



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CÁNCERES HEREDITARIOS. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA Y SUS IMPLICACIONES
ODONTOLÓGICAS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

MORALES BARRIOS ESTELA

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO GENERAL	3
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
4. MARCO TEÓRICO	
4.1 HERENCIA Y ENFERMEDAD	4
4.1.1 HERENCIA	4
4.1.2 ANTESCEDENTES Y GENERALIDADES	4
4.1.3 PATRONES DE HERENCIA	7
4.1.4 ENFERMEDADES GENÉTICAS	7
4.1.4.1. ENFERMEDADES MONOGÉNICAS	8
4.1.4.2. ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES	9
4.1.4.3. ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	10
4.1.4.4. ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS	10
4.2. CÁNCER: MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD	12
4.2.1. TUMOR	12
4.2.2. NEOPLASIA	12
4.2.3. CÁNCER	13
4.2.4. ONCOGENES	14
4.2.5. GENES SUPRESORES DE TUMORES	15
4.2.6. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER	16
4.2.7. CARCINOGENÉISIS	17
4.2.8. INCIDENCIA DE CÁNCER	19
4.3. CÁNCER HEREDITARIO	21
4.4. CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO	25
4.5. CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO	28
4.6. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR	32
4.7. MELANOMA	33
4.8. CÁNCER DE PÁNCREAS	36
4.9. CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO	37
4.10. CÁNCER DE TIROIDES	38

5.	CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO	41
6.	IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA	46
6.1	PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES ORALES DERIVADAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA	47
6.2	COMPLICACIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A QUIMIOTERAPIA	50
6.3	COMPLICACIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO	55
6.4	TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES ORALES DERIVADAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA	57
7.	CONCLUSIONES	62
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Tomasa Barrios y Pedro Morales, por no perder la fé, por su apoyo y cariño incondicional; por su ejemplo de fortaleza, porque a pesar de las dificultades la familia es la que siempre está conmigo y porque saben que yo siempre estaré para ellos.

A mi hermana Adriana Morales por el apoyo que recibí a lo largo de mi carrera.

Gracias a Dios por permitirme llegar hasta este momento, por no dejarme desistir, por permitirme seguir al lado de las personas que quiero.

Gracias a mi tutor Dr. Luis Fernando J. por la confianza y el apoyo que recibí durante la elaboración de este trabajo.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad de causa multifactorial en la que intervienen tanto factores ambientales como genéticos. La mayoría de los casos de cáncer son esporádicos mientras que el 5-10% son de carácter hereditario y entre un 20-30% presentan agregación familiar.

En la actualidad se han descrito más de 200 síndromes de susceptibilidad hereditaria humana para desarrollar cáncer, los cuales han sido identificados a partir de estudios clásicos epidemiológicos y de análisis de ligamiento genético. En la mayoría de estos síndromes se han identificado las condiciones clínicas de los pacientes, sus patrones de herencia y los genes que predisponen al desarrollo del cáncer.

La identificación de cánceres hereditarios es de gran utilidad, ya que los familiares de los pacientes podrán beneficiarse de medidas eficaces no solo en la detección precoz, sino también en la prevención de los tumores; esta identificación se realiza por medio de la consulta de especialistas en oncogenética molecular, quienes deben ser competentes en las áreas de genética humana y biología molecular del cáncer.

Las familias e individuos en los que se sospecha que padecen cáncer hereditario, deben ser informadas mediante un proceso conocido como asesoramiento o consejo genético.

El final de todo consejo genético, entre otras cosas, es el poder ofertar a los sujetos en estudio una serie de medidas preventivas que permitan reducir el riesgo de aparición del cáncer o, en el peor de los casos, su detección precoz.

Por cada millón de habitantes con cáncer hasta 400 000 pueden presentar complicaciones bucales con una frecuencia del 100% cuando se aplica

radioterapia, en el 80% de los pacientes trasplantados, y en el 40% de los tratados con quimioterapia y radioterapia.

La quimioterapia y la radioterapia producen cambios en el recubrimiento de la cavidad oral, en la producción de saliva y alteran el equilibrio saludable de las bacterias; por lo tanto estas modificaciones dan origen a infecciones bucales, caries dental, problemas periodontales como hemorragias gingivales y por su puesto trismos, osteorradionecrosis y disfagia que causan incomodidad al paciente, puesto que no solo altera funciones fundamentales como la fonación, deglución sino también se acompaña de dolor persistente y dificultad para alimentarse.

2. OBJETIVO GENERAL

Que el cirujano dentista conozca la información actualizada sobre la incidencia de cáncer hereditario, y a su vez darle a conocer las recomendaciones para otorgar un servicio de calidad a los pacientes con cáncer que están o han recibido tratamiento oncológico.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la importancia e incidencia del cáncer hereditario.
- Identificar las características de los cánceres hereditarios que se presentan con mayor frecuencia.
- Identificar las implicaciones odontológicas que se tiene en un paciente con cáncer y saber cómo tratarlas.

4.1 HERENCIA Y ENFERMEDAD

4.1.1. HERENCIA

Se describe como todas aquellas características que el hombre hereda tanto físicas como mentales, normales y anormales. La ciencia que estudia la herencia biológica se llama genética, término que se deriva de la raíz griega gen, que significa “llegar a ser”. La genética humana analiza de forma científica las similitudes y diferencias entre los seres que constituyen la especie humana, sus causas y la manera en que se transmiten de generación en generación.¹

4.1.2. ANTECEDENTES Y GENERALIDADES

El concepto de gen surgió con Gregor Mendel en 1860, pese a que la palabra gen no fue acuñada hasta que otros repitieran sus descubrimientos, a principios del siglo XX. La palabra gen fue introducida por W. Johannsen en 1910 para designar la unidad hipotética de información responsable de la herencia de una característica individual en un organismo. La existencia de los genes fue deducida de la distribución estadística de caracteres heredables sencillos, entre la progenie de progenitores conocidos, durante varias generaciones. El marco intelectual lógico establecido por Mendel y aquellos que le siguieron es consistente con nuestro conocimiento actual de la estructura química de los genes, y de cómo esa información estructural determina los atributos de un organismo.²

La visión mendeliana de la herencia estuvo basada en dos importantes descubrimientos:

El primero es la existencia de segregación independiente. Los organismos contienen un par de genes para cada carácter único heredado; un miembro del par es de origen paterno, y el otro de origen materno. En cada generación, durante la formación de los gametos, se da la segregación de los miembros

de cada par de genes. Después de la fecundación se establece una nueva combinación. Cada miembro de un par de genes es ahora un alelo, y la forma particular del carácter especificado por cada alelo puede ser la misma, a este se le llama homocigoto, o puede ser diferente al que se le llama heterocigoto. El segundo descubrimiento mendeliano hace referencia a la distribución independiente de los alelos de los genes que especifican caracteres diferentes.²

A principios del siglo XIX fueron Thomas Hunt Morgan y sus colaboradores quienes demostraron que los genes estaban asociados a los cromosomas, trabajando en la mosca *D. Melanogaster*. Cada miembro de un par de alelos podía ser asociado a uno de los dos cromosomas homólogos, y la distribución independiente de los alelos podía entenderse si los diferentes pares alélicos estaban repartidos en diferentes cromosomas. Los estudios citogenéticos revelaron que los cromosomas homólogos podían entrelazarse durante la meiosis. Esto le permitió a Morgan asumir algún tipo de intercambio entre pares de cromosomas homólogos, que permitiría la creación de nuevas combinaciones de alelos ligados, este proceso fue denominado recombinación.²

Durante la primera década del siglo XX un médico inglés Archibald Garrod, notó que la herencia de ciertas particularidades y desórdenes metabólicos humanos seguía las leyes mendelianas, también notó que estos desordenes heredados eran debidos a la deficiencia o ausencia de algún enzima requerido para el metabolismo normal. A mediados de los años 40 se habían obtenido suficientes datos genéticos y bioquímicos como para establecer una correlación entre los dos campos, y establecer que la presencia o la ausencia de una enzima que era heredable y dependía de la expresión de un único gen. George Beadle y Edward Tatum, generalizaron esta correlación enunciando la sentencia “una enzima, un gen”. Como las enzimas son proteínas y muchas proteínas contienen más de una cadena polipeptídica, la noción evolucionó hasta transformarse en “un polipéptido, un gen”.²

Desde entonces se ha demostrado que algunos genes codifican para proteínas que no son enzimas, como las hormonas o las proteínas estructurales, y algunos otros controlan la producción de moléculas de RNA necesarias para la síntesis de proteínas. Los dos componentes de esta relación se describen a menudo como el genotipo y el fenotipo, términos que definen, respectivamente al gen y al producto (proteína o RNA) para el que codifica. Genotipo se refiere a la totalidad de la información genética que contiene una célula o un organismo dados. Fenotipo, es utilizado para referirse al conjunto de las características observables de una célula u organismo determinado, ya sea a nivel de proteínas concretas, o bien a la descripción de funciones o aspectos morfológicos o comportamentales. El termino genoma se utiliza para describir el conjunto de cromosomas propio de un organismo en particular y es distinto del termino genotipo que se refiere específicamente a la información contenida dentro de los cromosomas o del DNA.^{1,2}

La química de la genética de hoy tiene su origen en Friedrich Miescher, quien descubrió el DNA en 1869, durante los siguientes 85 años se desarrollaron nuevas metodologías para la purificación del DNA, para establecer la naturaleza de sus componentes químicos y de las reacciones entre ellos. En 1953 James Watson y Francis Crick condensaron la información que se tenía de la estructura del DNA en el clásico modelo de la doble hélice. La importancia e impacto de su descubrimiento se vio incrementada por la aceptación creciente de los descubrimientos de Oswald Avery y sus colegas, y de Alfred Hershey y Margaret Chase, quienes sugirieron que el DNA era el portador de la información genética. El papel central de la herencia, atribuido a los cromosomas, podría ser ahora trasladado al DNA que los cromosomas contienen.²

4.1.3. PATRONES DE HERENCIA

El patrón de herencia de un rasgo presente en el árbol genealógico depende de la localización cromosómica del gen (ligado a X o autosómico) y de si el fenotipo es dominante o recesivo. Por tanto existen cuatro patrones de herencia monogénica:

- Autosómica dominante.
- Autosómica recesiva.
- Dominante ligada a X.
- Recesiva ligada a X.

La herencia dominante y recesiva se define según fenotipos clínicos que no siempre reflejan el comportamiento del alelo desde el punto de vista molecular. Desde el punto de vista fenotípico el cáncer se hereda de modo dominante porque la pérdida aleatoria del alelo compensador siempre se produce en al menos una célula.¹

4.1.4. ENFERMEDADES GENÉTICAS

Las enfermedades hereditarias pueden clasificarse en:

1. Monogénicas: existe sólo un gen involucrado en la enfermedad por cada paciente.
2. Multifactoriales o complejas, (llamadas anteriormente poligénicas): existe más de un gen involucrado en la enfermedad, además de factores ambientales.

3. Mitocondriales: causadas por genes codificados en el DNA mitocondrial. Se presenta una herencia exclusivamente materna.
4. Cromosomales: se refiere a alteraciones en el número de cromosomas o bien a translocaciones cromosómicas.⁴

4.1.4.1. ENFERMEDADES MONOGÉNICAS.

MUTACIONES: Son cambios que se heredan de forma aleatoria, en la cantidad o estructura del material genético. Puede heredarse o producirse de modo esporádico en el ámbito monogénico, puede ser el resultado de:

- Sustitución – reemplazo de un único nucleótido por otro, sin ganancia o pérdida neta de material genético.
- Deleción o Inserción – pérdida de material cromosómico que va desde uno hasta muchos miles de pares de bases y que pueden producirse por recombinación o rotura cromosómica.
- Expansión de tripletes – es un tipo de inserción inestable que se ha asociado a diversos trastornos neurológicos. Las repeticiones de tripletes generalmente se producen con mayor número de copias en el gen de la enfermedad.
- Inversión – afectan desde dos a muchos miles de pares de bases.³

Las enfermedades monogénicas siguen el patrón de herencia mendeliana, la cual puede clasificarse como:

- Autosómica dominante
 - Todos los individuos afectados tienen un progenitor afectado.

- Sólo es necesario que uno de los dos alelos para un mismo gen, esté alterado para que se presente la enfermedad.
- Ambos sexos están afectados en proporciones similares
- Autosómica recesiva
 - Usualmente no hay historia familiar previa
 - La mayor probabilidad de encontrar un segundo afectado es un hermano del caso índice.
 - Ambos alelos de un mismo gen deben estar alterados para que se presente la enfermedad. Por esa razón ambos progenitores deben ser portadores de la alteración en uno de sus alelos. En el caso de un matrimonio consanguíneo esto es más probable que ocurra.
- Ligada al X
 - Este tipo de herencia está asociada a genes que se encuentran en el cromosoma X. Ya que las mujeres presentan dos cromosomas X y los hombres sólo uno, la forma en que se hereda este cromosoma afecta de diferente manera a hombres y mujeres.⁴

4.1.4.2. ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES

Las enfermedades multifactoriales se producen cuando se combinan pequeñas alteraciones en los genes con factores ambientales que predisponen a la enfermedad o la producen.

Está implicada en la etiología de muchas enfermedades comunes como:

- Malformaciones congénitas.
- Enfermedades frecuentes del adulto.
- Rasgos anormales.³

4.1.4.3. ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.

El crecimiento y la división mitocondrial dependen de los genes expresados tanto por los cromosomas mitocondriales como por los nucleares. El DNA mitocondrial se hereda de la madre debido a que los espermatozoides no aportan mitocondrias al cigoto. De este modo la enfermedad que resulta de las mutaciones en el DNA mitocondrial tiene herencia materna y los varones afectados no la pueden transmitir. ³

4.1.4.3. ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS.

Las enfermedades cromosómicas dependen de alteraciones que pueden ser numéricas o estructurales;

- Numéricas:
 - Cromosoma extra – trisomías.
 - Pérdida de un único cromosoma- monosomías.
 - Conjuntos haploides extra – tetraploidías o triploidías.
- Estructurales:
 - Translocación – intercambio de fragmentos cromosómicos, normalmente entre cromosomas distintos.
 - Inversión – surge cuando se producen dos roturas en el cromosoma y el DNA implicado rota 180 grados.
 - Isocromosoma – este cromosoma posee una duplicación de un brazo, pero carece del otro. Se produce por rotura de una cromátida con fusión por encima del centrómero o división transversal.
 - Duplicación y delección de fragmentos cromosómicos que implican muchos genes. – implica una copia extra de una región cromosómica.

- Cromosomas en anillo. – se producen por roturas próximas a los telómeros de un cromosoma que se reparan de modo aberrante formando un anillo y con pérdida de las regiones distales a la rotura.³

4.2. CÁNCER: MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD

4.2.1. TUMOR

Es una tumefacción que puede ser producida, entre otras cosas, por edema o hemorragia en un tejido. La palabra tumor a ha llegado a aplicarse casi exclusivamente a masas neoplásicas que pueden causar tumefacción cuando están en superficie corporal.⁸

4.2.2. NEOPLASIA

La neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede del de los tejidos normales y está incordiando con el de los mismos, y persiste de la misma manera excesiva después de cesar los estímulos que desencadenaron el cambio. En base a su comportamiento las neoplasias se clasifican en: benignas y malignas.

- Un tumor es benigno cuando los caracteres citológicos y macroscópicos se consideran totalmente inocuos, lo cual significa que seguirá localizado, no puede propagarse en otros sitios y, en consecuencia, suele ser susceptible de extirpación quirúrgica local y permite la supervivencia del enfermo.
- Los tumores malignos en conjunto se llaman cánceres, estos pueden invadir y destruir estructuras adyacentes y propagarse a sitios alejados para causar la muerte.⁸

Todos los tumores tanto malignos como benignos tienen dos componentes básicos:

- 1) El parénquima, formado por la proliferación de células neoplásicas
- 2) El estroma de sostén, formado por tejido conectivo, vasos sanguíneos y probablemente linfáticos.⁸

4.2.3. CÁNCER

El cáncer es una enfermedad que se origina por alteraciones en el material genético que conducen a un fenotipo celular caracterizado de manera principal por una proliferación descontrolada y la capacidad de invadir órganos vitales, siendo esta última la principal causa de mortalidad asociada con el cáncer.¹

El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular incontrolado. Las células normales están en equilibrio y existe un balance entre la proliferación, la quiescencia y la muerte. Las células malignas pueden tener la capacidad de crecer de forma autónoma y no están sujetas a los controles normales que regulan la división celular.³

Los procesos malignos se producen como consecuencia de mutaciones del ADN que provocan un aumento o disminución de la expresión de genes asociados con el control del ciclo celular. Las causas más comunes de alteración de la expresión de los genes son:

- Daño de origen químico – por benceno, nitrosaminas.
- Radiación – luz ultravioleta.
- Integración de DNA vírico en el genoma del huésped.
- Anomalías hereditarias.

Las primeras tres causas de la lista anterior son efectos por desgaste, lo que significa que las mutaciones tienden a aumentar con la edad.³

El cáncer representa la expansión clonal de una célula en la que se ha producido suficiente cambio del DNA genómico para transformar el fenotipo de la célula, desde el normal al de una célula maligna.¹

Habitualmente en la progresión a cáncer existe una acumulación de mutaciones que juntas producen la transformación maligna.¹

En la mayoría de los casos, el cáncer es una enfermedad multifactorial, en la que los factores genéticos y ambientales interactúan para iniciar la carcinogénesis.¹

Sin embargo, en una minoría (alrededor del 5%), la enfermedad sigue un patrón de transmisión familiar, lo que sugiere un síndrome de cáncer genético. La característica de las alteraciones genéticas que se segregan en estas familias ha contribuido a elucidar los eventos moleculares que subyacen en la génesis tumoral de las formas multifactoriales más frecuentes de la enfermedad.¹

Los genes que al mutar se asocian con cáncer pueden clasificarse en 2 categorías:

4.2.4. ONCOGENES

Los protooncogenes son genes normales que actúan para promover el crecimiento celular normal. La activación de los oncogenes a partir de los protooncogenes conduce a crecimiento celular anormal. Los oncogenes suelen ser dominantes desde el punto de vista de patrón hereditario, y como la mayoría de las mutaciones son de ganancia de función, aumenta la expresión del gen.

Pueden clasificarse según su localización en la vía normal de transducción de señales:

- 1) Factores de crecimiento.
- 2) Receptores del factor de crecimiento.
- 3) Proteínas posreceptor (segundos mensajeros).
- 4) Proteínas citoplasmáticas.
- 5) Proteínas nucleares.

La activación de los oncogenes se produce por la translocación, amplificación o mutaciones puntuales en oncogenes.^{1,3}

4.2.5. GENES SUPRESORES DE TUMORES

Se conocen también como antioncogenes, dado que normalmente inhiben la génesis tumoral. Los tumores se desarrollan si existe pérdida de ambos alelos normales de este tipo de gen, de este modo se considera que los genes supresores de tumores son recesivos desde el punto de vista del patrón hereditario.³

La pérdida de la actividad de los genes supresores tumorales puede producirse por daño en el genoma que conduzca a una mutación, reordenamiento, ausencia de disyunción, conversión génica, impronta o recombinación mitótica. O bien por interacción con proteínas celulares o víricas (Antígeno HPV E6 o Proteína E1b del adenovirus).³

La acumulación de alteraciones es lenta y requiere de varios decenios, por tanto, la aparición del cáncer esporádico solo se manifiesta en general después del quinto decenio de vida. Incluso en individuos herederos de alelos de genes que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer, la acumulación de alteraciones adicionales requiere de dos a tres decenios.³

El sustrato para el desarrollo del cáncer está en la secuencia del DNA y en el control epigenético de la cromatina, presentes en todas las células somáticas y germinales. A lo largo de toda la vida de una célula somática solo hace uso de una fracción de la información del material genético almacenado en su genoma, lo que le confiere una gran independencia, sin embargo esta autonomía también representa un gran riesgo pues un error en la secuencia de DNA o una alteración, o mal funcionamiento del mecanismo del control

epigenético puede llevar a fenotipos celulares anormales tales como el de células cancerosas.^{1,3}

4.2.6. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER

Las alteraciones en el DNA de las células cancerosas se presentan en forma de cambios en la secuencia de los nucleótidos y/o alteraciones epigenéticas que alteran al menos 7 procesos internos de las células:

- 1) Proliferación autónoma, independiente de señales externas.
- 2) Incapacidad para responder a señales que frenan la proliferación.
- 3) Inmortalización que capacita a una división interrumpida.
- 4) Resistencia a la inducción fisiológica o farmacológica de muerte.
- 5) Alteración del metabolismo energético celular.
- 6) Evasión de la respuesta inmune.
- 7) Inestabilidad genómica.

Se reconocen otras 4 características que implican una interacción anormal con el entorno tisular:

- 1) Capacidad de inducir angiogénesis tumoral.
- 2) Capacidad de reclutar células normales que apoyan la progresión tumoral.
- 3) Capacidad de invadir tejidos vecinos y diseminarse por sangre a órganos distantes.
- 4) Un microambiente con características pro-inflamatorias.

Esto implica que el fenotipo de una célula de cáncer no resulta de un evento aislado sino que se manifiesta después de acumular varias alteraciones; además, las células están en un microambiente favorable para un proceso de selección que desemboca en células con capacidad metastásica.¹

Es importante mencionar también que la proliferación y la supervivencia de las células normales están controladas por protooncogenes (promotores del crecimiento) y por genes supresores de tumores (inhibidores del crecimiento). Las alteraciones en estos genes, tanto adquirida de modo somático, como heredadas, o ambas, pueden producir un cáncer.³

4.2.7. CARCINOGENÉISIS

Para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica se requieren varias mutaciones en varios genes y eso ocurre a través de mucho tiempo, a veces de años de estar expuesto a un agente carcinogénico.¹

El cáncer comienza en una célula, es decir que es de origen monoclonal. Esa célula alterada escapa a los controles que anteriormente habíamos mencionado y se vuelve "anárquica", iniciando una generación de más "células anárquicas" que a su vez pueden inducir a cambios similares en las células vecinas. Pero no sólo afectan a la célula las mutaciones inducidas por los carcinógenos, sino que a lo largo de cada división celular (recordemos que pueden llegar a 50 divisiones) se producen errores espontáneos en cada duplicación y los mismos se van acumulando constituyendo un factor intrínseco de riesgo; aquí vale la pena señalar que los radicales libres son productos normales del metabolismo celular, pero un exceso de los mismos puede acarrear efectos genotóxicos por lo que toma vigencia el valor de los suplementos dietarios con antioxidantes.⁹

La mutación genética conduce a la modificación de los productos que codificaría el gen normal y en la vía de la carcinogénesis darán origen a:

a) Los cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales. El análisis citogenético ha permitido individualizar algunos genes cuyas mutaciones han demostrado ser de predisposición familiar.

b) Los cánceres esporádicos, donde las alteraciones genéticas dependen de los mutágenos ambientales (virus, radiaciones o sustancias químicas).⁹

En la predisposición no heredable, la mutación de algunos genes conduce a consecuencias metabólicas que podría significar una ruta hacia la carcinogénesis.³

Los carcinógenos químicos pueden actuar como inhibidores o activadores de enzimas que a su vez podrían facilitar la acción de esos carcinógenos en el daño genómico y activar algunos oncogenes.⁹

Cabe señalar que existen dos mecanismos por los cuales los genes pueden alterarse:

a) Genético: donde se producen alteraciones estructurales del genoma por cambios en la disposición de los propios genes o de sus bases, como ser las mutaciones, translocaciones o deleciones.

b) Epigenético: en acciones moleculares por alteraciones de las enzimas o de los sustratos de las mismas, tal es el caso de la metilación de las bases.¹² Este mecanismo generalmente compromete simultáneamente los dos alelos y la hipometilación conduce a la mayor expresión de los genes, por lo tanto, una mayor cantidad de la enzima metiltransferasa altera la expresión de oncogenes. Esta enzima se encuentra elevada en los tejidos tumorales.

Para una mejor comprensión de los mecanismos epigenéticos deben tenerse en cuenta tres enzimas que juegan un rol importante en la susceptibilidad al cáncer: citocromo p 450 monoxigenasa; glutatióntransferasa y acetiltransferasa.⁹

4.2.8 INCIDENCIA DE CÁNCER

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para las próximas dos décadas, se espera que la incidencia de cáncer en el mundo aumente a 22 millones por año y que el incremento en la mortalidad para el mismo periodo sea de 13 millones anuales. La región de las Américas se encuentra en el segundo lugar de incidencia (242.5 por 100 000 habitantes) y en el tercer lugar de mortalidad (101.0 por 100 000 habitantes) por cáncer.

De los países que conforman esta región, México es uno de los que tienen menor incidencia (131.5 por 100 000 habitantes) y mortalidad (68.9 por 100 000 habitantes) por esta causa. En 2011, las muertes por neoplasias malignas en México ocuparon el tercer lugar (12.1%) como causa de muerte en hombres y en mujeres, después de las enfermedades del corazón y la diabetes mellitus. Aunque la frecuencia varía de acuerdo con la edad, los principales cánceres en hombres fueron: próstata (16.2%), pulmón (12.4%), estómago (8.3%), hígado (7.5%) y colon (5.1%); mientras que los más recurrentes en mujeres fueron: mama (14.3%), cérvix (10.8%), hígado (7.8%), estómago (7.3%) y pulmón (6.6%).

Los grupos de edad más afectados fueron: menores de 15 años (leucemias), en ambos sexos; mayores de 25 años, en mujeres y mayores de 45, en hombres.

La incidencia del cáncer ha aumentado en las últimas décadas. En relación con el cáncer de mama, la incidencia en Europa es de alrededor de 135.000 casos nuevos y en Estados Unidos de 184.000. Estas cifras nos indican que 1 de cada 12 mujeres tendrá cáncer de mama.

El cáncer de colon es la enfermedad maligna de mayor incidencia en la población si tenemos en cuenta a hombres y mujeres. La predisposición

familiar al cáncer ha sido un hecho reconocido durante muchos años. El descubrimiento de algunos de los genes implicados en la herencia de algunas enfermedades malignas, como en el cáncer de mama/ovario y en el cáncer colorrectal, ha representado un gran avance y un reto en la prevención del cáncer.

En ambas patologías se han estudiado muchos factores de riesgo, y se han desarrollado modelos para ayudar a cuantificar el riesgo de cada individuo a padecer un cáncer. Estos modelos están basados en la historia personal y familiar de cáncer, siendo la historia familiar el factor más importante de riesgo a padecer cáncer.⁵

4.3. CÁNCER HEREDITARIO

Como ya se ha mencionado, la mayoría de los cánceres se originan por el acúmulo de mutaciones somáticas que no afectan a la línea germinal y que no son heredables a la descendencia. No obstante, un 20% de los pacientes oncológicos presentan una historia familiar previa de cáncer, lo que puede asociarse a estilos de vida, factores externos, coincidencias dentro de la familia o factores genéticos. En un 5-10% de los casos existe una alteración genética heredada identificada, relacionada con el origen de la enfermedad. Se trata de mutaciones que afectan a células germinales transmitidas de una generación a otra, lo que se conoce como cáncer hereditario. La existencia de estas mutaciones supone una predisposición, un aumento adicional del riesgo de desarrollar cáncer.⁷

Actualmente, se conoce la existencia de mutaciones en genes concretos relacionados con la aparición de determinados tipos de tumores. Los síndromes hereditarios más frecuentes son el Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH), relacionado directamente con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2; y el Cáncer Colorrectal (CCR). Éste último engloba dos síndromes, el Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch, relacionado con mutaciones en los genes MLH1 y MSH2; y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), relacionada con mutaciones en el gen APC. No obstante, existen casos de cáncer con historia familiar en los que no ha sido posible hasta ahora identificar una alteración genética concreta.⁷

Al día de hoy se han identificado más de 200 síndromes hereditarios asociados con un incremento en el riesgo de cáncer, caracterizados por la aparición de neoplasias malignas primarias en múltiples miembros de una familia y que en

algunos casos se asocian con anomalías congénitas. Fue precisamente la observación de agrupaciones familiares de estas anomalías congénitas lo que llevó a observar también los primeros casos de cáncer hereditario.¹²

En 1866, el cirujano francés Paul Broca publicó por primera vez un ejemplo de cáncer de mama hereditario en el que describía cuatro generaciones de mujeres afectadas de cáncer de mama en la familia de su mujer. A lo largo del siglo XX se realizaron numerosas descripciones clínicas de agrupaciones familiares de cáncer, sin embargo, fueron la teoría de Knudson a principios de los años setenta, junto con el descubrimiento en el año 1986 del primer gen de susceptibilidad al cáncer, Rb, implicado en el retinoblastoma familiar los dos hitos que marcaron una nueva era en el campo del cáncer hereditario.¹²

En la forma hereditaria, una mutación (alteración en la información genética) se encontraría en la línea germinal, transmitiéndose de generación en generación y confiriendo a los portadores una susceptibilidad muy alta a padecer el cáncer. Esta susceptibilidad se heredaría de forma autosómica dominante, es decir, un gen anormal de uno de los padres sería suficiente para causar la susceptibilidad a sufrir la enfermedad, aunque la segunda copia del gen del otro progenitor fuera normal.^{12, 23}

TABLA 1. Características que sugieren susceptibilidad heredada al cáncer en una familia.
○ Varios familiares cercanos de primer o segundo grado, con un cáncer frecuente.
○ Varios familiares cercanos con cánceres genéticamente asociados.
○ Dos miembros de una familia con un mismo cáncer infrecuente.
○ Una edad de inicio anormalmente precoz.
○ Tumores bilaterales en órganos pares.

○ Tumores simultáneos o sucesivos.
○ Tumores en dos órganos diferentes en un individuo.
Fuente. Lisker R, Grether P, Zentella A. Introducción a la Genética Humana. 3ra edición. México. El Manual Moderno S.A. de C.V.; 2013.

La lista de síndromes de cáncer hereditario es larga. La mayoría de ellos sigue un modelo de herencia autosómico dominante con penetrancia variable. Por lo tanto, las familias afectadas suelen presentar unas características que facilitan su diagnóstico clínico: múltiples casos de cáncer en la familia o en un individuo, aparición a edades jóvenes, bilateralidad o multiplicidad de los tumores, neoplasias en ciertas etnias o en un sexo determinado, estigmas físicos asociados.⁵

Tabla 2. Síndromes de predisposición hereditaria a cáncer		
• S. cáncer de mama y ovario hereditario	• S. Muir Torre	• Cáncer testicular hereditario
• S. Li-Fraumeni	• Xeroderma pigmentoso	• S. predisposición rhabdoide
• S. Cowden	• S. Rothmund Thomson	• S. predisposición a cáncer vascular/sistema nervioso central
• S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	• S. Bloom	• Paraganglioma hereditario
• Ataxia telangiectasia	• Anemia de Fanconi	• Retinoblastoma
• S. Lynch	• S. Shwachman-Diamond	• S. predisposición rhabdoide

• Poliposis adenomatosa fam.	• S. Nijmegen • Exostosis múltiple	• Poliposis adenomatosa atenuada
• S. Canale-Smith	• S. cáncer renal/leiomioma	• Cáncer gástrico hereditario
• S. Wiskott-Aldrich	• Complejo de Carney	• Poliposis juvenil
• Inmunodeficiencia común variable	• S. Werner	• S. Peutz-Jeghers
• Inmunodeficiencia combinada severa	• Neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN 1)	• S. cáncer de páncreas y melanoma hereditario
• S. linfoproliferativo ligado a cromosoma X	• Neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2)	• Pancreatitis hereditaria
• Cáncer próstata hereditario	• Cáncer familiar papilar de tiroides	• S. Turcot
• S. Simpson-Golabi-Behmel	• Neurofibromatosis tipo 1	• T. estroma gastrointestinal familiar
• S. von Hippel-Lindau	• Neurofibromatosis tipo 2	• S. melanoma hereditario
• S. Beckwith-Wiedemann	• Esclerosis tuberosa	• S. Gorlin
• S. tumor de Wilms	• Complejo de Carney	• S. Cowden
• Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental	• S. Birt-Hogg Dubé	• Translocación constitucional
• S. carcinoma renal	• Cáncer de vejiga	
Fuente. Caldés T. Cáncer hereditario: fundamentos genéticos. Psicooncología. 2005; 2 (2-3): 183-196.		

4.4 CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO.

El cáncer de mama se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer en forma descontrolada. Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una protuberancia (masa o bulto). El tumor es maligno (cáncer) si las células pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a áreas distantes del cuerpo. El cáncer de seno ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer.⁷

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres a nivel mundial. Según la OMS, supone el 22.7% de todos los cánceres femeninos. La detección temprana en un periodo asintomático mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad, de tal manera que un diagnóstico precoz conlleva un gran aumento de las posibilidades de curación, aumentando la supervivencia entre un 25 y 30% en mujeres de edad superior a los 49 años. Por otro lado, el cáncer de ovario representa el 3% de los tumores femeninos y es la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer. Las fases iniciales de la enfermedad suelen ser asintomáticas. Debido a esto, en el 70-80% de los casos el diagnóstico se produce de forma tardía, lo que convierte al cáncer de ovario en la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico.⁷

El componente genético hereditario se encuentra presente en un 5-10% de los casos de cáncer de mama y de ovario, siendo mutaciones en BRCA1 y BRCA2 las responsables de gran parte de los casos. En 1866 se detectó el primer indicio de la existencia de un componente hereditario en el cáncer de mama familiar. Desde entonces, se han detectado un gran número de familias con cáncer de mama y/u ovario en varios miembros, lo que lleva a la conclusión de la existencia de un componente hereditario, ya que no se puede determinar

como única causa la acción de factores ambientales o coincidencias familiares.^{7,11}

Como ya se ha mencionado anteriormente, los genes BRCA1 y BRCA2 son genes de alta predisposición al CMOH. El gen BRCA1 se encuentra en el cromosoma 17, y su relación con el cáncer de mama hereditario fue descubierta en 1990, siendo posteriormente caracterizado en 1994. BRCA2 se encuentra en el cromosoma 13 y fue caracterizado en 1995. Ambos genes tienen una importante función en la reparación de las roturas de doble hebra del ADN, corrigiendo daños que pueden desencadenar graves aberraciones cromosómicas.⁷

Existen múltiples mutaciones diferentes asociadas a BRCA1 y BRCA2, de entre las cuales casi un 50% se han clasificado como patogénicas. En general, son mutaciones con una alta penetrancia, estimándose que el riesgo de cáncer de mama en portadores de mutaciones en BRCA1 es de un 57% y de un 49% para mutaciones en BRCA2. Por otro lado, el riesgo de cáncer de ovario en portadores de BRCA1 es de un 40% y de un 18% para BRCA2. Es importante señalar que mutaciones en BRCA1 se relacionan también con un aumento del riesgo de padecer otros tipos de cánceres, como tumores ginecológicos, cáncer de páncreas y cáncer de próstata. Mutaciones en BRCA2 se relacionan también con cáncer de páncreas, de próstata, y de estómago.⁷

El componente genético no es la única causa que se relaciona con el CMOH. Existen otros posibles factores, alternativos o complementarios, que favorecen o aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Además, la presencia o exposición a estos factores de riesgo explicaría también el agrupamiento familiar del cáncer de mama y ovario. Los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama y de ovario son los siguientes:

- Edad: En el cáncer de mama es el factor de riesgo más importante. Entre los 20 y 40 años el riesgo se incrementa en un 0.5%, llegando a

aumentar hasta un 5.48 % entre los 65 y 85 años. La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico se encuentra en torno a los 56 años.

- La nuliparidad y el primer embarazo tardío aumentan el riesgo. Cuanto más joven es la mujer en su primera gestación llevada a término, menor es su probabilidad de cáncer de mama en el futuro. España es el país europeo donde más se retrasa la edad del primer embarazo. Además, la tasa de natalidad de las mujeres españolas es de las más bajas, con una media de 1.2 embarazos. Estos datos pueden relacionarse con el aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 45 años.
- La menarquia temprana, menopausia tardía y el uso de terapia hormonal sustitutiva tras la menopausia se relacionan con un aumento del riesgo, debido a la exposición prolongada a los estrógenos endógenos. La menopausia adelantada artificialmente parece reducir el riesgo hasta un 64%.
- En cuanto a los factores nutricionales, se han relacionado con la carcinogénesis. El sobrepeso, obesidad y consumo de alcohol se relacionan con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama.
- Las enfermedades benignas de carácter proliferativo de la mama, como la hiperplasia ductal y lobulillar atípicas, aumentan el riesgo hasta 3.5 veces con respecto a la población general.
- La exposición a radiaciones se relaciona con un aumento del riesgo de padecer cáncer en diversos órganos, entre ellos la mama, siendo este riesgo dependiente de la dosis recibida.⁷

En cuanto al cáncer de ovario, la nuliparidad es un importante factor de riesgo, mientras que el uso de anticonceptivos orales tiene un efecto protector. Parece existir una relación entre el aumento del riesgo con el consumo excesivo de

grasas y la exposición al talco, sin embargo, los resultados de los estudios en este campo no son concluyentes.⁷

En cuanto al tratamiento existen diversas maneras de tratar el cáncer de mama, dependiendo de su tipo y etapa.

Tratamientos locales: Cirugía y Radioterapia.

Tratamientos sistémicos: Quimioterapia, Terapia hormonal, Terapia dirigida, Inmunoterapia.

Los pacientes podrían recibir recibirán más de un tipo de tratamiento.

4.5 CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO.

El cáncer de colón en su mayoría comienza como un crecimiento llamado pólipo en el revestimiento interno del colon o del recto. Algunos tipos de pólipos pueden convertirse en cáncer en el transcurso de varios años. La probabilidad de transformarse en un cáncer depende del tipo de pólipo. Los dos tipos principales de pólipos son:

- Pólipos adenomatosos (adenomas): estos pólipos algunas veces se transforman en cáncer. Debido a esto, los adenomas se denominan afecciones precancerosas.
- Pólipos inflamatorios y pólipos hiperplásicos: estos pólipos son más frecuentes, pero en general no son precancerosos.

Además del tipo, otras características de los pólipos que pueden aumentar las probabilidades de que contengan cáncer o que un individuo padezca de cáncer

colorrectal incluyen: el tamaño (mayor de 1cm), el número encontrado (más de dos), y si se observa displasia en el pólipo después de extirparlo.¹⁰

La displasia, otra afección precancerosa, es un área del pólipo o del revestimiento del colon o del recto en el que las células tienen un aspecto anormal pero sin llegar a tener la apariencia de células cancerosas verdaderas. Si se forma cáncer dentro de un pólipo, con el pasar del tiempo, puede comenzar a invadir el espesor de la pared del colon o del recto.¹⁰

La pared del colon y del recto está compuesta por varias capas. El cáncer colorrectal se origina en la capa más interna (la mucosa) y puede crecer hacia el exterior a través de algunas o de todas las demás capas. Cuando las células cancerosas se encuentran en la pared, éstas pueden crecer hacia los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos (canales diminutos que transportan material de desecho y líquido). Desde allí, las células cancerosas pueden desplazarse a los ganglios linfáticos cercanos o a partes distantes del cuerpo.¹⁰

La etapa (extensión) de un cáncer colorrectal depende de cuán profundamente crece en la pared y si se ha extendido fuera del colon o del recto.¹¹

El cáncer de colon, o colorrectal (CCR), es el segundo tipo de tumor más frecuente por incidencia (14,9%) y mortalidad (15,2%) en la mujer, por detrás del cáncer de mama, aunque es menos frecuente que en el hombre, lo que sugiere un posible efecto protector de las hormonas femeninas. Existen variaciones en su incidencia según la raza y los estilos de vida, siendo los factores de riesgo más importantes la edad, los factores ambientales, y los factores genéticos.¹⁰

El CCR representa aproximadamente el 10-15% de todos los cánceres. Tras el cáncer de pulmón, es la segunda causa de muerte por cáncer en países

industrializados. Así mismo, en países occidentales el cáncer de colon es el segundo en incidencia, por detrás del cáncer de mama en mujeres y el cáncer de pulmón en hombres.⁷

Como se ha descrito anteriormente, en torno al 5-10% de los casos de CCR se asocia a causas hereditarias. Los principales síndromes hereditarios asociados al CCR son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch.⁷

La PAF sigue un patrón de herencia autosómica dominante, y es originada por mutaciones germinales en el gen supresor tumoral APC, situado en el cromosoma 5. La PAF es la responsable del 1% de los cánceres colorrectales y afecta por igual a ambos sexos. Es una enfermedad caracterizada por la presencia, en sujetos jóvenes, de múltiples pólipos a lo largo de la mucosa de colon y recto, que pueden transformarse en formaciones malignas antes de los 45 años de edad. El riesgo de CCR en pacientes con PAF es del 100%. Existen también variantes atenuadas que implican un menor riesgo de cáncer. Además, este síndrome se asocia con un aumento del riesgo de padecer otras patologías, como cáncer de duodeno, páncreas, tiroides y tumores cerebrales.⁷

El CCHNP o síndrome de Lynch sigue un patrón de herencia autosómica dominante y tiene su origen en mutaciones germinales en genes que codifican proteínas responsables de la reparación del ADN, principalmente son el gen MLH1 y MSH2. Este síndrome está implicado en el 2-4% de los casos de CCR. La principal manifestación es la presencia de tumores en el colon. La edad de diagnóstico se sitúa en torno a los 45 años. El riesgo de padecer CCR en individuos portadores de estas mutaciones es del 80% a lo largo de su vida. El síndrome de Lynch se relaciona también con tumores extracolónicos, como cáncer de endometrio, estómago u ovario.⁷

Sin dejar de lado el componente hereditario, existen otros factores asociados a un aumento del riesgo de padecer CCR:

- Hábitos dietéticos: los datos actuales parecen relacionar la ingesta de frutas, verduras y fibra con una disminución del riesgo. El consumo elevado de grasas, por el contrario, aumenta el riesgo de cáncer de colon. La obesidad es el factor dietético más determinante en relación con el aumento de la probabilidad de desarrollar CCR, estimándose que casi el 30% de los cánceres de colon se relacionan con un IMC superior a 25 kg/m².
- La presencia de enfermedades inflamatorias intestinales, sobre todo la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, aumentan el riesgo. La presencia de pólipos en colon y recto son otro importante factor de riesgo. Además, sujetos con antecedentes personales de cáncer colorrectal presentan riesgo de recaídas, pudiendo desarrollar nuevamente la enfermedad una vez remitida.⁷

Existen diversas maneras de tratar el cáncer colorrectal, dependiendo de su tipo y etapa.

Tratamientos locales: Cirugía, Radioterapia, Ablación o embolización.

Tratamientos sistémicos: Quimioterapia, Terapia dirigida.

Se pueden combinar diferentes tipos de tratamiento, simultáneamente o uno después del otro, dependiendo de la etapa del cáncer y de otros factores.

4.6 POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La poliposis adenomatosa familiar o PAF es una afección hereditaria en la que se forman numerosos pólipos (crecimientos que sobresalen de las membranas mucosas) en las paredes interiores del colon y el recto, los cuales aumentan el riesgo de padecer de cáncer colorrectal. ¹⁰

La forma autosómica dominante de la poliposis adenomatosa familiar es causada por una mutación en el gen APC. Los individuos afectados desarrollan cientos de miles de pólipos colónicos precancerosos (por encima de 100 pólipos), comenzando, en promedio, a los 16 años (rango 7-36 años). A los 35 años, el 95% de los individuos con PPA tienen pólipos APC portadores de mutación están en riesgo particularmente alto de cáncer de colon. Siete por ciento de los individuos no tratados (sin colectomía) con FAP desarrollan cáncer de colon a los 21 años, 87% a los 45 años y 93% a los 50 años. La edad media del diagnóstico de cáncer de colon en pacientes no tratados es de 39 años (rango 34-43 años). Las manifestaciones extracolónicas están presentes de forma variable e incluyen: pólipos del fondo gástrico y duodeno, osteomas, anomalías dentales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CRES), tumores de tejidos blandos, tumores desmoides y cánceres asociados.¹¹

La enfermedad es clínicamente heterogénea y las diferencias en el fenotipo se relacionan con la localización de la mutación en APC. Pueden desarrollarse portadores de mutaciones: FAP clásico; El síndrome de Gardner (FAP, osteomas y tumores de tejidos blandos incluyendo quistes epidermoides, fibromas y tumores desmoides); Síndrome de Turcot (tumores FAP y CNS, por lo general meduloblastoma) o atenuado FAP (un riesgo significativo para el cáncer de colon, pero menos del colon pólipos-de 10 a 99 (media de 30), el diagnóstico de cáncer de colon a una edad más tarde). ¹¹

En la FAP, la penetrancia del cáncer de colon es del 100% en individuos no tratados y se desarrollan múltiples cánceres. El riesgo durante toda la vida de la malignidad del intestino delgado es también significativo (4-12%) con una edad media de diagnóstico de alrededor de 48 años (rango 17-81); la mayoría de ellos se producen en el duodeno. El cáncer de intestino delgado distal al duodeno se produce, pero es raro. El riesgo de otras neoplasias malignas como el cáncer de páncreas, el cáncer de tiroides, el meduloblastoma, el hepatoblastoma y el adenocarcinoma de conducto biliar está aumentado, pero el riesgo no supera el 2% para ninguno de estos tumores malignos.¹¹

4.7 MELANOMA

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que aparece cuando las células llamadas melanocitos se convierten en malignas.¹⁹

Según la Organización Mundial de la Salud, la incidencia de cáncer de piel se ha triplicado en las últimas dos décadas. En el mundo se registran anualmente de 2 a 3 millones de casos de cáncer de piel no melanoma y 160,000 casos de melanoma maligno. Una de cada seis personas padecerá una neoplasia cutánea maligna a lo largo de su vida. El tumor más frecuente en la población mexicana es el carcinoma basocelular, seguido del carcinoma epidermoide y el melanoma maligno. Con el adelgazamiento de la capa de ozono se pierde la capacidad de protección contra las radiaciones ultravioleta. El principal factor de riesgo de cáncer cutáneo es el antecedente de fotoexposición aguda y crónica. El daño celular afecta a personas menores de 20 años y se caracteriza por ser acumulativo, lo que incrementa la carcinogénesis en la edad adulta.¹⁹

La incidencia de cáncer de piel en México es difícil de calcular porque no se registra para control epidemiológico, sólo se reportan algunos casos o se estima la prevalencia en ciertos sectores del país. En el año 2011, en el Hospital General de México se realizó un estudio retrospectivo de cinco años donde se encontró aumento de estas neoplasias en personas menores de 40 años, sin antecedentes de enfermedades genéticas y con predominio en el sexo femenino.¹⁹

Los factores de riesgo de cáncer de piel no melanoma son: fototipo cutáneo, edad, sexo, exposición solar y antecedentes familiares y personales. Para el melanoma maligno se agregan los nevos (número, tamaño, atipias) en el momento de la exploración clínica. Los fototipos más frecuentes de estas neoplasias son los claros I-III (según la clasificación de Fitzpatrick), la exposición a la luz ultravioleta, la ocupación al aire libre, el sexo masculino y la aparición a partir de la cuarta década de la vida. Otros factores son: el virus del papiloma humano (VPH fenotipos 5 y 8), radiaciones ionizantes, arsenicales, hidrocarburos aromáticos, tabaquismo, inmunosupresión y los tratamientos con fototerapia (PUVA terapia). Algunas mutaciones genéticas que se expresan como síndromes, como el xeroderma pigmentoso, la epidermodisplasia verruciforme o el síndrome de nevos basocelulares. En nuestro medio se considera como factor de riesgo el tiempo de retardo en el diagnóstico y la demora en recibir atención médica en el grupo de población con recursos económicos limitados.¹⁹

Las mutaciones en la línea germinal en el gen CDKN2A (p16) predisponen al melanoma cutáneo maligno (MM) y en el contexto del síndrome familiar de melanoma múltiple multifocal (FAMMM). La penetrancia para el melanoma en parientes con mutaciones de CDKN2A se estima en 58-92% a los 80 años de edad y varía con la geografía.¹¹

Los portadores de las mutaciones de CDKN2A se benefician del cribado para el melanoma maligno. ¹¹

En cuanto a sus formas clínicas se observó que en todos los segmentos corporales se encontraron lesiones, incluidas las mucosas. La mayor parte se localizó en zonas de fotoexposición, excepto el melanoma maligno. El carcinoma basocelular predomina en la cabeza y, de ésta, el orden de frecuencia es el ala nasal, zona malar y párpado inferior, seguido del tronco. El carcinoma epidermoide aparece en la cabeza, con predominio en el labio inferior, zona malar y región frontal, seguido de las extremidades superiores. El melanoma maligno se encuentra en las extremidades inferiores. La mayor parte de las lesiones se localizan también en las plantas, seguidas del tronco. El resto de las neoplasias malignas predominó en la zona de la y el tronco. ¹⁹

Las variedades clínicas más frecuentes del carcinoma basocelular son: tumoral, plano superficial y morfeiforme (esclerodermiforme). ¹⁹

En el carcinoma epidermoide las variedades clínicas son nodular queratósico, superficial (enfermedad de Bowen) y ulcerada. ¹⁹

En el melanoma maligno son: nodular, acral lentiginoso y melanoma léntigo maligno. ¹⁹

El resto de las neoplasias son: sarcomas, linfomas cutáneos y dermatofibrosarcoma protuberans. ¹⁹

El tratamiento del melanoma depende del tipo y del estadio del tumor, así como de otros factores como el estado de salud y la edad del paciente. Existen cuatro tipos de tratamiento que pueden utilizarse de forma combinada:

Tratamientos locales: Cirugía, Radioterapia.

Tratamientos sistémicos: Quimioterapia, Inmunoterapia.

4.8 CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas (CP) es, en la actualidad, la cuarta causa de muerte por cáncer y, a pesar de múltiples avances, sigue presentando un pésimo pronóstico. Todos los años, unas 46,420 personas son diagnosticadas con la enfermedad, y 39,590 morirán, según el Instituto Nacional del Cáncer. El cáncer de páncreas representa menos del 3 por ciento de los nuevos diagnósticos de cáncer cada año, pero es agresivo y mortal. La tasa de supervivencia a los cinco años no es más que del 5%. Ya que si no se trata adecuadamente a los pacientes pueden morir rápidamente.²⁰

Los factores de riesgo más importante son:

- Tabaco
- Pancreatitis crónica (inflamación del páncreas)
- Condiciones hereditarias (incluyendo pancreatitis hereditaria)
- Síndromes familiares de cáncer de páncreas
- Diabetes de larga duración

Sólo algunas mutaciones de CDKN2A parecen conferir un riesgo elevado de cáncer de páncreas, en particular la mutación de p16 Leiden originaria de los Países Bajos, de las familias positivas de mutación CDKN2A muestra cáncer de páncreas, y en estas familias el riesgo de cáncer pancreático durante toda la vida oscila entre el 11 y el 17%.¹¹

El cribado del cáncer de páncreas debe ser considerado para los portadores solamente si hay antecedentes familiares de cáncer de páncreas. Otros genes que predisponen al cáncer de páncreas incluyen BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y LKB1, pero su penetrancia para el cáncer de páncreas es baja (<10%).¹¹

Los síntomas típicos del cáncer de páncreas son: ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso.²⁰

El tratamiento para el cáncer de Páncreas suele ser:

Tratamientos locales: Cirugía, Radioterapia.

Tratamientos sistémicos: Quimioterapia.

4.9 CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

El cáncer gástrico difuso hereditario es un tipo de cáncer que afecta las paredes del estómago produciendo un engrosamiento, pero sin formar tumores que lo distingan. El cáncer gástrico más frecuente es el adenocarcinoma (ACG) que tiene dos tipos histológicos diferenciados, el intestinal y el difuso. Se han identificado diferentes factores ambientales relacionados con el desarrollo del cáncer gástrico entre los que destacan *Helicobacter pylori*, el tabaco y diversos factores dietéticos, además de los factores hereditarios. El ACG no suele presentar síntomas y cuando los produce suele ser ya un proceso avanzado, por lo que el pronóstico es, en esos casos, peor.¹¹

El cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) es la susceptibilidad autosómica dominante (también conocida como carcinoma anillo de sello o aislado de tipo celular de carcinoma), causada por mutaciones de la línea germinal en el CDH1 gen, que codifica la proteína E-cadherina. La edad media de aparición del cáncer gástrico es de 38 años (rango de 14-69). La mayoría de los cánceres gástricos en individuos con una mutación CDH1 ocurren antes de los 40 años de edad. El riesgo acumulado de cáncer gástrico a los 80 años es del 80%. El manejo de individuos con mutación predisponente al cáncer CDH1 es una intensa vigilancia para la detección temprana y el tratamiento del cáncer

gástrico o la gastrectomía profiláctica. Además, las mujeres con un CDH1mutación tienen alrededor de 45% de riesgo de cáncer de mama lobular y están en riesgo significativo de desarrollar doble cánceres primarios de la mama y el estómago.¹¹

El tratamiento del ACG debe basarse en la cirugía en los casos en los que el tumor es resecable. Sin embargo, sigue siendo motivo de controversia cuál es la técnica quirúrgica más idónea. Además del adenocarcinoma, existen otros tipos histológicos como el linfoma gástrico, los carcinoides y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST).¹¹

4.10 CÁNCER DE TIROIDES

El carcinoma de tiroides se presenta usualmente como un nódulo solitario o como nódulo dominante que resalta dentro de un tiroides multinodular con o sin adenopatías regionales. La presencia de nódulos tiroideos es común, especialmente en países con inadecuada suplencia de yodo y su importancia radica en descartar malignidad en los mismos. Aproximadamente 5% de los nódulos tiroideos clínicamente palpables demuestran malignidad. El cáncer de tiroides se origina en cualquiera de las células componentes del tiroides (célula folicular y célula C o parafolicular). De acuerdo con la célula que les da origen, estos tumores tienen genética y comportamiento biológico diferente.²¹

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. En el mundo se estiman 212.000 casos nuevos anuales, para una tasa de incidencia de 3,1 por 100.000.²¹

El riesgo de cáncer de tiroides en la vida es de aproximadamente el 35% con mediana de edad de diagnóstico de alrededor de 37 años desarrollan cáncer de tiroides folicular.¹¹

Se ha encontrado una mutación en el AND de las células tumorales del CMT, relaciones con el protooncogen RET. (CR10). Se expresaría una enzima mutada de las tirosincinasas RET. Está implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación celular de todos los CMT. En un paciente con un posible carcinoma medular, determinamos el gen en el enfermo y si esto es más, haremos las determinaciones en toda la familiar.²¹

Cáncer medular tiroideo: aproximadamente 8 de cada 10 carcinomas medulares de tiroides resulta como consecuencia de heredar un gen anormal. Estos casos se conocen como carcinoma medular de tiroides familiar (familiar medullary thyroid carcinoma, FMTC). El FMTC puede ocurrir solo, o puede ser visto junto con otros tumores.²¹

La combinación de FMTC con tumores de otras glándulas endocrinas se conoce como neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2). Existen dos subtipos, la MEN 2a y la MEN 2b: ambos son causados por mutaciones (defectos) en un gen llamado *RET*.

- En la MEN 2a, el carcinoma medular de tiroides ocurre con los feocromocitomas (tumores que producen adrenalina) y con los tumores de las glándulas paratiroides.
- En la MEN 2b, el carcinoma medular de tiroides está asociado con los feocromocitomas y con los crecimientos benignos de los tejidos nerviosos en la lengua y en otros lugares llamados neuromas. Este subtipo es mucho menos común que el MEN 2a.²¹

En estas formas hereditarias del carcinoma medular de tiroides, los cánceres a menudo se generan durante la infancia o en adultos jóvenes y se pueden propagar tempranamente. El carcinoma medular de tiroides es más agresivo en el síndrome MEN 2b. Si su familia presenta MEN 2a, MEN 2b o FMTC aislado, usted podría tener un riesgo muy alto de carcinoma medular de tiroides. Pregunte a su médico sobre los análisis de sangre regulares o exámenes de ecografía que se hacen para detectar problemas y sobre la posibilidad de hacer pruebas genéticas.²¹

El tratamiento para estos tipos de cáncer es:

Tratamientos locales: Cirugía.

Tratamientos sistémicos: Quimioterapia.²¹

5 CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO

Frente a la existencia de varios casos de cáncer en una misma familia con diferentes generaciones afectadas y diagnósticos a edades tempranas, se debe sospechar una predisposición hereditaria al cáncer. El consejo genético es definido por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) como “proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados con la aparición, o riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia”. Por medio de este proceso se realiza una evaluación del riesgo personal y familiar de susceptibilidad hereditaria al cáncer y la posibilidad de transmisión a la descendencia. Así mismo, el consejo genético permite establecer medidas para reducir el riesgo, estrategias de seguimiento y de diagnóstico precoz.⁷

A finales del siglo XIX se empezó a pensar que la herencia podía tener un papel importante en familias que concentraban gran cantidad de casos de cáncer a edades tempranas. Durante décadas, los familiares han expresado a los facultativos sus preocupaciones sobre el origen de los tumores en la familia, la probabilidad de padecerlos, y la posibilidad de detectarlos a tiempo o evitarlos. El descubrimiento de genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, y el desarrollo de estrategias de cribado y prevención, han permitido a los clínicos ofrecer respuestas certeras a la creciente demanda de información sobre las neoplasias familiares.⁷

Cuando se sospecha un síndrome de cáncer hereditario, el Consejo Genético (CG) es la herramienta adecuada para el asesoramiento médico. El CG constituye el proceso mediante el cual se comunica a una persona su riesgo de cáncer, la probabilidad de transmisión del riesgo a la descendencia, y la posibilidad de emprender medidas de diagnóstico precoz y profilaxis.⁷

Esta tarea implica una nueva orientación sanitaria del individuo que requiere, a menudo, de un apoyo psicológico para entender y soportar la información, las recomendaciones y para ayudar en la toma de decisiones. ⁷

El servicio de CGO en el occidente de México se integra por un grupo multidisciplinario, que ha recibido adiestramiento en el área en diversas instancias nacionales e internacionales. Lo integran genetistas, oncólogos, cirujanos, nutriólogos y psicooncólogos. La evaluación sobre la predisposición de cáncer hereditario en presencia de una mutación genética, la psicoeducación sobre el estudio genético y la entrega de los resultados se realiza por el genetista. ¹⁶

El oncólogo y el cirujano otorgan las recomendaciones del manejo médico, que incluye el seguimiento con estudios de tamizaje y las medidas profilácticas para disminuir el riesgo de cáncer. El psicooncólogo evalúa las situaciones que comprometen el bienestar de los participantes, maneja el estado emocional, con énfasis en las redes de apoyo social, en la comunicación, la toma de decisiones y la promoción de la salud. La inclusión del nutriólogo en el CGO favorece la promoción de la dieta saludable, adecuada a las necesidades de cada participante. Algunas de las áreas de trabajo del psicooncólogo dentro del CGO se describen a continuación de manera detallada. ²⁵

Tabla 3. Trabajo multidisciplinario en consejo genético oncológico.		
Genetistas	Oncólogos y Cirujanos	Nutriólogos
Evaluación de la predisposición genética Realiza estudios de secuenciación Psicoeducación (implicaciones y alcances del estudio) Entrega de resultados Toma de decisiones.	Seguimiento médico Medidas profilácticas (ej. mastectomía u ooforectomía profiláctica, quimioprevención) Toma de decisiones Promoción de la salud.	Evaluación y seguimiento nutricional (adecuado a personas con riesgo a cáncer o a pacientes con cáncer) Promoción de la Salud.
Fuente. Pérez P, Díaz E. Consejo Genético. Psicooncología. UCM 2013; 0 (1): 49-56.		

La función de la consulta de consejo genético es la valoración del riesgo que existe en una determinada familia con criterios de cáncer hereditario de que cada individuo de la misma pueda padecer un determinado tipo de cáncer. El test que se realiza suele consistir en una extracción de sangre de donde extraeremos el ADN linfocitario para el estudio de mutaciones en el gen o genes probablemente afectos.¹⁷

La American Society of Clinical Oncology (ASCO), publicó en 1997 una relación de los síndromes hereditarios de los cuales se conocía la alteración molecular que los producía; los dividía en 3 grupos según la indicación de realizar dichos tipos de tests en función del beneficio que las personas podían obtener al conocerse el resultado de tales pruebas.¹⁷

Grupo 1. Familias con síndromes de cáncer hereditario para los cuales un resultado positivo o negativo implica cambios en la actitud médica o manejo

prenatal y, para los cuales, el test genético está considerada como parte del manejo habitual de las familias afectadas. ¹⁷

Tabla 4. Grupo 1	
SÍNDROME	GEN
Poliposis adenomatosa familiar	APC
Neoplasia endocrina Múltiple 2 ^a	RET
Retinoblastoma	RB1
Von Hippel-Lindau	VHL
Síndrome de Bloom	BLM
Neurofibromatosis 1	NF1
Neurofibromatosis 2	NF2
Fuente. Pérez P, Díaz E. Consejo Genético. Psicooncología. UCM 2013; 0 (1): 49-56.	

Grupo 2. Test para síndromes hereditarios en los cuales la identificación de un individuo no portador en una familia que segrega una mutación conocida podría conferir ventajas psicológicas, pero para los cuales el beneficio médico de la identificación de un heterocigoto (portador) se presume pero no está establecido.¹⁷

Tabla 5. Grupo 2	
SÍNDROME	GEN
Cáncer de colon hereditario no poliposo	MMR
Mama-ovario	BRCA1/2
Li-Fraumeni	P53
Melanoma y sdrs. Asociados	p16, CDK4
Fuente. Pérez P, Díaz E. Consejo Genético. Psicooncología. UCM 2013; 0 (1): 49-56.	

Grupo 3. Test para individuos sin una historia familiar de cáncer en los cuales la significación de la detección de una mutación germinal no está clara; o bien test para síndromes hereditarios en los que se han identificado mutaciones germinales sólo en un pequeño número de familias, o para los cuales el beneficio clínico de la identificación de un heterocigoto (portador) no está establecido.¹⁷

Tabla 6. Grupo 3	
SÍNDROME	GEN
Sdr- de Gorlin	Hpth
Ataxia-telangiectasia	ATM
Fuente. Pérez P, Díaz E. Consejo Genético. Psicooncología. UCM 2013; 0 (1): 49-56.	

6 IMPLICACIONES ODONTOLÓGICAS

El tratamiento para el cáncer tiene un enfoque multidisciplinario, en el cual interactúan distintos profesionales de la salud, incluido el odontólogo, quienes participan desde la etapa de diagnóstico hasta el tratamiento específico mediante la extirpación quirúrgica, el tratamiento citotóxico o quimioterapia y las radiaciones ionizantes, hasta la rehabilitación posteriormente.²⁶

Por cada millón de habitantes con cáncer hasta 400 000 pueden presentar complicaciones bucales con una frecuencia del 100% cuando se aplica radioterapia, en el 80% de los pacientes trasplantados, y en el 40% de los tratados con quimioterapia y radioterapia. Las causas principales de las complicaciones bucales del cáncer pueden, entonces, atribuirse tanto a la estomatotoxicidad directa como a la indirecta. Las toxicidades directas comienzan por la lesión primaria de los tejidos orales. Las indirectas son causadas por efectos secundarios no orales que afectan secundariamente la cavidad oral, como la mielo supresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección.¹⁴

La radioterapia produce complicaciones a nivel sistémico producto de la interacción de las radiaciones ionizantes con el sistema biológico; en cavidad oral, se presentan complicaciones de tipo agudo como mucositis, xerostomía, riesgo de infección, y reacciones tardías como alteración en la vascularización, daño en glándulas salivares, y riesgo de incremento en síntesis de colágeno (fibrosis), lo cual producirá tejidos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos, afectando la capacidad de remodelación del hueso incrementando su riesgo de infección y osteoradionecrosis. Es por ello que el odontólogo debe conocer las consideraciones de manejo a tener en cuenta en los pacientes sometidos a radioterapia y llevarlo a cabo a través de tres fases (previa, durante y posterior al tratamiento), siendo las acciones de tipo preventivo fundamentales

en la reducción de complicaciones y secuelas durante y posterior al tratamiento.²²

6.1. PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES ORALES DERIVADAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA

Como aspecto fundamental, debe existir una buena cooperación entre el equipo de oncología y el odontólogo. Es necesaria una evaluación de la cavidad oral antes del tratamiento oncológico, para que sea posible llevar a cabo previamente las intervenciones dentales que estén indicadas, y así reducir las complicaciones durante el tratamiento antineoplásico y posteriormente al mismo.¹⁵

El protocolo debe incluir un examen minucioso de los dientes y tejidos blandos, además de una serie completa de radiografías intraorales. El objetivo será eliminar cualquier condición oral patológica, ya sea aguda o crónica. Se deberán valorar todas las imágenes radiográficas sospechosas de patología y actuar en consecuencia, así como hacer extracciones de todos aquellos dientes que presenten un pronóstico dudoso, ya sea por razones periodontales, endodónticas, etc.¹⁵

En los niños, se deben extraer todos los dientes temporales que vayan a exfoliarse en un futuro próximo, así como interrumpir el tratamiento ortodóncico en curso. Además, deberán retirarse todas aquellas prótesis mal adaptadas y renovarlas si es posible. Es importante llevar a cabo la confección de cubetas individuales para la posterior aplicación de fármacos como clorhexidina y/o flúor. Lo ideal sería realizar todos los tratamientos odontológicos necesarios antes de comenzar la terapia oncológica.^{14,15}

Una higiene oral deficiente está relacionada siempre con un aumento de la incidencia y gravedad de las complicaciones orales en los pacientes con

cáncer, por lo que es imprescindible instaurar un protocolo de control de placa a nivel doméstico y en la consulta dental, insistiendo en su importancia y monitorizando su cumplimiento. Como complemento de lo anterior, debe pautarse el uso de colutorios de clorhexidina sin alcohol, y de fluoruros.²⁴

A nivel dietético se debe recomendar una ingesta rica en frutas y verduras, con una reducción razonable de azúcares. Es conveniente no tomar alimentos muy duros, siendo aconsejable que estén a temperatura moderada, poco especiados, etc.¹⁵

A nivel terapéutico, los tratamientos preventivos investigados para la prevención de las complicaciones orales de la quimioterapia y/o radioterapia no han mostrado en la práctica los resultados que se esperaban.^{14,15}

TABLA 7. LESIONES ORALES EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER CAUSADAS POR EL TRATAMIENTO.		
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO	TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN ORDEN DE IMPORTANCIA	LESIONES ESTOMATOLÓGICAS RELACIONADAS
•Cáncer gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Radioterapia • QRT 	Mucositis, sialadenitis, xerostomía, glosodinia, caries, candidiasis e hipersensibilidad dental.
•Leucemias y Linfomas	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Bifosfonatos 	Caries, gingivoestomatitis, Mucositis, sialadenitis, xerostomía, glosodinia, osteoradionecrosis.
•Cáncer de Cabeza y Cuello	<ul style="list-style-type: none"> • QRT • Cirugía oncológica 	Mucositis, xerostomía, candidiasis, trismo, glosodinia, caries, herpes oral, gingivoestomatitis, osteoradionecrosis, glosopirosis, disgeusia.

• Cáncer de Tiroides	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Radioterapia • QRT • Cirugía oncológica 	Mucositis, xerostomía, hipoplasia, trismo, glosodinia, caries, herpes oral, candidiasis, estomatodinia.
• Cáncer de Cuello Uterino	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Radioterapia • QRT • Cirugía oncológica 	Gingivoestomatitis, candidiasis oral, herpes labial.
• Cáncer de Mama	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Radioterapia • Bifosfonatos • QRT • Cirugía oncológica 	Gingivoestomatitis, candidiasis oral, herpes labial y zozter, osteoradionecrosis.
• Cáncer de Prostata	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Radioterapia • Cirugía oncológica 	Glosodinia, gingivoestomatitis, candidiasis, herpes labial y zozter.
• Cáncer de Piel y anexiales.	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Radioterapia 	Xerostomía, trismo, glosodinia, herpes, MB en variables estadios.
• Otros (cáncer en músculo, huesos y glándulas)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Radioterapia • Cirugía oncológica • Bifosfonatos 	Trismo, xerostomía, osteoradionecrosis, candidiasis, caries por RQT.
<p>Fuente. Repositorio Universidad de Guayaquil. Ecuador. Roa LR. Investigación bibliográfica de protocolos establecidos para atención odontológica en pacientes neoplásicos que reciben quimioterapia y radioterapia.2015</p>		

6.2 COMPLICACIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A QUIMIOTERAPIA

No todos los pacientes sometidos a quimioterapia sufren las mismas complicaciones, ya sea por la susceptibilidad individual al tratamiento, como por la toxicidad y la dosis de los fármacos empleados en los distintos protocolos.^{13,14}

a. Mucositis

La mucositis es la inflamación y ulceración dolorosa de las mucosas que recubren el tracto digestivo, desarrollándose comúnmente de manera secundaria al tratamiento contra el cáncer con radio o quimioterapia. La mucositis puede aparecer a cualquier nivel en el aparato gastrointestinal, aunque es más común en la boca, recibiendo el nombre de mucositis oral. En 1979 la OMS clasificó el estado de las lesiones de mucositis con una graduación de 0 a 4 en función de la severidad de las mismas.^{13,14}

En los casos más leves (grado 1), únicamente se observa un eritema generalizado con molestias inespecíficas, que el paciente define como una sensación de quemazón o cosquilleo, y que provoca hipersensibilidad a los alimentos. En el grado 2, a lo anterior se añade la existencia de úlceras, aunque poco extensas y con dolor leve, manteniéndose la deglución de sólidos. En el grado 3 aumenta la severidad de las úlceras y comienza la afectación de las encías, con dolor moderado y dificultad para hablar, siendo posible ingerir únicamente líquidos. Por último, el grado 4 se caracteriza por úlceras muy extensas, encías sangrantes, hiposialia y dolor muy importante, con imposibilidad de deglutir.^{13,14}

La intensidad del tratamiento antineoplásico condiciona en gran medida la aparición de los efectos adversos sobre la mucosa oral. Los protocolos de

tratamiento quimioterapico producen alteraciones sobre la mucosa oral de forma diferente en función de los fármacos que se apliquen y de los esquemas de administración.²⁷

Por lo anterior, y en líneas generales, la aparición de mucositis en pacientes en tratamiento quimioterapico se estima en el 40- 70% de los casos. A nivel clínico, la mucositis inducida por quimioterapia suele ser más agresiva que la provocada por la radioterapia, ya que la inmunodepresión acompañante, complica el cuadro.²⁷

El paciente puede referir la aparición de síntomas de mucositis a las pocas horas de la administración del tratamiento quimioterapico, aunque los efectos más llamativos se observan alrededor de 5 a 8 días después del inicio del tratamiento. Normalmente las lesiones curan por completo entre el décimo y el decimocuarto días, siendo excepcional que persistan más allá de 15 días. Al final del tratamiento, la mucosa necesitara entre 7 y 15 días para sanar completamente. Las lesiones suelen localizarse en mucosa no queratinizada: mucosa yugal y labial, cara ventral y superficies laterales de la lengua, suelo de la boca y paladar blando. En los casos más agresivos, la mucositis también afecta a la mucosa queratinizada.^{14,15}

b. Infecciones

Las infecciones relacionadas con la mielosupresión inducida por la quimioterapia, pueden aumentar de manera significativa la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Las áreas susceptibles de sufrir infección incluyen los dientes, encías, glándulas salivales y mucosa oral. Se ha demostrado que cuando el recuento granulocítico disminuye por debajo de 1.000/mm³, se pueden producir exacerbaciones agudas de procesos apicales o periodontales preexistentes.^{14,15}

En los pacientes oncológicos se entiende por neutropenia la situación en la que el recuento de los neutrófilos maduros más los neutrófilos jóvenes o en banda desciende por debajo de 1.500 por mm^3 . Se diagnostica una neutropenia severa cuando disminuyen por debajo de 500 leucocitos por mm^3 .
14,15

Además de lo anterior, el riesgo real de infección es mucho más importante cuando la duración de la neutropenia excede de siete días. Por tanto, la combinación de duración de la neutropenia mayor de 7 días con una cifra total de neutrófilos por debajo de 100 por mm^3 hace que el paciente sea de muy alto riesgo infeccioso, y en principio no debería practicarse ninguna manipulación de la cavidad oral hasta que dichos recuentos celulares se hayan estabilizado. Habitualmente estos pacientes de alto riesgo requieren ingreso hospitalario y tratamiento específico.¹⁵

Por todo lo anterior, habrá que tener en cuenta el recuento de granulocitos al realizar tratamientos odontológicos en los pacientes con terapia antineoplásica activa. Además, si no existe una urgencia inmediata, la manipulación de la cavidad oral debería diferirse, teniendo en cuenta que la neutropenia suele durar menos de una semana. Si las condiciones clínicas del caso requieren una intervención oral invasiva en un paciente con menos de 1.000 neutrófilos por mm^3 , con o sin signos o síntomas de infección sistémica, debería prescribirse una cobertura antibiótica intravenosa para Gram negativos, Gram positivos y anaerobios de la flora oral.¹⁵

Sin embargo, la complicación infecciosa más importante, aunque sumamente infrecuente, es la causada por especies micóticas, generalmente del tipo *Candida*.

En los pacientes en quimioterapia por tumores sólidos no hay indicación de profilaxis antimicótica ya que esta complicación no suele ser frecuente.

Clínicamente las infecciones micóticas en la cavidad oral pueden manifestarse de diversas formas, siendo la candidiasis eritematosa y la pseudomembranosa las más comunes. ¹⁵

Las infecciones virales también se encuentran de manera frecuente en pacientes sometidos a quimioterapia, incluyéndose infecciones por virus herpes simple (VHS), virus varicela (VVZ zoster) y citomegalovirus (CMV). ¹⁵

c. Sangrado espontáneo

El sangrado suele ser resultado de la trombocitopenia secundaria al tratamiento. Puede ser espontáneo o por mínimos traumatismos, como el cepillado dental. Si se va a realizar un tratamiento odontológico que pueda conllevar sangrado, deberán tenerse en cuenta previamente las cifras de plaquetas, no existiendo problemas cuando estas se encuentran por encima de 60.000 por mm³, siendo necesaria una transfusión previa con cifras menores. ¹⁵

d. Osteoquimionecrosis

El uso de bifosfonatos (fármacos inhibidores de la resorción ósea por los osteoclastos) por vía intravenosa, y de denosumab (anticuerpo monoclonal contra la proteína RANKL) por vía subcutánea, forma parte de los protocolos de tratamiento en pacientes oncológicos con lesiones óseas secundarias a la neoplasia. La osteonecrosis asociada a bifosfonatos y denosumab se define como la aparición de hueso necrótico expuesto en la mandíbula o maxilar de pacientes tratados con bifosfonatos sistémicos u orales, que no han sido irradiados en cabeza y cuello, y que persiste durante más de ocho semanas.

¹⁵

Generalmente esta complicación se relaciona con algún evento traumático, como una exodoncia, aunque también puede aparecer de forma espontánea. A pesar de haberse descrito casos de aparición temprana de osteonecrosis mandibular a los cuatro meses del inicio del tratamiento, o habitual es que aparezca en tratamientos prolongados, con una media de catorce meses desde el inicio de la medicación hasta la aparición del cuadro. Hay que resaltar que solo un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con estos fármacos presentara esta complicación, siendo su frecuencia menor del 2%.¹⁴

Sin embargo, es un proceso importante, ya que el tratamiento no siempre es efectivo y presenta graves secuelas. Por tanto, la mejor forma de evitarlo es la prevención: todo paciente que vaya a ser sometido a tratamiento con bifosfonatos debería acudir al odontólogo para solucionar cualquier patología dental, que evite la necesidad de realizar una extracción o cualquier otro procedimiento invasivo durante el tratamiento con estos fármacos. Si se plantea la situación durante el tratamiento, las extracciones o implantes deben ser cuidadosamente valorados en estos pacientes, en principio de un modo restrictivo, manteniendo siempre que sea posible un periodo incluso de meses desde la administración de la última dosis de bifosfonatos o denosumab y la manipulación dentaria o mandibular.¹⁴

Finalmente, cuando exista la sospecha de osteonecrosis por bifosfonatos o denosumab, se debe suspender de inmediato su administración y proceder a su tratamiento específico.¹⁴

e. Disgeusia

Los pacientes que reciben quimioterapia pueden sentir un sabor desagradable secundario a la difusión del fármaco en la cavidad oral. A veces el mecanismo se debe a toxicidad directa sobre los receptores neurológicos de la cavidad oral, o a nivel del sistema nervioso central sin que se precise la excreción del fármaco en la saliva. La disgeusia se puede presentar también en las primeras semanas tras la finalización de la terapia citotóxica. En general, este síntoma es reversible y la sensación de sabor se normaliza en pocos meses.¹⁵

6.3 COMPLICACIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO

Como se ha mencionado anteriormente, la radioterapia puede producir alteraciones que tienen un carácter más crónico y que en ocasiones no se resuelven al finalizar el tratamiento.¹⁵

a. Mucositis

Al igual que en los pacientes sometidos a quimioterapia, la mucositis aparece también de manera secundaria a los tratamientos de radiación en cabeza y cuello. Puede darse en un 80 a 100% de los casos, estando asociada a la dosis de radiación acumulada.²⁷

b. Hiposialia y xerostomía

La hiposialia (disminución del flujo salival) y xerostomía (sensación de boca seca) constituyen las secuelas más frecuentes e invalidantes en los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, y no siempre desaparecen al

termino del tratamiento. La radiación ionizante que afecta a las glándulas salivales puede causar un daño irreversible al tejido glandular, afectando lógicamente a la secreción de saliva. La atrofia glandular, la fibrosis y la consecuente reducción del flujo salival, tienen lugar poco después del inicio de la radiación, aumentando posteriormente. ¹⁵

Conforme aumenta la dosis acumulada, la saliva se torna progresivamente escasa, pegajosa y viscosa, lo que provoca problemas al hablar, masticar y/o deglutir. Además, la sequedad de la mucosa puede provocar un aumento en la susceptibilidad a la caries, a infecciones principalmente micóticas, y también puede comprometer la integridad de la mucosa ante mínimos traumatismos. ²⁴

c. Osteorradionecrosis

La osteorradionecrosis (ORN) se define como el tejido óseo expuesto que no cicatriza en un periodo de tres meses, sin la presencia de tumor residual o recurrente, en los pacientes sometidos a irradiación de una estructura ósea. La necesaria irradiación de la mandíbula en muchos tumores de cabeza y cuello, hace que esta sea la localización más frecuente de osteorradionecrosis.

¹⁵

La endarteritis obliterativa producida por la radioterapia produce una hipoxia crónica del tejido óseo, lo que le hace muy vulnerable a las agresiones a veces tan comunes como una extracción dental u otro traumatismo. Todas ellas tienen en común que se producen generalmente tras una agresión al hueso que se encuentra en una situación desfavorable para repararse. El tratamiento es complicado en ambos procesos. ¹⁵

d. Disgeusia

Como efecto secundario a la radioterapia de cabeza y cuello, los pacientes pueden sufrir una disminución del sentido del gusto (hipogeusia) o una alteración del mismo (disgeusia). La radiación reduce la agudeza de la sensación de los sabores dulces, agrios, amargos y salados. Se produce por afectación de las papilas gustativas linguales, tanto en los receptores como en la transmisión de la información. En muchos casos, la disgeusia se recupera dos o tres meses después del cese de la radiación y es excepcional que no se recupere completamente en un año, aunque hay pacientes que presentan hipogeusia permanente.¹⁵

6.4 TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES ORALES DERIVADAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA

Por desgracia, actualmente no hay ningún protocolo consensuado para el tratamiento de estas alteraciones.

a. Tratamiento de la mucositis

Con fines prácticos, nos parece más adecuado para los odontólogos el uso de la clasificación de la OMS y por ello la empleamos. En la mucositis de grado 1, el objetivo es calmar la mucosa y protegerla de irritaciones y agresiones. De todos los enjuagues descritos, el más sencillo para el paciente consiste en diluir media cucharada de sal y media de bicarbonato en 200 ml de agua, y enjuagarse con ella varias veces al día. El empleo de cubitos de hielo (pueden ser aromatizados) también es una buena opción terapéutica. Para la higiene, se recomienda el uso de una pasta dental sin irritantes como laurilsulfato sódico, sin sabores a menta intensos (pueden estar indicadas las pastas de dientes para xerostomía).^{14,15}

En el grado 2, hay que tratar las úlceras, prevenir la infección y contribuir a que el paciente pueda masticar y deglutir bien. En los grados 3 y 4, el cuadro se complica, porque generalmente existe sobreinfección y no es suficiente con las medidas locales, debiendo ser el oncólogo quien instaure los tratamientos sistémicos que sean necesarios.¹⁵

No obstante, y en muchas situaciones, solo la detención temporal del tratamiento antineoplásico, el uso generoso de analgésicos y el ajuste posterior de las dosis de quimioterapia o de los campos de irradiación, permitirá normalizar la situación de la cavidad oral ante la ausencia de tratamientos más específicos.¹⁵

b. Manejo de los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello

Antes del tratamiento con radioterapia, el objetivo es conseguir una salud oral óptima que permita minimizar los efectos de la radiación, evitando en lo posible la necesidad de realizar tratamientos odontológicos durante dicho tratamiento e inmediatamente después. Deberán extraerse todos aquellos dientes con un pronóstico dudoso, como dientes no restaurables, muy comprometidos periodontalmente, dientes parcialmente erupcionados o impactados, restos radiculares o dientes extruidos sin antagonista. En niños se deberán extraer los dientes que estén próximos a exfoliarse. Las exodoncias deben ser lo más traumáticas posibles y con cierre primario de los alveolos.²²

Como medida preventiva a estos pacientes se les fabricaran cubetas individuales que posteriormente permitirán la aplicación de geles de flúor y de clorhexidina. Las pautas de higiene oral deben de ser muy rigurosas, con pastas de 2.500 ppm de flúor además de enjuagues de clorhexidina sin alcohol.¹⁵

Cuando exista mucositis, se recomienda la utilización de pastas de dientes no irritantes, aplicando en este caso el flúor en forma de gel. Durante el tratamiento con radioterapia, el objetivo preventivo será no producir irritaciones ni traumatismos en la cavidad oral, así como tratar la mucositis y las demás complicaciones agudas que puedan surgir. En caso de que sea imprescindible realizar una extracción, esta debe ser cuidadosa, utilizando anestesia sin vasoconstrictor y evitando la anestesia intraligamentosa. ¹⁵

Se debe realizar alveolectomía sistemática, respetando el periostio y con sutura primaria. Además, habrá que pautar antibióticos desde 14 días antes hasta 7 días después de la extracción (ciprofloxacino 500 mg/12h + clindamicina 300 mg/8h). Si se presenta la xerostomía durante el tratamiento antineoplásico, se tratará con estimulantes y/o sustitutos salivales, incluyendo sialogogos como la pilocarpina si fuera necesario. En este caso se deberán tener en cuenta sus efectos secundarios (sudoración excesiva) y sus posibles contraindicaciones (hipersensibilidad, enfermedad cardiorenal significativa y no controlada, asma no controlada, y otras enfermedades crónicas que empeoren con agonistas colinérgicos). ¹⁵

Los pacientes con riesgo de trismo deben realizar ejercicios orales para mantener la máxima apertura y los movimientos mandibulares tan pronto como empiecen con el tratamiento radioterápico. ¹⁵

Después de la irradiación, el objetivo será intentar evitar las complicaciones que surgen a medio y largo plazo y conseguir las mejores condiciones de calidad de vida para el paciente. ²²

**TABLA 8. ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS.**

Antes de la irradiación:

- Radiografías periapicales / ortopantomografía: buscar focos infecciosos.
- Extracciones 15-21 días antes del tratamiento.
- Restauraciones y tratamientos de conductos.
- Detartraje y/o alisado radicular.
- Extracción de dientes con pronóstico imposible.
- Cirugía periodontal: mínimo 6 semanas antes de radiación.
- Normas de higiene oral exhaustivas.
- Colutorios con clorhexidina.
- Fluoruros con pH neutro.
- Control dietético
- Toma de registros para cubetas individuales.

Durante la irradiación:

- No procedimientos invasivos. No extracciones dentales. En caso de ser imprescindible, se recomienda que se realice a nivel hospitalario.
- Higiene cuidadosa.
- Dieta no cariogénica.
- No prótesis removibles ni ortodoncia.
- Hipersensibilidad: nitrato potásico.
- No irritantes (alcohol, tabaco, calor, picante, ácido).
- Tratamiento de la mucositis.
- Soluciones antisépticas: clorhexidina sin alcohol.
- Cubetas de flúor (fluoruro sódico 0,5%).

Después de la irradiación:

- Mucosa oral:

- Alteraciones del gusto: tratamiento con sulfato de zinc 220 mg/ 2-3 veces al día.
- Glándulas salivales: xerostomía.
- Pilocarpina 5 mg 2-3 veces/día.
- Medidas habituales de protección y estimulación: productos de higiene e hidratación para boca seca, chicles y caramelos de sabores ácidos sin azúcar (con xilitol).
- Dientes
- La radioterapia no provoca directamente alteraciones dentales, si alteraciones pulpares.
- Caries atípicas tardías (2-3 meses): secundarias a xerostomía.
- Higiene cuidadosa y flúor durante 1 año.
- Aplicación de gel de clorhexidina en cubetas.
- No extracciones en un año. Si son necesarias: cobertura antibiótica (48 h antes y 7-15 días después) y oxígeno hiperbárico antes y después de la extracción.
- Se evitarán las endodoncias, pero se prefieren a las extracciones.
- Musculatura orofacial:
- Trismo: 3-6 meses después, por fibrosis u osteorradionecrosis.
- Tratamiento: mecanoterapia y relajantes musculares.
- Osteorradionecrosis.
- Prevención: no traumas, no extracciones, no portar prótesis removible antes de tres meses.
- No extracciones hasta 6-12 meses después. El riesgo permanece indefinidamente.

Fuente. Repositorio Universidad de Guayaquil. Ecuador. Roa LR. Investigación bibliográfica de protocolos establecidos para atención odontológica en pacientes neoplásicos que reciben quimioterapia y radioterapia.2015

7. CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento incontrolado de un grupo de células del organismo. Los diferentes tipos de cáncer en su mayoría se deben a un proceso de envejecimiento y factores ambientales. Sin embargo, entre el 5 y 10% de los casos de cáncer diagnosticados se deben a factores hereditarios transmitidos de padres a hijos. Esta predisposición familiar se encuentra en estructuras nucleares de los genes. En la actualidad, se conoce la existencia de mutaciones en genes concretos relacionados con la aparición de determinados tipos de tumores.

Los síndromes hereditarios más frecuentes son el Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH), relacionado directamente con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2; y el Cáncer Colorrectal (CCR). Éste último engloba dos síndromes, el Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch, relacionado con mutaciones en los genes MLH1 y MSH2; y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), relacionada con mutaciones en el gen APC.

Aunque el porcentaje de cáncer hereditario es menor al de cáncer esporádico, es muy importante que la comunidad odontológica conozca la información y este consiente de la predisposición y sobre todo tenga en cuenta los factores más comunes que originan un cáncer para poder brindar una asesoría adecuada en caso de tener un paciente con estas características.

Las complicaciones orales más frecuentes que se presentan después de un tratamiento de quimioterapia y radioterapia contra el cáncer son: la xerostomía, mucositis, dificultad para masticar o deglutir alimentos, dolor sin ninguna causa, cambio en el tono de voz, caries, hipersensibilidad dental,

osteorradionecrosis. Pero todas estas anomalías pueden ser detectadas oportunamente mediante una revisión odontológica y médica regularmente.

Finalmente, el odontólogo tiene la capacidad necesaria para identificar estas lesiones y podrá llevar a cabo un plan de tratamiento para ayudar a que el paciente tenga una mejor calidad de vida.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.** Lisker R, Grether P, Zentella A. Introducción a la Genética Humana. 3ra edición. México. El Manual Moderno S.A. de C.V.; 2013.
- 2.** Singer M, Berg P. Genes y Genomas una perspectiva cambiante. 1ra edición. Barcelona. Ediciones Omega S.A. de C.V. 1993.
- 3.** Manson AL. Lo esencial en Célula y Genética. 2da edición. España. El Servier España S.A. 2003.
- 4.** Carvallo P. Conceptos sobre genética humana para la comprensión e interpretación de las mutaciones en cáncer y otras patologías hereditarias. RM CLC [Internet] 2017 [citado 6 Sep 2017]; 28 (4): 531-537. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401730086X
- 5.** Caldés T. Cáncer hereditario: fundamentos genéticos. Psicooncología. [Internet] 2005 [citado 6 Sep 2017]; 2 (2-3): 183-196. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/psicooncologia/numero2_3_vol2/articulo1.pdf
- 6.** Torres LE, Rojas R, Escamilla C, Vara E, Lazcano E. Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. Salud pública Méx. [Internet] 2014 [citado 03 Oct 2017]; 56 (5): 473-491. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500015&lng=es.
- 7.** UVadoc. Universidad de Valladolid. España. Borge S. Cáncer hereditario y consejo genético. [Actualizado 2016; citado 11 Sep. 2017]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/17697>

- 8.** Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patología Humana. 7ª edición. Madrid. Editorial Saunders El Sevier. 2004.
- 9.** Martín MT, Civetta JD. Carcinogénesis. Salud pública Méx. [Internet] 2011. [citado 05 Oct 2017]; 53 (5): 405-414. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000500008&lng=en
- 10.** Morales R, Chirivella I, Llord G, Sánchez AB, Serrano R, Teule A. El cáncer hereditario en mujeres. CSIC [Internet] 2015. [citado 05 Oct 2017]; 191 (773): 227 - 238. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3008>
- 11.** Cezary SN, Steven AN. Multiple primary cancers as a guide to heritability. Int J Cancer. [Internet] 19 June 2014 [citado 01 Oct 2017]; 135 (8): 1756 - 63 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945890>
- 12.** Osorio A. Cáncer hereditario: Importancia y necesidad de su detección. Metode Sci Stud J. [Internet] 2013 [citado 03 Oct 2017] 77 (3): 59 - 63. Disponible en: <http://ojs.uv.es/index.php/Metode/article/view/2473>
- 13.** Hurtado DC, Estrada JH. Manejo odontológico de pacientes sometidos a radioterapia. Acta Odontológica Colombiana. [Internet] 2012 [citado 05 Oct 2017] 2 (2): 113-138. Disponible en: <http://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/35533>
- 14.** Repositorio Universidad de Guayaquil. Ecuador. Roa LR. Investigación bibliográfica de protocolos establecidos para atención odontológica en pacientes neoplásicos que reciben quimioterapia y radioterapia. [Actualizado

Jun-2015, citado 06 Oct 2017] Disponible en:
<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/18014>

15. García B, Cebrián JL, Carasol M, Román J, Cerero R. Cuidados orales en el paciente oncológico. *Cient. Dent.* [Internet] 2014 [citado 05 Oct 2017]; 11(2): 105-116.

Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/313250964>

16. González LP, De la Roca JM, Daneri A, Contreras AM, Martínez R, Del Toro A, Ocegüera A. Consejo genético oncológico: las aplicaciones de la Psicooncología. *GAMO* [Internet] May–June 2016 [citado 05 Oct 2017] 15 (3): 145-149.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.006>

17. Pérez P, Díaz E. Consejo Genético. *Psicooncología. UCM* [Internet] 2013 [citado 06 Oct 2017]; 0 (1): 49-56. Disponible en: <http://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0303110049A>

18. Lastra E, Nieto B, García M, Bayona C, Fonseca E, López A, Fundamentos clínicos del consejo genético en cáncer hereditario. *Psicooncología. UCM* [Internet] 2015 [citado 06 Oct 2017]; 2 (2-3):197-212.

Disponible en:

http://www.academia.edu/11974010/FUNDAMENTOS_CL%C3%8DNICOS_DEL_CONSEJO_GEN%C3%89TICO_EN_C%C3%81NCER_HEREDITARIO

19. Hernández Z, Medina A, López AL, Alcalá D. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la Clínica de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. *Rev Mex Dermatol* [Internet] 2012 [citado 08 Oct 2017]; 56 (1): 30 - 37. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd121e.pdf>

- 20.** Hidalgo M, Ferrero E, Castillo MJ, Guadarrama FJ, Peláez P, Botella F. Epidemiology and diagnosis of the pancreatic cancer: Epidemiología y diagnóstico. Rev. esp. enferm. dig. [Internet] 2014 Oct [citado 10 Oct 2017]; 96 (10): 714-722. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082004001000006&lng=es.
- 21.** Garavito G. Cáncer de tiroides. ACE [Internet] 2017 [citado 13 Oct 2017]; 4 (2) 49 -56 Disponible en: https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Cancer_de_Tiroides.pdf
- 22.** Bascones A, Muñoz M, Gómez R. Efectos secundarios bucales de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer en la región cervicofacial. Med Clin. [Internet] 2013 [citado 13 Oct 2017]; 141 (2): 77 – 81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.03.012>
- 23.** Valdespino VM, Gómez Víctor E. Utilidad de la consulta oncogenética molecular en individuos adultos con cáncer familiar. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. [Internet] 2016 [citado 15 Oct 2017]; 54 (3): 364-74. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/343/840
- 24.** Sabater MM, Rodríguez ME, López J, Chimenos E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico: Pautas de actuación odontológica. Odontoestomatol [Internet]. 2006 Dic [citado 16 Oct 2017]; 22 (6): 335 - 342. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852006000600005&lng=es.

25. Margarit S. What is and how to practice genetic counseling in oncology? RM CLC [Internet] 2017 [citado 16 Sep 2017]; 28 (4): 524-530. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.06.010>

26. Gomes CF, Chimenos EK, López J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral [Internet] 2013 [citado 17 Sep 2017]; 0 (8): 178-87. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/354016927/Manejo-odontologico-de-las-complicaciones-de-la-radioterapia-y-quimioterapia-en-el-cancer-oral>

27. Cuevas MV, Echevarría E, Díaz CM, Cuevas JC. Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos: Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2015 Ago [citado 17 Oct 2017] ; 9(2): 289-294. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200016&lng=es.