismos de interacción: el entendimiento de los procesos bioquímicos, moleculares y farmacocinéticos de la interacción de los quimioterapéuticos combinados, permite el máximo efecto.
- Cambios arbitrarios en la dosis: evitar una reducción arbitraria de un fármaco eficaz para añadir otros fármacos menos eficaces puede reducir la dosis del fármaco de primera elección, destruyendo la capacidad de la combinación para curar la enfermedad.[10,11]

Actualmente existen tres métodos principales para la administración de quimioterapia en dosis intensas:

- Aumento gradual de la dosis: mediante el cual se incrementan de forma paulatina las dosis de los compuestos antineoplásicos.
- Reducción del intervalo: consiste en administrar fármacos antineoplásicos reduciendo el intervalo de los ciclos del tratamiento.
- Programación secuencial: una programación en secuencia de fármacos individuales o esquemas combinados.[10,11]

3.3 Fármacos específicos del ciclo celular

Como se había mencionado, los fármacos específicos del ciclo celular (CCS; *cell cycle-specific*) ejercen su acción cruzando el ciclo celular, entre ellos podemos encontrar los grupos: antimetabolitos, epipodofilotoxina, taxanos, alcaloides de la vinca, inhibidor antimicrotúbulo y antibióticos antitumorales.[10,11]

3.3.1 Antimetabolitos

3.3.1.1 Definición

Éstos fármacos actúan en la fase S del ciclo celular, no se han descubierto las propiedades bioquímicas singulares para todas las células neoplásicas, pero existe una diferencia cuantitativa en el metabolismo de células normales y cancerosas que hace que sean más sensibles a los antimetabolitos.[10,11]

Son moléculas análogas a las esenciales para la síntesis de ADN y con ello para la replicación. Éstos compuestos pueden inhibir directa o indirectamente la síntesis de purinas o pirimidas.[10,11]

Algunos de los medicamentos que encontramos en este grupo son: capecitabina, 5-fluorouracilo, metrotexato, pemetrexed, citarabina, gemcitabina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina.[10,11]

3.3.1.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de cada medicamento y sus presentaciones comerciales (tabla 1 y fig.11) son las siguientes:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Capecitabina	Inhibe a la TS.	Leucemia de células vellosas, CLL, linfomas no Hodgkin, cáncer de mama, colon, esófago, estómago, páncreas, cabeza y cuello; lesión premaligna de la piel (tópico).
5-fluorouracilo	Inhibe a la TS.	Cáncer colorrectal, anal, páncreas, de mama, gastroesofágico, de cabeza y cuello y hepatocelular.
Metotrexato	Inhibe a la DHFR; inhibe a la TS, inhibe la síntesis de nucleótido de purina.	Cáncer de mama, cabeza y cuello, sarcoma osteógeno, pulmón, coriocarcinoma, cáncer de vejiga, linfomas no hodgkianos, linfoma primario del sistema nervioso central, leucemia linfocítica aguda.

Continuación

Pemetrexed	Inhibe a la TS, a la DHFR y la síntesis de nucleótido de purina.	Mesioteloma y cáncer de pulmón.
Citarabina	Inhibe la elongación de la cadena de ADN, la síntesis y reparación de ADN; inhibe la reductasa de ribonucleótido con la formación reducida de dNTP; incorporación de trifosfato de citarabina en el ADN.	Leucemias mielógenas y linfocítica agudas; linfoma no Hodgkin.
Gemcitabina	Inhibe la síntesis y la reparación de ADN; inhibe la reductasa de ribonucleótido con una menor formación de dNTP; incorporación del trifosfato de gemcitabina en el ADN que produce una inhibición de la síntesis y función del ADN.	Cáncer de páncreas, ovario, pulmón, vesical, de mama, linfomas no hodgkianos y sarcoma de tejidos blandos.
Fludarabina	Inhibe la síntesis y la reparación del ADN; inhibe a la reductasa de ribonucleótido; incorporación del trifosfato de fludarabina en el ADN; inducción de la apoptosis.	Leucemia linfocítica crónica y linfomas no hodgkinianos.
Cladribina	Inhibe la síntesis y la reparación de ADN; inhibe a la reductasa de ribonucleótido; incorporación del trifosfato de cladribina en el ADN; inducción de la apoptosis.	Leucemia linfocítica crónica, leucemia de células vellosas, linfomas no hodgkianos.
6-mercaptopurina	Inhibe la síntesis de nucleótido de purina; incorporación del trifosfato en el ARN y ADN.	Leucemias linfocíticas y mielógenas agudas.
6-tioguanina	Inhibe la síntesis de nucleótido de purina; incorporación del trifosfato en el ARN y ADN.	Leucemias linfoblástica y mielógena agudas.

Tabla 1. Principales antimetabolitos, su mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas: Sintasa de timidina (TS), Reductasa de dihidrofolato (DHFR), trifosfato de desoxirribonucleótido (dNTP), Leucemia linfocítica crónica (CLL).[10,11]

Figura 11. Presentaciones de los diversos antimetabolitos en el mercado.[13,14,15,16]

3.3.1.3 Contraindicaciones

Estos fármacos son excretados principalmente en la orina y es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal. Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa y en pacientes con función renal reducida con depuración de creatinina menor a 30 ml/min. También en el embarazo y lactancia. El 5-flourouacilo está contraindicado además en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. El metrotexato no debe administrarse en pacientes que padecen alcoholismo, síndromes de inmunodeficiencia, discrasias sanguíneas preexistentes.[10,11,17]

3.3.1.4 Repercusión en la cavidad bucal y en los tejidos periodontales

- Capecitabina: este fármaco puede provocar estomatitis, boca seca, disgeusia, candidiasis oral debido a la leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia que provoca. Las infecciones periodontales preexistentes se agudizan, dolor en mandíbula (transtornos músculo esqueléticos). [10,11,17]

- Cladribina y fludarabina: las principales repercusiones son estomatitis, hemorragias gingivales y mucositis.[10,11,17]

- 5-Fluorouracilo: este fármaco produce estomatitis, debido a la deficiencia de timina, lo que interfiere en la síntesis del ácido nucleico y se refleja en una rápida división celular por un desequilibrio en el crecimiento y muerte celular, causando ulceración y descamación epitelial. La hemorragia gingival es otra de las manifestaciones constantes en estos pacientes, generada por trombocitopenia inducida por el fármaco y por coagulación intravascular diseminada,

sobre todo en pacientes con niveles plaquetarios de 20,000 a 50,000 por mm^3. Estos medicamentos alteran la síntesis y maduración de las células sanguíneas provocando leucopenia, trombocitopenia y anemia, privando al sistema inmune de protección. La mielosupresión puede precipitar el sangrado espontáneo del periodonto y agudizar la enfermedad periodontal crónica, así como los problemas pulpares. La xerostomía se presenta como efecto secundario o agregado a la mucositis, ya que hay una disminución del flujo, además, existe atrofia hacinar, necrosis celular, degeneración y fibrosis de la glándula salival, lo que provoca disminución del flujo salival y de su pH, así como de la capacidad buffer. Todo esto acelera el deterioro periodontal y favorece la aparición de caries dental. Esta disminución de enzimas, minerales y proteínas salivales afecta directamente al órgano dental en su remineralización y, por otra parte, se ven afectadas la dicción, masticación y deglución del paciente.[10,11,17,18] Fig.12

Figura 12. Estomatitis causada por 5-flourouracilo.[19]

- Gemcitabina y citarabina: Estos fármacos frecuentemente causan estomatitis.[10,11,17]

- Metotrexato: produce mucositis, estomatitis, causa gingivitis con posibles hemorragias, así como la agudización de enfermedad periodontal crónica preexistente. Pueden presentarse infecciones oportunistas debido a la neutropenia y trombocitopenia que provoca.[10,11,17,18]

- 6-mercaptopurina: éste fármaco produce trombocitopenia y leucopenia lo que hace susceptible al paciente de presentar una agudización de enfermedades periodontales preexistentes. También se pueden presentar ulceraciones bucales debido al efecto citotóxico en células de rápido crecimiento como son las del epitelio plano estratificado de la mucosa oral.[10,11,17]

3.3.2 Epipodofilotoxina

3.3.2.1 Definición

El etopósido es un derivado semisintético de la podofilotoxina, que se extrae de la raíz de mandrágora (*Podophyllum peltatum*). Fue popularmente usada entre los indios norteamericanos y los primeros colonizadores por sus efectos eméticos, catárticos y antihelmínticos. El principal mecanismo de acción implica la inhibición de la topoisomerasa II, que produce lesión del ADN a través de la ruptura de la cadena provocada por la formación de un complejo ternario del fármaco antineoplásico, el ADN y la enzima. Esta enzima permanece unida al extremo libre de la cadena de ADN rota, acumulando estas y causando muerte celular. Las células más sensibles son las que se encuentran en la fase S y G_2 del ciclo celular.[10,11]

La biodisponibilidad oral es de casi 50% necesitándose el doble en dosis oral que en la intravenosa.[10, 11]

3.3.2.2 Indicaciones terapéuticas

Está indicado en sus diferentes presentaciones comerciales en caso de cáncer de testículo, leucemia pediátrica, cáncer pulmonar, cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena aguda y cáncer gástrico. Es eficaz en sistema de dosis elevada en pacientes con trasplantes por cáncer de mama o linfomas (fig.13).[10,11]

Figura 13. Presentación inyectable del etopósido de 100mg.[15]

3.3.2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la podofilotoxina. Está contraindicado en el embarazo y lactancia, en supresión medular grave y en pacientes con procesos infecciosos no controlados. [10,11,17,20]

Del 30 al 50% del fármaco se excreta en la orina, siendo necesaria la modificación de la dosis en caso de insuficiencia renal.[10,11,17]

3.3.2.4 Repercusiones en la cavidad bucal y en los tejidos periodontales

El efecto adverso que marca la limitación de la dosis es la mielosupresión que se manifiesta sobre todo por leucopenia, trombocitopenia y raramente anemia. Esto facilita la entrada de bacterias por el surco, agudizando la enfermedad periodontal crónica y facilitando su nueva formación con destrucción importante del tejido y el hueso, pérdida de inserción de 7 o más mm, pérdida ósea horizontal, movilidad dental, material purulento con un riesgo alto de hemorragia al sondaje.[10,11,15,17,18] Fig. 14

Figura 14. Enfermedad periodontal crónica en un paciente con leucemia bajo tratamiento con quimioterapéuticos.[21]

3.3.3 Taxanos

3.3.3.1 Definición

Dentro de esta categoría de fármacos antineoplásicos encontramos: paclitaxel y docetaxel.[10,11]

Paclitaxel es un éster de alcaloide derivado del tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*) y también del tejo europeo (*Taxus baccata*), éste y su derivado semisintético (docetaxel), tienen acciones farmacológicas como inhibidores de la mitosis. Actúan como una sustancia tóxica para el huso mitótico a través de una fijación de gran afinidad a los microtúbulos con la intensificación de la polimerización de tubulina, antagonizando el ensamble de esta proteína citoesquelética fundamental, lo que da como resultado la formación de haces de microtúbulos y estructuras aberrantes, deteniendo la mitosis.[10,11]

3.3.3.2 Indicaciones terapéuticas

Está indicado, en sus diferentes presentaciones farmacéuticas, para cáncer de ovario, mama, pulmón, vejiga, cabeza, cuello, gastroesofágico, prostático y vesical, así como sarcoma de Kaposi relacionado con VIH.[10,11](Fig. 15)

Figura 15. Presentación comercial de los fármacos paclitaxel y docetaxel.[15]

3.3.3.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los componentes de la fórmula. No se debe administrar en el embarazo o lactancia. Es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que es metabolizado ampliamente por el sistema P450 del hígado y casi el 80% del fármaco es excretado en las heces a través de la vía hepatobiliar. En el 5% de los pacientes se pueden observar reacciones de hipersensibilidad, reduciéndose la frecuencia de esta reacción con una medicación previa de dexametasona, difenhidramina y un antagonista de los receptores de H_2. No se debe administrar en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1,500 células/mm^3.[10,11,17]

3.3.3.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

Este grupo de medicamentos produce anemia, trombocitopenia y neutropenia, ocasionando sangrados gingivales, así como estomatitis; también puede ocasionar xerostomía evitando la autoclisis y favoreciendo la aparición de bolsas periodontales por la inmunosupresión. [10,11,17]

Dentro de las infecciones bucales más frecuentes se encuentra la candidiasis oral como infección oportunista.[10,11,17]

3.3.4 Alcaloides de la vinca

3.3.4.1 Definición

Este grupo está compuesto por tres fármacos principales: Vinblastina, Vincristina y vinorelbina. Son alcaloides derivados de la planta pervinca

Madagascar (*Catharanihus roseus*, antes llamada *Vinca rosea*), una especie de mirto. Su mecanismo recae sobre la polimerización de tubulina, ésta se inhibe alterando el ensamble de los microtúbulos, que son una parte importante del citoesqueleto y del huso mitótico. Cuando se incuban células con vinblastina, vincristina o vinorelbina, se disuelven los microtúbulos y se forman cristales regulares que contienen 1 mol del fármaco unido por mol de tubulina. La división de estas células se da en la metafase de la mitosis.[10,11]

3.3.4.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de cada uno de los fármacos y sus presentaciones comerciales (tabla 2 y fig.16) son las siguientes:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Vinblastina	Inhibe la mitosis.	Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer de células germinales, cáncer de mama, sarcoma de Kaposi, neuroblastoma, enfermedad de Letterer-Siwe (histiocitosis), cáncer de testículo.
Vincristina	Inhibe la mitosis.	Leucemia linfoblástica aguda, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, rabdomiosarcoma, neuroblastoma y tumor de Wilms.
Vinorelbina	Inhibe la mitosis.	Cáncer pulmonar no microcítico, canceres de mama y ovárico.

Tabla 2. Principales alcaloides de la vinca con su mecanismo de acción y sus indicaciones terapéuticas. [10,11]

Figura 16. Presentación comercial de los fármacos vinblastina, vinorelbina y vincristina.[15,22]

3.3.4.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. No se debe administrar en el embarazo ni en la lactancia. El hígado metaboliza extensamente estos fármacos y sus conjugados y metabolitos se excretan por la bilis. En pacientes con disfunción hepática (bilirrubina mayor a 3 mg/100 ml), es aconsejable reducir la dosis en un 75% con cualquiera de los alcaloides de la vinca.[10,11]

3.3.4.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

Este grupo de medicamentos produce estomatitis. Debido a la leucopenia y trombocitopenia causada por este medicamento es probable la aparición de infecciones oportunistas en la cavidad bucal dado que estos fármacos interfieren con el crecimiento y la maduración celular de la mucosa oral, lo que reduce el tejido que sirve como barrera para este tipo de infecciones; la hemorragia gingival es otra de las manifestaciones constantes en estos pacientes, es producida principalmente por la vincristina; se genera por trombocitopenia inducida por la droga y por coagulación intravascular diseminada, sobre todo en pacientes con niveles plaquetarios de 20,000 a 50,000 por mm^3. Puede existir xerostomía.[10,11,17,18]

3.3.5 Inhibidor antimicrotúbulo

3.3.5.1 Definición

Las epotilonas A y B fueron descubiertas en 1987, por Hofle, Reichenbach en Alemania. Estos compuestos fueron aislados a partir de extractos de cultivos de degradación de la celulosa por la bacteria *Sorangium cellulosum*. Por presentar actividad contra *Mucor hiemalis*, las epotilonas A y B fueron primeramente evaluadas como potenciales fungicidas y agrotóxicos. En 1995, un importante descubrimiento se dio gracias a investigadores de Merck en los Estados Unidos que, de manera independiente, aislaron las epotilonas A y B, para comprobar su potente actividad antitumoral.[10,11,23,24]

Dentro de este grupo encontramos a la ixabepilona, que es un inhibidor de microtúbulos aprobado en EE.UU en 2007 y en América Latina en 2008 y 2009.[10,11,23,24]

Éste es un análogo semisintético de la epotilona B, se une directamente a las subunidades β-tubulina sobre los microtúbulos, que producen una supresión de su dinámica, con su consiguiente inhibición en la fase mitótica.[10,11,23,24]

3.3.5.2 Indicaciones terapéuticas

La ixabepilona está indicado en cáncer de mama, de próstata hormono-dependiente y en tumores resistentes a fármacos que expresan en exceso mutaciones de glucoproteína P o tubulina. Tiene diferentes presentaciones comerciales.[10,11,23,24] Fig.17

Figura 17. Presentación comercial de ixabepilona de 45mg.[15]

3.3.5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa y a los componentes de la fórmula, no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia.[10,11,17]

3.3.5.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

Este fármaco produce mielosupresión que se traduce en una mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas, así como una menor cantidad de células de defensa en el surco. Hay una mayor propensión a desarrollar periodontitis o que se agudice una preexistente.[10,11,17]

3.3.6 Antibióticos antitumorales

3.3.6.1 Definición

La detección de productos microbianos ha tenido como resultado el descubrimiento de distintos compuestos que inhiben el crecimiento celular, estos han tenido una fuerte utilidad en la quimioterapia antineoplásica.[10,11]

Muchos de estos antibióticos se unen al ADN intercalándose en bases específicas bloqueando la síntesis de ADN, ARN o ambos, interfiriendo en la replicación celular. Dentro de esta categoría encontramos a la bleomicina que es un péptido pequeño que contiene una región fijadora de ADN y un dominio fijador de hierro en extremos opuestos de la molécula, ésta segmenta el ADN. Fue descubierta por Umezawa como producto de fermentación de *Streptococcus verticillus*.[10,11]

Su acción citotóxica se debe a su capacidad de dañar a la desoxirribosa de timina y otros nucleótidos oxidándolos, lo que conduce a roturas de cadenas únicas y dobles del ADN. Estos daños se hacen evidentes en la Fase G_2 del ciclo celular, donde se acumulan, mostrando aberraciones cromosómicas.[10,11]

3.3.6.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de la bleomicina en sus diferentes presentaciones comerciales son en cánceres de testículo, cervical, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, cáncer de células germinales y cáncer de cabeza y cuello.[10,11] Fig. 18

Figura 18. Presentación comercial del antibiótico antitumoral bleomicina.[15]

3.3.6.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (sulfato de bleomicina) o a cualquiera de los excipientes. Está contraindicado en el embarazo y lactancia. Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia del funcionamiento pulmonar o renal. [10,11,17]

3.3.6.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

La bleomicina produce estomatitis debido a que el recambio en el tejido epitelial basal esta disminuido, éste se adelgaza presentando ulceras y favoreciendo la entrada de bacterias por el surco gingival, además la trombocitopenia y leucopenia que presentan estos pacientes agudiza a la periodontitis crónica o favorece la aparición de periodontitis agresiva. Hay sangrado gingival espontáneo que puede convertirse en hemorragia.[10,11,17,18]

La xerostomía se presenta como efecto secundario o agregado a la mucositis, ya que hay una reducción en cantidad y calida del flujo salival; además, existe atrofia hacinar, necrosis celular, degeneración y fibrosis de la glándula salival, lo que provoca disminución del flujo salival y su pH, así como de la capacidad buffer de la saliva. Todo esto acelera el deterioro periodontal y favorece la aparición de caries dental.[10,11,17,18]

3.4 Fármacos inespecíficos del ciclo celular

Como ya se había mencionado, este grupo de fármacos denominados inespecíficos del ciclo celular (CCN; *cell-cycle-nonspecific*) pueden esterilizar las células tumorales en cualquier fase del ciclo celular o estando en reposo (fase G_0) siendo más sensibles en esta última.[10,11]

Entre estos podemos encontrar: compuestos alquilantes, antraciclinas, antibióticos antineoplásicos, captotecinas y los análogos del platino.[10,11]

3.4.3 Compuestos alquilantes

3.4.1.1 Definición

En la Primera Guerra Mundial, el uso del gas de sulfuro de mostaza mostró efectos tóxicos. Éste gas vesicante causaba quemaduras en piel, ojos, pulmones y mucosas, observándose que después de una exposición alta, producía aplasia medular y del tejido linfoide así como ulceración del tubo gastrointestinal. En 1942 iniciaron estudios clínicos de varias mostazas en pacientes con linfoma dando origen a la era moderna de la quimioterapia del cáncer.[10,11]

En la actualidad existen cinco tipos de fármacos alquilantes:

1. Mostazas nitrogenadas
2. Etileniminos
3. Nitrosureas
4. Triazenos
5. Alquilsulfonatos

Su mecanismo de acción se da en la alteración de la síntesis de ADN y la división celular. Éstos fármacos interfieren con la integridad y función del ADN induciendo muerte celular en los tejidos que proliferan con rapidez. Sus efectos citotóxicos se dan mediante la transferencia de grupos alquilos diversos componentes celulares, siendo la principal interacción con el ADN nuclear. Sin embargo, este grupo de fármacos reacciona de igual manera con grupos sulfhidrilo, amino, hidroxilo, carboxilo, y fosfato de otros nucleófilos celulares. [10,11]

3.4.1.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas para las mostazas nitrogenadas (tabla 3) son:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Mecloretamina	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función del ADN.	Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, se usa tópicamente para el tratamiento de linfoma cutáneo de células T.
Ciclofosfamida	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función del ADN.	Cáncer de mama, ovárico, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y aguda, sarcoma de tejidos blandos, neuroblastoma, tumor de Wilms y rabdomiosarcoma.
Ifosfamida	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función del ADN.	Cáncer testicular y sarcomas pediátricos y de adultos.
Melfalán	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función del ADN.	Mieloma múltiple, cáncer de mama y cáncer ovárico.
Clorambucilo	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función del ADN.	Leucemia linfocítica crónica, linfoma Hodgkin y no Hodgkin.
Bendamustina	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función del ADN.	Leucemia linfocítica crónica y linfomas no Hodgkin.

Tabla 3. Principales mostazas nitrogenadas con sus mecanismos de acción e indicaciones terapéuticas.[10,11]

Las indicaciones terapéuticas de las etileniminas (Tabla 4) son:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Altretamina	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función de ADN.	Cáncer ovárico
Tiotepa	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función de ADN.	Cáncer de mama, vejiga, ovárico y cáncer vesical superficial

Tabla 4. Etileniminas con sus mecanismos de acción e indicaciones terapéuticas.[10,11]

Las indicaciones terapéuticas de las nitrosureas (tabla 5) son:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Carmustina	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función de ADN.	Cáncer cerebral, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.
Lomustina	Forma enlaces cruzados en el ADN, lo que produce inhibición de la síntesis y la función de ADN.	Cáncer cerebral.

Tabla 5. Indicaciones terapéuticas y mecanismo de acción de las nitrosureas.[10,11]

Las indicaciones terapéuticas de los triazenos son:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Dacarbazina	Metila ADN e inhibe la síntesis y la función del mismo.	Linfoma de Hodgkin, melanoma, glioma y sarcoma de tejidos blandos.
Temozolomida	Metila ADN e inhibe la síntesis y la función del mismo.	Cáncer cerebral y melanoma.

Tabla 6. Principales triazenos con sus mecanismos de acción e indicaciones terapéuticas.[10,11]

Las indicaciones terapéuticas de los alquilsulfonatos son:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Busulfán	Forma enlaces cruzados en el ADN, esto produce inhibición de la síntesis y la función de ADN.	Leucemia mielógena crónica.

Tabla 7. Mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas del Busulfán.[10,11]

Existen diferentes presentaciones comerciales de los agentes quimioterapéuticos alquilantes, esto varía de acuerdo a la sustancia activa y el laboratorio fabricante, así como de la enfermedad a tratar.[10,11,15] Fig. 19

3.4.1.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los componentes del fármaco. Se deben usar con cautela en pacientes con supresión de médula ósea o disfunción renal o hepática. No se debe administrar durante el embarazo o la lactancia.[10,11,15]

Figura 19. Presentaciones comerciales de los quimioterapéuticos alquilantes.[15,25,26]

3.4.1.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

- Mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, bendamustina: Los principales efectos de estos fármacos en la cavidad oral son estomatitis, debido a la afectación de la división celular que trae como resultado un epitelio estratificado más delgado. Hay con frecuencia hemorragias gingivales al sondeo debido a la mielosupresión que causan estos fármacos, así como una facilidad a la aparición o agudización de periodontitis con bolsas de hasta 7 mm debido a la leucopenia y trombocitopenia. En muchos casos causa anemia que se traduce en una mayor susceptibilidad a infecciones y una mayor infiltración de microorganismos en el surco gingival ya afectado por la leucopenia y el adelgazamiento del epitelio. Otra reacción adversa es la disgeusia.[10,11,17] Fig.20

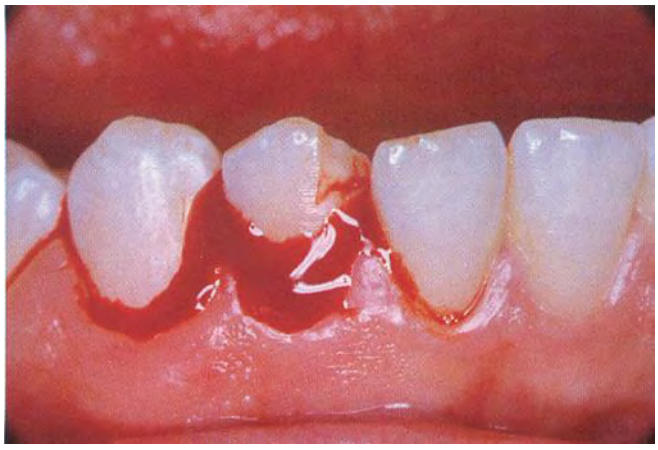

Figura 20. Hemorragia gingival por el uso de mecloretamina.[21]

- Altretamina y tiotepa: estos dos fármacos como todos los quimioterapéuticos ocasiona mucositis y una leucopenia transitoria que se refleja en el aumento de infecciones y agudización de enfermedad periodontal crónica preexistente.[10,11,17]

- Carmustina y lomustina: mucositis, agudización de enfermedad periodontal, hemorragias gingivales, infecciones oportunistas, ulceraciones e hiperplasia gingival, son las reacciones adversas más comunes.[10,11,17]

- Dacarbazina y temozolomida: estos fármacos pueden causar infeciones recurrentes periodontales con exudado purulento y candidiasis oral, herpes simple. Al haber neutropenia, leucopenia y trombocitopenia, los pacientes se hacen propensos a hemorragias gingivales, así como a la agudización de enfermedad periodontal crónica. Se presenta estomatitis por el ataque del fármaco a las células de rápido recambio como son las del epitelio plano estratificado del epitelio bucal. La temozolomida como reacción adversa poco frecuente puede producir hipocalcemia, siendo el hueso la principal fuente de liberación del calcio cuando hay una disminución de sus niveles en sangre; la glándula paratiroides es la encargada de este monitoreo, liberando hormona paratiroidea que a su vez estimula a los osteoblastos para liberar interleucina-1 y 6 favoreciendo la migración de los monocitos al área ósea transformándose en osteoclastos multinucleados, que reabsorben el hueso, liberando iones de calcio a partir de hidroxiapatita en la sangre; esto se traduce en una disminución de la masa ósea y una desmineralización del hueso alveolar favoreciendo fracturas así como un factor mayor de riesgo a presentar periodontitis.[10,11,17]

- Busulfán: estomatitis, debido a la leucopenia y trombocitopenia, pueden presentarse hemorragias gingivales espontáneas o al sondeo, así como la agudización o formación de enfermedad periodontal. En algunos pacientes como reacción adversa rara puede presentar sequedad de la mucosa oral, queilitis y síndrome de Sjögren, así como hiperpigmentación de la mucosa oral.[10,11,17] Fig. 21

Figura 21. La queilitis como reacción adversa de busulfán es común.[21]

3.4.4 Antraciclinas

3.4.2.1 Definición

Las antraciclinas son el grupo más usado entre los fármacos antineoplásicos citotóxicos. Es aislada de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*. Las antraciclinas tienen su acción citotóxica a través de cuatro mecanismos principales:

- Inhibición de la topoisomerasa II.
- Unión de gran afinidad al ADN a través de la intercalación con el bloque consecutivo de la síntesis de ADN y ARN y la escisión de la tira de ADN.
- Generación de radicales libres de oxígeno a través de un proceso reductivo dependiente del hierro, mediado por enzimas.
- Fijación de las membranas celulares para modificar la fluidez y el transporte de iones.[10,11]

3.4.2.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de las antraciclinas y sus presentaciones comerciales (tabla 8 y fig. 22) son las siguientes:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Doxorrubicina	Los radicales libres de oxígeno se unen al ADN produciendo roturas; inhibe a la topoisomerasa II y se intercala en el ADN.	Cáncer de mama, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos, osteógeno y otros, cánceres ováricos, pulmonar microcítico y no microcítico, tiroideo, de estómago, tumor de Wilms y neuroblastoma.
Daunorrubicina	Los radicales libres de oxígeno se unen al ADN produciendo roturas; inhibe a la topoisomerasa II y se intercala en el ADN.	Leucemia linfoblastica aguda y leucemia mielógena aguda.
Idarrubicina	Los radicales libres de oxígeno se unen al ADN produciendo roturas; inhibe a la topoisomerasa II y se intercala en el ADN.	Leucemia mielógena aguda
Epirrubicina	Los radicales libres de oxígeno se unen al ADN produciendo roturas; inhibe a la topoisomerasa II y se intercala en el ADN.	Cáncer de mama y cáncer gastroesofágico.
Mitoxantrona (antraciclina)	Se une al ADN para producir la rotura de la cadena e inhibe la síntesis de ADN y ARN.	Leucemia mielógena aguda, cáncer de mama y próstata.

Tabla 8. Tabla de los principales antibióticos antitumorales, sus mecanismos de acción y sus indicaciones terapéuticas.[10,11]

Figura 22. Presentaciones comerciales de antraciclinas.[15]

3.4.2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No administrarse durante el embarazo. La epirrubucina por vía intravenosa está contraindicada en pacientes con mielosupresión persistente o estomatitis grave por tratamientos citotóxicos previos, infecciones generalizadas o disfunción hepática grave; no se debe administrar en caso de arritmias presentes o preexistentes, en insuficiencia cardiaca o infarto al miocardio previo. La doxorrubicina no debe administrarse en pacientes con sarcoma de Kaposi por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).[10,11,17]

Este grupo de fármacos no deben administrarse con radioterapia ni con ciclofosfamidas ya que aumenta la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Se debe realizar un estrecho seguimiento cardiológico y físico durante el uso de este grupo de fármacos.[10,11,17]

3.4.2.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

Las principales repercusiones de las antraciclinas en la cavida bucal y los tejidos periodontales son: estomatitis aftosa, hemorragias gingivales espontaneas o al sondeo por la leucopenia y trombocitopenia; debido a la mielosupresión puede haber infecciones persistentes y candidiasis oral, así como agudización de enfermedad periodontal crónica preexistente. También puede haber hiperpigmentación de las mucosas, infecciones por herpes simple y herpes zóster, ulceraciones en boca, glositis y xerostomía.[10,11,17]

3.4.5 Antibióticos antineoplásicos

3.4.3.1 Definición

La mitomicina y la dactinomicina son antibióticos usados como fármacos antineoplásicos, teniendo un efecto citotóxico. Ambos antibióticos son producidos por diversas especies de *Streptomyces*, la dactomicina es producido por el *Streptomyces parvulus* que lo produce como una sustancia prácticamente pura. La mitomicina es aislada de *Streptomyces caespitosus.* Éste experimenta activación metabólica a través de una reducción mediada por enzimas para generar un agente alquilante que forma enlaces cruzados con el ADN. Estos son activos en todas las fases del ciclo celular y es uno de los mejores fármacos disponibles para usarse en combinación con radioterapia para atacar las células tumorales hipóxicas.[10,11,17]

3.4.3.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones para los antibióticos antineoplásicos, así como sus presentaciones comerciales (tabla 9 y fig.23) son las siguientes:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Mitomicina	Actúa como un compuesto alquilante y forma enlaces cruzados con el ADN, formando radicales libres de oxígeno que se dirigen al ADN.	Cáncer vesical superficial, gástrico, de mama, pulmonar, de cabeza y cuello (en combinación con radioterapia), también se indica en carcinoma epidermoide de cuello uterino, cáncer pancreático.
Dactinomicina	Actúa como un compuesto alquilante y forma enlaces cruzados con el ADN, formando radicales libres de oxígeno que se dirigen al ADN.	Coriocarcinoma, tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, cáncer de testículo, sarcoma de Kaposi.

Tabla 9. Tabla donde se muestran los mecanismos de acción y las indicaciones terapéuticas de los antibióticos antineoplásicos. [10,11,17,27]

Figura 23. Presentaciones comerciales de dactinomicina y mitomicina.[15]

3.4.3.3 Contraindicaciones

Están contraindicados en caso de hipersensibilidad a cualquier componente del fármaco. La dactinomicina está contraindicada en pacientes con varicela o herpes zóster poco antes o después de estas infecciones pues puede provocar una enfermedad generalizada grave o mortal.[10,11,20]

3.4.3.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

Las repercusiones en la cavidad oral y en los tejidos periodontales son: estomatitis ulcerosa, queilitis, causa hemorragias gingivales espontaneas o al sondeo por la leucopenia y la trombocitopenia. Puede agudizar periodontitis crónica o generarla.[10,11,17]

3.4.6 Camptotecinas

3.4.4.1 Definición

Son productos naturales derivados del árbol *Camptotheca acuminata* que es originario de China. Se encarga de inhibir la actividad de la topoisomerasa I, ésta es la enzima que interviene en la escisión y reenlace de las cadenas simples de ADN. Al inhibir esta enzima se lesiona el ADN.[10,11]

Dentro de este grupo encontramos dos fármacos que son el topotecán y el irinotecán.[10,11]

3.4.4.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de estas camptotecinas y sus presentaciones comerciales (tabla 10 y fig. 24) son las siguientes:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Topotecán	Inhibe a la topoisomerasa I.	Cáncer pulmonar microcítico y cáncer ovárico.
Irinotecán	Inhibe a la topoisomerasa I.	Cáncer colorrectal, gastroesofáfico y cáncer pulmonar microcítico y no microcítico.

Tabla 10. Mecanismos de acción e indicaciones terapéuticas de las camptotecinas.[10,11,15]

Figura 24. Presentaciones comerciales de las captotecinas.[15,28]

3.4.4.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a al fármaco o a sus excipientes. [17]

3.4.4.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

Las repercusiones principales de estos medicamentos son la estomatitis, candidiasis oral, debido a la leucopenia y neutropenia puede haber enfermedad periodontal con bolsas de hasta 7 mm, pérdida ósea horizontal, exudado purulento en el surco gingival, al igual que hemorragia gingival al sondeo o espontánea por gingivitis. [10,11,17]

3.4.7 Análogos del platino

3.4.5.1 Definición

Rosenberg identificó por primera vez en 1965 a los complejos de coordinación del platino como posibles fármacos antiproliferativos, por medio de una corriente entre dos electrodos de platino inhibiendo la proliferación de *E. coli.* [10, 11]

Se considera que ejercen sus efectos citotóxicos de la misma forma que los fármacos alquilantes. Destruyen células tumorales en todas las etapas del ciclo celular y se unen al ADN mediante una formación de enlaces cruzados intracatenarios e intercatenarios, originando la inhibición de la síntesis de ADN, así como su función.[10,11]

Los principales fármacos análogos del platino son: carboplatino, cisplatino y oxaliplatino.

3.4.5.2 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas de los fármacos análogos del platino y sus presentaciones comerciales (tabla 11 y fig. 25) son:

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones terapéuticas
Carboplatino	Forma enlaces cruzados intracatenarios e intercatenarios en el ADN; se une a proteínas nucleares y citoplasmáticas.	Cánceres pulmonares no microcítico y microcítico, de mama, vesical, de cabeza, cuello y ovárico.
Cisplatino	Forma enlaces cruzados intracatenarios e intercatenarios en el ADN; se une a proteínas nucleares y citoplasmáticas.	Cánceres pulmonares no microcítico y microcítico, de mama, vesical, gastroesofágico, de cabeza, cuello, ovárico y de células no germinales.
Oxaliplatino	Forma enlaces cruzados intracatenarios e intercatenarios en el ADN; se une a proteínas nucleares y citoplasmáticas.	Cáncer colorrectal, cáncer gastroesofágico y cáncer pancreático.

Tabla 11. Muestra los mecanismos de acción y las indicaciones terapéuticas de los análogos del platino.[10,11,17]

Figura 25. Presentaciones comerciales de los fármacos análogos del platino.[15]

3.4.5.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del fármaco. No se debe administrar durante el embarazo o la lactancia, ni en pacientes con función renal severamente disminuida.[17]

3.4.5.4 Repercusiones en la cavidad bucal y los tejidos periodontales

Las principales repercusiones que se dan a nivel de la cavidad bucal y los tejidos periodontales son: estomatitis, hemorragias gingivales que se generan por la trombocitopenia inducida por el fármaco y por la coagulación intravascular diseminada, sobre todo en pacientes con niveles plaquetarios bajos, alterando la síntesis y maduración de las células sanguíneas provocando leucopenia, trombocitopenia y anemia, privando al sistema inmune de protección.[10,11,17,18]

La mielosupresión puede precipitar el sangrado espontáneo del periodonto y agudizar la enfermedad periodontal crónica, así como los problemas pulpares.[10,11,17,18]

CAPÌTULO 4. ABORDAJE ODONTOLÓGICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Uno de los más importantes factores en la aparición de complicaciones bucales y periodontales es que los pacientes oncológicos no son evaluados ni tratados por el odontólogo previamente, durante y al final del tratamiento quimioterapéutico, disminuyendo en muchos casos su calidad de vida.[29,30,31,32,33,34,35]

Es importante tener una higiene oral minuciosa y constante. El riesgo de bacteremia aumenta con una encía o una mucosa inflamada a causa del ingreso de bacterias o por el adelgazamiento de las mismas. La higiene oral adecuada disminuye la severidad de las complicaciones reduciendo el riesgo de infecciones y fiebre en pacientes bajo atención quimioterapéutica por cáncer, retirando focos sépticos mediante el tratamiento periodontal, atenuando así la inmunosupresión.[29,30,31,32,33,34,35]

Los agentes quimioterapéuticos inciden directa o indirectamente, siendo la causa del 40% de los casos de complicaciones orales, cuya severidad varía dependiendo del tipo de fármaco, la dosificación y la duración de la quimioterapia.[29,30,31]

La atención odontológica idealmente deberá ser dividida en tres fases:

1. **Antes de la quimioterapia**

Es necesaria una evaluación bucal, tan pronto como sea posible para poder dar tiempo suficiente a posibles urgencias, como es el caso de extracciones. Se tiene que dar una Fase I periodontal (control personal de

placa dentobacteriana, técnica de cepillado, técnica de hilo dental, profilaxis, pulido dental, raspados y alisados radiculares) y en caso de ser necesario una fase quirúrgica que involucre solamente la eliminación de focos infecciosos. Esto debe realizarse al menos dos semanas antes del inicio de la quimioterapia.[29,30,31,32,33,34,35]

En esta fase se tienen que retirar dientes que tienen bolsas periodontales con reabsorción ósea severa o moderada o dientes con movilidad grado III. También se tienen que retirar prótesis mal ajustadas que aumenten la reabsorción de rebordes edéntulos, bordes cortantes que irriten la mucosa y condiciones patológicas como quistes, abscesos, dientes incluidos o lesiones endodónticas.[30,31]

Es necesario considerar que antes de iniciar cualquier procedimiento odontológico se debe tener una biometría hemática reciente, suspendiendo cualquier tratamiento periodontal o incluso quirúrgico si el recuento de leucocitos es menor de 2.000 y de plaquetas menor a 70.000.[30,31,32,35]

2. Durante la quimioterapia

Es importante mantener una higiene adecuada durante la quimioterapia, removiendo la placa dentobacteriana con el cepillado e hilo dental, si la placa se deja aumenta la posibilidad de presentar gingivitis y sangrado, así como infecciones por la inmunosupresión.[30,31,32]

Los pacientes con leucopenia deben suspender el cepillado y el uso de hilo dental sustituyéndolo por el uso de gasas impregnadas de bicarbonato de sodio disuelto en agua para una adecuada higiene oral. El bicarbonato de sodio es ampliamente usado en las unidades oncológicas por sus efectos mucolíticos y de elevación del pH.[30,33]

En el caso de las hemorragias gingivales causadas por la trombocitopenia, el sangrado se puede cohibir con Gelfoam o gasas estériles con agua oxigenada.[30,33]

Para los pacientes que presentan estomatitis y ulceras orales (carrillo y encía) el tratamiento es principalmente paliativo e incluye los siguientes pasos de autocuidado:

- Lavados bucales con una solución de bicarbonato de sodio (5mg en 100 ml) cuatro veces al día sin deglutirla.
- En caso de dolor usar anestésicos tópicos como xilocaína al 2%.
- Usar enjuague bucal para la remoción de placa dentobacteriana como la clorhexidina al 0.12%, evitando los enjuagues que tienen alcohol los cuales puedes causar una mayor irritación.
- Dejar el hábito de fumar y el consumo de alcohol que incrementa la irritación en la mucosa y en la encía.
- Eliminar dieta cariogénica.
- Evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad oral.
- Visita al odontólogo cada 3 meses para realizar profilaxis y revisión.[30,32,33]

En el caso de la xerostomía, que puede favorecer la aparición de enfermedad periodontal, se contrarrestará por medio de sustitutos salivares que mantengan lubricadas y humectadas a la mucosa bucal y la encía.[30,33,34,35]

3. Después de la quimioterapia

La revisión periódica del paciente cada mes es importante en el primer semestre, alargándose el plazo a cada 3 meses hasta llegar al primer año.

En esta fase se deben llevar a cabo los procedimientos que por prioridad a la quimioterapia no se pudieron realizar. Las medidas preventivas que se dieron en la fase I antes del tratamiento quimioterapéutico (técnica de cepillado y de hilo dental) deben ser reforzadas.[30,32,33]

Es de primordial atención saber que bajo cualquier procedimiento dental que se realice ocurre una bacteremia transitoria. En los pacientes oncológicos el riesgo asociado a la leucopenia aumenta las posibilidades de infecciones, siendo recomendable el uso de antibioticoterápia profiláctica.

El antibiótico de primera elección es la amoxicilina, tomada de 30 a 60 min antes del procedimiento, teniendo variaciones de acuerdo a las características propias de cada paciente (fig.26).[36]

Situación	Agente	Régimen de dosis única 30 a 60 minutos antes del procedimiento	
		Adultos	Niños
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapaz de tomar medicamento oral	Ampicilina O Cefazolina o ceftriaxona	2 g IM o IV 1 g IM o IV	50 mg/kg IM o IV 50 mg/kg IM o IV
Alérgico a penicilina o ampicilina oral	Cefalexina*† O Clindamicina O Azitromicina o claritromicina	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alérgico a penicilinas o ampicilina e incapaz de tomar medicamentos orales	Cefaxolin o ceftriaxona* O Clindamicina	1 g IM o IV 600 mg IM o IV	50 mg/kg IM o IV 20 mg/kg IM o IV

IM indica intramuscular, IV indica intravenoso
* U otra cefalosporina oral de primera o segunda generación en dosis equivalente para adultos o pediátrica
† Las cefalosporinas no deben ser utilizadas en un individuo con historia de anafilaxis, angioedema, o urticaria con penicilinas o ampicilina.

Figura 26. Antibióticos profilácticos para contrarrestar la bacteremia.

Todos los procedimientos quirúrgicos que se realicen en esta etapa deben ser consultados con el médico oncólogo tratante.[33]

CONCLUSIONES

Los agentes quimioterapéuticos son fármacos no selectivos que causan reacciones adversas en diversas partes del cuerpo, dañando células de rápido crecimiento incluyendo las del epitelio bucal.

Dentro de las reacciones adversas bucales y periodontales más comunes generadas por los agentes quimioterapéuticos encontramos a la estomatitis, cuyo desarrollo disminuye la calidad de vida del paciente y su nutrición. También encontramos periodontitis y hemorragias gingivales como una constante en este tipo de pacientes.

El manejo del paciente oncológico idealmente debe ser desde que se detecta el cáncer, creando esquemas preventivos eficaces que disminuyan la severidad de la reacción adversa y sus complicaciones a largo plazo, haciendo evidente la importancia del odontólogo en la mejora de la calidad de vida del paciente.

La atención interdisciplinaria médico-odontólogo es primordial para una atención eficaz e integral, siendo el médico oncólogo el que indica el momento adecuado para el abordaje de los diferentes retos que presenta el paciente oncológico.

A pesar de que hay una gran cantidad de casos nuevos de cáncer en el mundo, la revisión de las repercusiones bucales, pero sobre todo periodontales son poco estudiadas, siendo el registro fotográfico de las reacciones adversas escaso. Es necesario crear nuevas fuentes de información para la actualización del odontólogo en el manejo de los pacientes oncológicos.

Referencias bibliográficas

1. Lindhe J, Lang N, Karring T. Periodoncia clínica e implantología odontológica. 4ª Ed. Buenos Aires Argentina. Editorial Médica Panamericana, 2005, P.p 3-49.

2. Carranza F, Takei H, Newman M. Periodontología clínica. 10ª Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014. P.p 46-97

3. [Internet]. INEGI. 2017 [cited 24 February 2017]. Available from: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf

4. Velten D, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto M. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. BMC Oral Health. 2017;17(1).

5. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª ed. España: Elsevier; 2015. P.p 265-339

6. Rubin R, Strayer D, Rubin E. Patología: fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2012, P.p 157-211

7. Acosta de Camargo, M. G., Bolívar, M., Giunta, C., & Mora, K. Manejo odontológico de pacientes pediátricos oncológicos. Revisión Bibliográfica.

8. Granstrom G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. Periodontology 2000. 2003;33(1):145-162.

9. Rocha-Buelvas A, & Jojoa Pumalpa A. Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. *CES Odontología*. 2011; *24*(2): 71-78.

10. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana; 2010, P.p 935-961

11. Goodman & Gilman, Blengio Pinto J, Rivera Muñoz B, Girolamo G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007, P.p 1315-1389

12. Ciclo celular » Blog de Biología [Internet]. Blog de Biología. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: https://www.blogdebiologia.com/ciclo-celular.html

13. Oncología2 | Especialidades Medica 2001 [Internet]. Medica2001.com. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: http://medica2001.com/?page_id=342

14. Medicine information - Kaiser Permanente [Internet]. Espanol.kaiserpermanente.org. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: https://espanol.kaiserpermanente.org/health/care/consumer/health-wellness/drugs-and-natural-medicines/drug-encyclopedia/medicine-information/!ut/p/a1/hdBNb4IwGMDxz-LBo_TBIpbdEDNWmIqZmayXBbGrJrUlpcr89gPnDot7eW5tfv2nLWIoR0wVp70o7F6rQnZr5r-ugC4mEzcEcOkIaJaQ-ZSQIUQYrVGCmJB6c8EvO2uruz70YWuOgqvyPKi0sZLbPiDW7dEpykfteOQbL7WyXFnD1ZYbbjotdVlIjnJeD471v-0bHaoNJgIxw9-6onM07QW7RH1pNE3jCK2F5E6pD87hvY38cGqna4vyG9w-m_39M3AF98nTJ1h4AQE6ix4iOk8B4vEVZCFQMoORCyH2gfornI5ncxdi7woA0-WlEGc-tDZdpc9BigGGX-CXCQFVB3LG8vTI18QGdE9F2Ot9ALhYEyI!/dl5/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/

15. Facultad de Medicina UNAM [Internet]. Facmed.unam.mx. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6

16. Medicine information - Kaiser Permanente [Internet]. Espanol.kaiserpermanente.org. 2017 [cited 3 April 2017]. Available from: https://espanol.kaiserpermanente.org/health/care/consumer/health-wellness/drugs-and-natural-medicines/drug-encyclopedia/medicine-information/!ut/p/a1/hdBNb4IwGMDxz-KBo_TBApbdUDNWmG8ZmayXBbGrJrU1per89gPHDot76a3Nr_-0D2KoQEyVp50o7U6rUrZ7Fr7mQOejkRcDeDQAukjJbELIAMYYrVCKmJB6fcUvW2sPdw44sDFHwVV16R-0sZJbBxBrz-gEFYPA9yP4xiutLFfWcLXhhptWS12VkqOC1_1j_W_7RsdqjYlAzPC3tugeTfPANlFfG-fz2RVaC8ndSu_d_bsDP93a6tqi4gY332Z_TwY6cJ8-

fYK5HxGg0_HDmM4ygGTYgUUMlEwh8CDGIdAwx9lwOvMg8TsAmC6vhWQRQmOzPHuOMgww-AK_rBjQYU8uWJ4e-YrYiO6oiHu9D_SkOmk!/dl5/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/

17. Solis Sánchez J. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 53ª ed. México, D.F.: Thomson P.L.M.; 2007.

18. Martínez Goyri B, Cruz Ramos M, Echevarría y Pérez E. Estomatotoxicidad bucal inducida por quimioterapia. Revista Odontológica Mexicana. 2014;18(2):89-95.

19. Enfermedades Sistémicas | Patologia Oral, General, Bioestadística, Metodología de la Investigación [Internet]. Patoral.umayor.cl. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: http://patoral.umayor.cl/patoral/?p=386

20. Etopósido [Internet]. Facmed.unam.mx. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Etop%C3%B3sido.htm

21. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. Otras enfermedades periodontales: I: Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. Avances en Periodoncia e Implantología Oral. 2008;20(1).

22. Vincristine Sulfate Injection, USP (Preservative-Free) | Pfizerinjectables [Internet]. Pfizerinjectables.com. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: https://www.pfizerinjectables.com/products/Vincristine_Sulfate

23. Cardona A, Tomadoni A, Lacava J, Gómez H, Lema M, Medina Soto F, Fuentes M. Tratando pacientes jóvenes con cáncer de mama con ixabepilona experiencia Latino Americana. *Rev. venez. Oncol*. 2013;*25*(2): 117-125.

24. Astudillo-de la Vega H, Erika R, Jorge M, Francisco O. El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos. *Clinical case*. 2010;*9*(3):117.

25. Medicine information - Kaiser Permanente [Internet]. Espanol.kaiserpermanente.org. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: https://espanol.kaiserpermanente.org/health/care/consumer/health-wellness/drugs-and-natural-medicines/drug-encyclopedia/medicine-

information/!ut/p/a1/fc5Nc4IwEIDh3-KBY8lCFGNvEac0UFBHpqW5dNDGyAwQJkap_75A6akfe8vOk3cWcZQhXufXQuamUHVe9m_uvaXA1sulQwEcNgO2CUmyIsQFH6MXFCIuS7Uf8OvJmObeAgve9UWK-nC7a5Q2pTAWIN7v2AplDsHE9XpO6z0mEnEtjkILbV90V-kb5yHStq0tlZKlsA-qsquPrvLLr5M6G5T9wN1t_P_zYQQP4e4LrKcLAiz2H32WRADBfAQbCozEMHOAYg-Yl-JoHicOBNMRAGbboRBsPOhslEbPiwgDuN_gj6GAmorccHl9Ou5Ywehk8gncFrLQ/dl5/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/

26. Medicine information - Kaiser Permanente [Internet]. Espanol.kaiserpermanente.org. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: https://espanol.kaiserpermanente.org/health/care/consumer/health-wellness/drugs-and-natural-medicines/drug-encyclopedia/medicine-information/!ut/p/a1/fc5Nc4IwEIDh3-KBY8liAENvEac0UFBHpqW5dNDGyAwQJqLUf1-g9NSPvWXnyTuLOMoQr_NrIfO2UHVeDm_uvqXA1sulRQEs5gDbhCRZETIHH6MXFCIuS7Uf8eupbZt7Awx41xcp6sPtrlG6LUVrAOLDjq1QZhHP9pyB03qPiURci6PQQpsX3VeGxnmMdF1nSqVkKcyDqszqo6_88uukzi3KfuD-Nv7_-TCBh3D3Bda2R4DF_qPPkgggWExgQ4GRGBwLKHaBuSmOFnFiQWBPADDbjoVg40JvozR69iIMMP8GfwwF1FTkhsvr03HHCkZns09Cc_Q9/dl5/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/

27. Jalón Monzón A, Fernández Gómez J, Escaf Bramada S, Álvarez Múgica M, García Rodríguez J, Regadera Sejas F. Efecto terapéutico de Mitomicina C en el postoperatorio inmediato de pacientes con tumores vesicales no músculo invasores de bajo riesgo. Actas Urológicas Españolas. 2008;32(8).

28. Patients Info [Internet]. Fresenius-kabi.com.mx. 2017 [cited 17 April 2017]. Available from: http://www.fresenius-kabi.com.mx/portal/Portal.nsf/ContenidoXNom/C3669459C696F0C78625793A0051BFC0?EditDocument&id=E72E9669243DA2618625793B0012F2

29. Castaneira R, Molina R, Oropeza A, Frechero N. Importancia de un instructivo en la prevención de lesiones bucales en adolescentes con cáncer. *Rev Mex Pediatr*. 2014;*81*(1): 10-14.

30. Rocha-Buelvas A, Jojoa Pumalpa A. Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. CES Odontología. 2011; 24(2): 71-78.

31. Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan M, Saunders D, Mank A, Zadik Y et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Supportive Care in Cancer. 2014;23(1):223-236.

32. Barboza-Blanco G. (2016). Abordaje de las complicaciones orales del paciente oncológico sometido a quimio-radioterapia: un reto para la odontología actual. Revista Científica Odontológica. 2016;11(2).

33. Hartnett E. Integrating Oral Health Throughout Cancer Care. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2015;19(5):615-619.

34. Scully C, Epstein J. Oral health care for the cancer patient. European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology. 1996;32(5):281-292.

35. Castell P, Basté M, Creus V, Del Pino G, Gómez B, Gómez G, Trullàs A. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. Farmacia Hosp. 2001;25(2): 139-49.

36. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, Lockhart P, Baddour L, Levison M, Newburger J. Prevención de endocarditis infecciosa. Guías de la American Heart Association. Revista de la Asociación Dental Mexicana. 2007; 64(4): 131-157.