



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA

MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES
ONCOLÓGICOS EN TRATAMIENTO CON
METOTREXATE.

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:

LINDA GUADALUPE CALDIÑO MARTÍNEZ

TUTORA: Mtra. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA



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.



“Entrar a la vida partiendo plaza, dar inicio a una noble faena, llena de pases imprescindibles, de altas y bajas, de cambios que tomaremos de frente con majestuosa gallardura. Y enhorabuena salir por la puerta grande como héroe. ¡Olé!”.

-Linda Lupita Caldiño.



Ofrezco testimonios de gratitud

A todos los que me han acompañado a lo largo de esta bella carrera.

*

*A **Dios** por haberme permitido llegar a este momento tan importante en mi vida, quien ha forjado mi camino y me acompaña en cada paso dirigiéndome por el sendero correcto, por fortalecer mi alma en momentos de tristeza y estar a lado mío en momentos de alegría.*

*

*A mi hermosa y amada madre **María del Carmen Martínez Rivas**, por permitirme el regalo de la vida, por ser mi fuente de inspiración más valiosa para seguir mis sueños, por siempre estar como mi mejor amiga y confidente, escucharme y alentarme a dar siempre lo mejor de mí. Ser la base para mi formación como mujer y profesionalista; por su apoyo, confianza y consejos para motivarme a no rendirme. Por ser el motor de mi vida. Por ser la mujer más fuerte que conozco y enseñarme a nunca dejar de luchar. Mi eterna admiración y gratitud. Te amo.*

*

*A mi amado padre **Adán Omero Caldiño Mérida** por ser el mejor ejemplo a seguir en mi vida, ser el pilar de la familia, por permitir demostrarle que sus sacrificios han valido la pena, jamás ha parado de trabajar para que nunca nos falte nada. Por darnos la mejor educación y valores para convertirnos en adultos responsables y exitosos. Por ser mi mayor fuente de inspiración, y estar presente en todo momento, por haber tenido la paciencia y confianza que necesitaba para demostrarle que se puede sentir orgulloso de mí. Y por ser el motor de mi vida. Mi eterna admiración y gratitud. Te amo.*

*

*A **Brandy** por llegar a mi vida y llenarla de amor y de alegría, por tu lealtad y por todos los maravillosos momentos que nos has regalado desde que llegaste a nuestras vidas.*

*

*A mis queridos hermanos **Adán, Blanca del Carmen, Mérida Macarena y María Isabel**, por estar siempre unidos a pesar de nuestras diferencias, cuidarnos entre nosotros y salir triunfando en todo momento. Sin ustedes no lo hubiera logrado, son mis mejores amigos y consejeros, se privaron del sueño por ayudarme con proyectos donde no veía fin. Por su paciencia, consejos y apoyo incondicional que me han brindado. Por todos los inolvidables momentos que hemos vivido y los logros que hemos tenido. Los amo.*

*



*A mi abuelito paterno **Adán Caldiño Paz**, quien me ha demostrado que sin lujos, se puede llegar a la cima del éxito, por ser la persona más sabia e inteligente que conozco; por su fe, apoyo y confianza, por enseñarme el valor de la familia, por hacer cada momento a su lado único y eterno.*

*

*A mi abuelito materno **Pedro Martínez Aquino**, por alentarme a seguir adelante desde Querétaro. Por sus consejos, su apoyo y su amor. Y Aunque él y mi tía Pina estén lejos siempre los llevo presente.*

*

*A mi tía **Esther** y mi tía **Mago** por demostrarme que como mujer no se tienen límites, por sus consejos y su apoyo incondicional.*

*

En memoria a mis dos hermosas abuelitas que desde el cielo, espero estén orgullosas de mí.

*A mi abuelita materna **Hermelinda Rivas Andrade** que siempre creyó en mí, que me motivo en mis primeros pasos por la facultad de Odontología, aunque no estará en este momento, sé que siempre está conmigo, su amor y sus sabios consejos no fueron en vano durante mi formación. Siempre que volteaba a ver la salida me detuvo la promesa que le hice antes que partiera dándome siempre las fuerzas para seguir adelante.*

*

*A mi abuelita paterna **María Esther Mérida González**, quien me enseñó que hay que vivir con alegría y nunca rendirse, que el ser mujer no es impedimento para el éxito y la grandeza, siempre me apoyó en todo para poder seguir adelante. Seguiré haciendo “Todo con amor”.*

*

A todos mis queridos tíos por parte de mi papá y de mi mamá por impulsarme a seguir adelante con sus consejos, lecciones de vida y por todos los maravillosos momentos que me han permitido compartir con cada uno de ustedes.

A mis primos por parte de mi papá y de mi mamá, por todas las pequeñas cosas que nos han llenado de felicidad y que hemos compartido, por nuestros logros y los que nos faltan. Y por llenar de orgullo a nuestras familias.

*

*A mis entrañables amigas y compañeras de la UNAM.
A mi grupo 006 por todos los momentos inolvidables que pasamos juntos a lo largo de esta etapa.*



Xochitl, por estar desde las primarias juntas persiguiendo el mismo sueño, que por azares del destino nuestros caminos se separaron pero siempre con la misma meta de terminar una carrera. Por esos bellos momentos que hemos ido coleccionando durante nuestra juventud.

Esmeralda, por apoyarme y alentarme a seguir mis metas, ser una amiga incondicional.

Litzia, Nancy, Mitzi, Noelly y Giselle, Por ser las mejores amigas y compañeras que pude encontrar en la Facultad, todas nuestras aventuras y maravillosos momentos que nos permitieron madurar como mujeres, estudiantes y futuras profesionistas. Juntas nos dimos ánimos para no rendirnos y así cumplir nuestra meta soñada, por estar en los mejores y peores momentos, por los consejos, el apoyo y el cariño que siempre me dieron.

Dianita y Danie, cuando no creía que podría encontrar nuevas y excepcionales amigas tuve la fortuna de conocerlas en la Peri, gracias por su compañía y por todos los momentos que vivimos, por motivarnos en los últimos jalones durante el último año, y alegrar mis días en los momentos de estrés y nerviosismo durante esta etapa.

Selene, Cinthya, por sus consejos y su apoyo incondicional, por todos los momentos que compartimos en el servicio social.

*

A mi Tutora Mtra. Rosa Isela Lupercio Luna por permitirme el honor de poder realizar el presente trabajo, por su tiempo, paciencia, comprensión y consejos, mi admiración y respeto para usted.

A la Dra. María Eugenia Rodríguez Sánchez, por sus consejos y motivación, a lo largo del seminario de titulación.

A todos los doctores que me permitieron empaparme de sus conocimientos y quienes me ayudaron a crear mi propio criterio como futura profesionista, por sus consejos y paciencia.

*

A mi amada Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas para poder perseguir mis sueños.

A mi Alma Mater Facultad de Odontología por brindarme los conocimientos necesarios para convertirme en la excelente profesionista que siempre soñé. Gracias por ser mi segunda casa y por darme la oportunidad de ser parte de la Máxima Casa de Estudios en mi querido México.

*

Con estas palabras termino un capítulo en mi vida donde tuve la oportunidad de conocer a personas excepcionales y seguir el camino en compañía de mis seres queridos. “Por que valga cada día”.

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

UNAM



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN -----	8
OBJETIVO -----	10
CAPÍTULO I. NEOPLASIA -----	11
1.1 Generalidades.-----	11
1.1.1 Clasificación de neoplasias.-----	11
1.2 Epidemiología.-----	16
1.3 Biología del Cáncer.-----	18
1.4 Etiología.-----	30
CAPÍTULO II. TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO -----	34
2.1 Quimioterapia.-----	34
2.2 Radioterapia.-----	36
2.3 Tratamiento quirúrgico.-----	38
2.4 Molecular o inmunoterapia.-----	40
CAPÍTULO III METOTREXATO -----	43
3.1 Farmacocinética.-----	43
3.2 Farmacodinamia.-----	45
3.3 Farmacometría.-----	46
3.4 Especificaciones.-----	48



CAPÍTULO IV. MANIFESTACIONES ORALES -----	52
4.1 Mucositis.-----	52
4.2 Xerostomía.-----	57
4.3 Caries dental.-----	59
4.4 Candidosis.-----	60
CAPÍTULO V. MANEJO DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA -----	63
5.1 Manejo previo al inicio del tratamiento con Metotrexate.-----	63
5.2 Manejo del paciente durante la Quimioterapia.-----	68
5.3 Consideraciones del manejo después del tratamiento antineoplásico.-----	70
5.4 Tratamiento para las manifestaciones orales por la quimioterapia.-----	72
CONCLUSIÓN -----	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	82



INTRODUCCIÓN

En nuestra área es imprescindible conocer el tratamiento odontológico en pacientes oncológicos, ya que si el paciente no se atiende de forma conveniente podría llevarnos a serios problemas a largo plazo. Actualmente, el cáncer es la tercera causa de mortalidad en México. El cáncer de cabeza y cuello se encuentra entre las 15 enfermedades neoplasias más frecuentes a nivel mundial. Una neoplasia la podemos definir como “crecimiento nuevo”, la cual se va a seguir replicando aparentemente ajena a las influencias reguladoras que controlan el crecimiento celular normal. Los tumores benignos crecen localmente y no pueden propagarse por invasión o metástasis. Los tumores malignos tienen un crecimiento anormal propagándose a órganos vecinos, conocido como metástasis.

El cáncer es un trastorno genético causado por mutaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) que son adquiridas espontáneamente o inducidas por factores ambientales.

Existen un conjunto de mutaciones conocidas como características distintivas del cáncer: Autosuficiencia en las señales de crecimiento, Insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento, Evasión de la muerte celular, Potencial ilimitado de replicación, Desarrollo de angiogenia sostenida, y Capacidad para invadir y metastatizar. Las cuales darán lugar a la secuencia de formación del cáncer. En su etiología encontramos que puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, como productos químicos, radiaciones o virus, o heredarse en la línea germinal.

El tratamiento antineoplásico se dividirá en quimioterapia, radio terapia, tratamiento quirúrgico e inmunoterapia principalmente. La quimioterapia se encarga del estudio de los medicamentos que actúan sobre la infección, infestación y crecimiento neoplásico.



Los agentes quimioterápicos actúan sobre organismos patógenos que estén en nuestro organismo. Por su parte está dividida en quimioterapia primaria, adyuvante, no adyuvante, y paliativa, la cual se administrará dependiendo el tipo de tratamiento que el paciente necesite.

La radioterapia se emplea como terapia local o loco-regional. Impide el crecimiento y división de las células e incluso llega a su destrucción.¹⁰ Se divide en Teleterapia o irradiación externa, Braquiterapia metabólica, y Braquiterapia.

La cirugía es el tratamiento principal en estadios I-III, aunque puede producir alteraciones funcionales y estéticas de consideración. Es aplicado en diversas etapas como: Cirugía preventiva, de diagnóstico, para tipificar, curativa, reductora, paliativa y de apoyo.

La inmunoterapia supera los mecanismos de escape tumoral, eliminando la inmunosupresión producida por los factores derivados del tumor, restaurando la función de las células. Se divide en inmunoterapia pasiva y activa.

El metotrexato es un fármaco antimetabolito del ácido fólico, cuya prescripción en esquemas terapéuticos a dosis altas ha demostrado eficacia como agente quimioterapéutico en el tratamiento de algunas neoplasias.⁴¹ Mas adelante resumiremos de manera concreta su farmacocinética, farmacodinamia, farmacometría y sus especificaciones.

Después de la administración prolongada y a dosis significativas el metotrexato puede llegar a generar diferentes manifestaciones orales como son la mucositis, xerostomía, caries dental y candidosis.

En el presente trabajo describiremos el manejo odontológico en pacientes sometidos a tratamiento oncológico, el cual dividiremos en cuatro etapas: tratamiento previo a la quimioterapia, durante la quimioterapia, después del tratamiento oncológico y el manejo odontológico para las complicaciones provocadas por el antineoplásico.



OBJETIVO

Conocer el adecuado Manejo Odontológico de pacientes oncológicos tratados con Metotrexate.



CAPÍTULO I. NEOPLASIA

1.1 Generalidades

Neoplasia significa “crecimiento nuevo”. Las células neoplásicas se transforman porque siguen replicándose, aparentemente ajenas a las influencias reguladoras que controlan el crecimiento celular normal. Por lo que las neoplasias disfrutan de cierto grado de autonomía y tienden a aumentar de tamaño independientemente del entorno. Sin embargo, su autonomía no es, en modo alguno, completa. Algunas neoplasias necesitan un apoyo endocrino, dependencia que puede aprovecharse terapéuticamente.

La nutrición y el aporte sanguíneo de todas las neoplasias dependen del huésped. En el lenguaje médico habitual, una neoplasia con frecuencia se denomina tumor y el estudio de los tumores se conoce como oncología (Oncos-tumor y logos-estudio de). En oncología las neoplasias se dividen en benignas y malignas.¹

1.2 Clasificación de neoplasias

Tumores Benignos

Los tumores benignos se denominan añadiendo el sufijo -oma al tipo celular del que se origina el tumor. Un tumor benigno que se origina en el tejido fibroso es un fibroma *FIG1*; uno cartilaginoso benigno es un condroma.



La nomenclatura de los tumores epiteliales benignos es más compleja. A veces se clasifican según el patrón microscópico y otras según el macroscópico. Otros se clasifican según las células de origen.¹

Un Adenoma se aplica a neoplasias epiteliales benignas que producen patrones glandulares y a neoplasias derivadas de glándulas, pero que no necesariamente muestran dichos patrones. Los papilomas son neoplasias epiteliales benignas que crecen en cualquier superficie y dan lugar a frondas microscópicas o macroscópicas digitiformes. Un pólipo es una masa que se proyecta sobre la superficie mucosa, como en el intestino, para formar una estructura macroscópicamente visible.¹

Las células neoplásicas benignas, crecen localmente y rara vez pueden propagarse por invasión o metástasis.



FIG 1. Fibroadenoma de mama. El pequeño tumor encapsulado, de color oscuro, está bien delimitado respecto del tejido mamario más blanco.



Tumores Malignos

Sarcoma

Las neoplasias malignas originadas en tejidos mesenquimatosos «sólidos» o sus derivados se conocen como sarcomas, mientras que las que afectan a las células mesenquimatosas de la sangre se llaman leucemias o linfomas. Los sarcomas se denominan según el tipo de célula que los componen, que es, supuestamente, su célula de origen. Por tanto, un cáncer originado en el tejido fibroso es un fibrosarcoma, y una neoplasia maligna compuesta por condrocitos es un condrosarcoma.

Carcinoma

Se denomina carcinoma a las neoplasias malignas de células epiteliales, con independencia del tejido de origen *FIG 2*. Las células neoplásicas malignas, invaden los tejidos vecinos, entran en vasos sanguíneos haciendo metástasis en diferentes sitios.¹

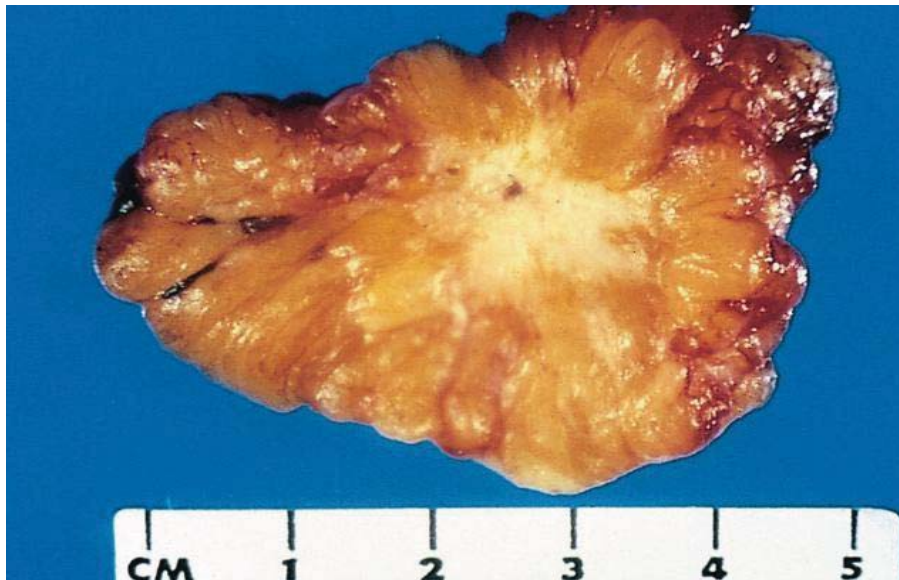


FIG 2. Corte de un carcinoma ductal infiltrante de mama. La lesión está retraída, infiltra la sustancia mamaria circundante y tiene una consistencia pétrea a la palpación.



En el siguiente cuadro se observa la clasificación de las neoplasias.

TEJIDO DE ORIGEN	BENIGNO	MALIGNO
Compuesto de un tipo de célula parenquimatos		
Tejido conjuntivo y derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
Endotelio y tejidos relacionados Vasos sanguíneos Vasos linfáticos Mesotelio Meninges	Hemangioma Linfangioma Meningioma	Angiosarcoma Linfangiosarcoma Mesotelioma Meningioma invasivo
Células sanguíneas y células relacionadas Células Hematopoyéticas Tejido Linfoide		Leucemias Linfomas
Musculo Liso Estriado	Leiomioma Rabdomioma	Leiomiomasarcoma Rabdomiosarcoma
Tumores de origen epitelial Escamoso estratificado Células basales de la piel y anexos Revestimiento epitelial de glándulas o conductos	Papiloma escamoso Adenoma Papiloma Cistoadenoma Adenoma Bronquial	Carcinoma epidermoide Carcinoma Oral de Células escamosas Carcinoma basocelular Adenocarcinoma Carcinomas papilares Cistoadenocarcinoma Carcinoma broncogénico



Vías respiratorias Epitelio renal Hepatocitos Epitelio de vías urinarias (transicional) Epitelio placentario Epitelio testicular (células germinales)	Adenoma tubular renal Adenoma hepatocelular Papiloma urotelial Mola hidateriforme	Carcinoma de células renales Carcinoma hepatocelular Carcinoma urotelial Coriocarcinoma Seminoma Carcinoma embrionario
Tumores de melanocitos	Nevo	Melanoma maligno
Más de un tipo de células neoplásicas: tumores mixtos, derivados habitualmente de una capa de células germinales		
Glándulas salivales Primordio renal	Adenoma pleomorfo (tumor mixto de glándula salival)	Carcinoma ex Adema Maligno Tumor de Wilms
Más de un tipo de células neoplásicas derivadas de más de una capa de células germinales: teratógenos		
Células totipotenciales en gónadas o en restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma



1.2 Epidemiología

A nivel mundial, entre mayor es la edad mayor es la tasa de mortalidad. Las principales neoplasias causantes de mortalidad para 2014 en población femenina fueron cáncer de mama (15.3%), cérvico-uterino (10.4%), hígado y vías biliares (8.0%) y estómago (7.0%), y en hombres, próstata (16.7%), bronquios y pulmón (11.3%), estómago (8.1%) e hígado y vías biliares (7.9%).

Aunque el cáncer presente en labios, boca y faringe no está dentro de las principales causas de muerte en México, cabe mencionar que las cifras de mortalidad a nivel global son significativas; quedando en 2015 con un total de defunciones entre hombres y mujeres de 1196 y una tasa de 0.9% de mortalidad.

Debido al avance en la tecnología con respecto a la actualización de nuevos tratamientos oncológicos, ha sido posible el incremento en la tasa de curación de un gran número de neoplasias malignas. ²

La tabla muestra la Mortalidad, tasa específica por año y tipo de cáncer:

Cáncer	2015		2010	
	Muertes	Tasa	Muertes	Tasa
Global	85,201	70.4	74,685	66.6
- Mujeres	43,485	70.1	38,034	66.1
- Hombres	41,716	70.6	36,646	66.7
Pulmón	6,903	5.7	6,795	6
Próstata	6,447	10.9	5,508	10
Hígado y vía biliares	6,333	5.2	5,393	4.8
Mama	6,304	10.1	5,094	9.1
Gástrico	6,065	5	5,599	4.9
Colorrectal	5,853	4.8	4,056	3.6
Leucemias	4,365	3.6	3,953	3.5
Páncreas	4,184	3.4	3,631	3.2



Cervicouterino	4,009	6.4	3,952	6.9
Ovario	2,379	3.8	1,845	3.2
Linfoma no Hodgkin	2,523	2	2,140	1.9
Sistema nervioso Central	2,442	2	2,021	1.7
Renal	2,245	1.9	1,859	1.6
Melanoma/piel	1,763	1.4	1,467	1.3
Labio/boca/faringe	1,196	0.9	1,037	0.9
Mieloma múltiple	1,135	0.9	899	0.8
Esófago	1,093	0.9	955	0.8
Vejiga	1,053	0.8	919	0.8
Laringe	820	0.6	791	0.7
Endometrio	680	1	418	0.3
Testículo	534	0.4	416	0.7
No especificado/incierto	8,421	-	7,701	-
Otros	10,141	-	8,236	-

En la actualidad el cáncer es la tercera causa de mortalidad en México, con el 12.9% de todos los casos. De acuerdo a datos del INEGI, en el año 2015 fallecieron un total de 655,688 personas; las tres principales causas de muerte fueron: complicaciones de la diabetes *mellitus* (98,521), complicaciones de enfermedades isquémicas del corazón (88,144) y cáncer (85,201).

La mortalidad por cáncer en México presenta un incremento sostenido a lo largo de los últimos años.²



En la tabla siguiente observamos la Mortalidad general y tasa por género en el año 2015

Mujeres			Hombres		
Nacional	Casos	%	Nacional	Casos	%
	43,485	51.1		41,716	48.9
1. Mama	6,273	14.3	1. Próstata	6,447	15.4
2. Cuello uterino	4,009	9.2	2. Pulmón	4,330	10.3
3. Hígado	3,245	7.8	3. Estómago	3,262	7.8
4. Estómago	2,803	6.4	4. Hígado	3,088	7.4
5. Pulmón	2,573	6.9	5. Colorrectal	3,075	7.3
6. Colorrectal	2,778	6.3	6. Leucemias	2,367	5.6
7. Ovario	2,379	5.4	7. Páncreas	1,953	4.6
8. Páncreas	2,231	5.1	8. Linfoma no Hodgkin	1,402	3.3
9. Leucemias	1,996	4.5	9. Esófago	845	2
10. Linfoma no Hodgkin	1,121	2.5	10. Vejiga	727	1.7

1.3 Biología del Cáncer

El cáncer es un trastorno genético causado por mutaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) que son adquiridas espontáneamente o inducidas por factores ambientales. Los cánceres muestran variaciones epigénéticas, como el aumento focal de la metilación del ADN y las alteraciones de las modificaciones de las histonas; pueden deberse a mutaciones adquiridas de los genes que regulan esas modificaciones. Estas variaciones genéticas y epigénéticas alteran la expresión o la función de genes clave que regulan los procesos celulares fundamentales, como el crecimiento, la supervivencia y la senescencia.¹



La hipótesis genética del cáncer implica que una masa tumoral es consecuencia de la expansión clonal de una única célula progenitora que ha sufrido un daño genético (los tumores son monoclonales). Estas expectativas se han observado en todos los tumores cuya secuencia genómica ha sido analizada sistemáticamente. Las principales dianas de las lesiones genéticas son cuatro clases distintas de genes reguladores normales:

1) Protooncogenes (promoción del crecimiento)

Los oncogenes son genes que inducen la aparición de un fenotipo transformado cuando se expresan en las células. Los protooncogenes son oncogenes mutados que muestran una sobreexpresión de versiones de genes celulares normales. La mayoría de los oncogenes conocidos codifican factores de transcripción, proteínas reguladoras del crecimiento o proteínas que participan en la supervivencia de la célula, así como en las interacciones célula-célula y célula-matriz. Se consideran dominantes porque la mutación de un único alelo puede inducir la transformación celular. ¹

2) Genes supresores tumorales (inhibición del crecimiento)

Los genes supresores tumorales son genes que suelen impedir el crecimiento descontrolado. Si mutan o desaparecen de la célula, permiten el desarrollo del fenotipo transformado. Normalmente, ambos alelos de los genes supresores tumorales deben estar dañados para que se produzca la transformación.

Se clasifican en dos grupos:

- a) Gobernadores: Son los genes supresores tumorales clásicos, como RB, en los que la mutación provoca la transformación al eliminar un freno importante de la proliferación celular. ¹
- b) Guardianes: Son los responsables de la detección del daño del genoma.



Algunos de esos genes inician y coordinan una compleja “respuesta de control del daño” que provoca el cese de la proliferación; cuando el daño es demasiado grande como para ser reparado, induce la apoptosis.

En este grupo, el gen P53 (guardián del genoma), es un prototipo de gen supresor tumoral. Otros genes guardianes participan directamente en el reconocimiento y la reparación de algunos tipos específicos de daños del ADN. Se trata de genes que han mutado en los síndromes autosómicos recesivos de reparación del ADN.

La mutación de P53 o de otros detectores de daños del genoma no provocan directamente la transformación de las células: la pérdida de la función de guardián no afecta directamente a la proliferación celular o a la apoptosis, sino que permite y acelera la adquisición de mutaciones en los oncogenes y genes supresores tumorales que, finalmente, provocará el desarrollo de un cáncer. Este incremento de la tasa de mutaciones a menudo se conoce como fenotipo mutador.

3) Genes de regulación de la muerte celular programada (apoptosis) y Genes relacionados con la reparación del ADN

Los genes que regulan la apoptosis y la reparación del ADN pueden actuar como protooncogenes (la pérdida de una copia es suficiente) o como genes supresores tumorales (con la pérdida de ambas copias). Varios tipos de alteraciones pueden afectar a los genes que causan un cáncer y conducir a la transformación celular. ¹ FIG 3.

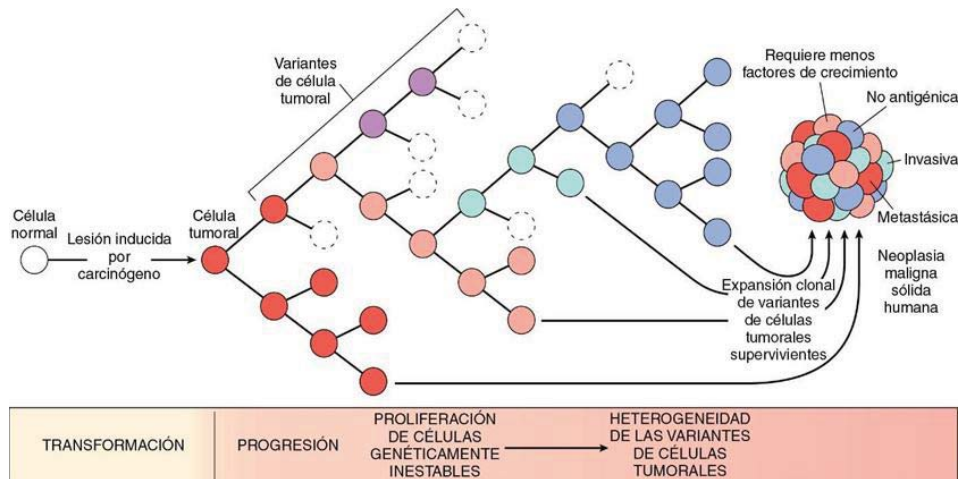


FIG 3. Progresión tumoral y generación de la heterogeneidad. A partir de los descendientes de la célula original transformada por múltiples mutaciones se originan nuevos subclones celulares. Con la progresión, la masa tumoral se enriquece de variantes celulares cada vez más eficientes para evadir las defensas del huésped y, también, con características más agresivas.

La carcinogénesis es un proceso que tiene lugar en varias etapas como consecuencia de la acumulación de diversas alteraciones genéticas que, dan lugar al fenotipo transformado. Muchos cánceres se desarrollan a partir de lesiones precursoras no neoplásicas, cuyo análisis molecular muestra ya la existencia de alguna de las mutaciones necesarias para que se establezca un cáncer completo.

Las neoplasias malignas tienen varios atributos fenotípicos, como un crecimiento excesivo, invasión local y la capacidad de causar metástasis a distancia. Está establecido que durante un período de tiempo, muchos tumores se vuelven más agresivos y adquieren un potencial maligno aún mayor. Este fenómeno se conoce como progresión tumoral y no está representado simplemente por el crecimiento del tamaño tumoral.¹

A nivel molecular, con toda probabilidad la progresión tumoral y la heterogeneidad asociada se deban a múltiples mutaciones que se acumulan de forma independiente en diferentes células, generando así subclones con distintas características, como la capacidad de invadir, la velocidad de crecimiento, la capacidad metastásica, el cariotipo, la respuesta hormonal y la susceptibilidad a los quimioterápicos.¹ FIG 4

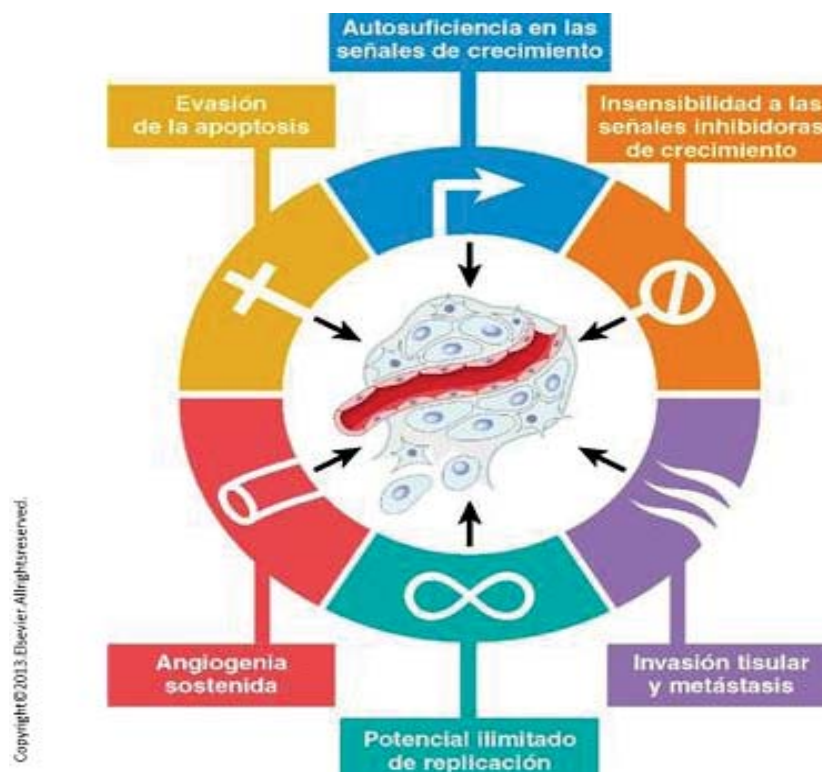


FIG 4. Rasgos característicos del cáncer.

La acumulación de mutaciones da lugar a un conjunto de propiedades que se han denominado características distintivas del cáncer. Entre ellas se encuentran las siguientes:



1) Autosuficiencia en las señales de crecimiento

El crecimiento de los cánceres se vuelve autónomo y ya no está regulado por señales fisiológicas.

Las células cancerosas usan varios procedimientos para dirigir su proliferación y hacerse insensibles a los reguladores normales del crecimiento. En condiciones fisiológicas, la proliferación celular puede explicarse en los pasos siguientes:

- La unión de un factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana celular.
- La activación temporal y limitada del receptor del factor de crecimiento, que, a su vez, activa varias proteínas transductoras de señales en la lámina interna de la membrana plasmática.
- La transmisión de la señal transducida a través del citosol hasta el núcleo mediante segundos mensajeros o una cascada de moléculas de transducción de señales.
- La inducción y la activación de factores reguladores nucleares que inician la transcripción de ADN.
- La entrada y la progresión de la célula en el ciclo celular, que dan como resultado final la división celular.



Factores de crecimiento

Todas las células normales necesitan la estimulación por factores de crecimiento para someterse a la proliferación. La mayoría de los factores de crecimiento solubles son elaborados por un tipo celular y actúan en la célula adyacente para estimular la proliferación (acción paracrina).

- Muchas células cancerosas muestran una autosuficiencia de crecimiento al adquirir la capacidad para sintetizar los mismos factores de crecimiento a los que responden.
- Otro mecanismo por el que las células cancerosas se vuelven autosuficientes para su crecimiento es la interacción con el estroma. En algunos casos, las células tumorales envían señales que activan las células normales en el estroma de soporte, las cuales, a su vez, producen los factores de crecimiento que favorecen el crecimiento tumoral.

Receptores de los factores de crecimiento

Existen varios oncogenes derivados de la hiperexpresión o mutación de los receptores de los factores de crecimiento. Las proteínas de los receptores mutantes liberan continuamente señales mitógenas a las células, incluso en ausencia del factor de crecimiento en el entorno. La hiperexpresión de receptores de los factores de crecimiento puede hacer que las células cancerosas muestren una hiperrespuesta a concentraciones del factor de crecimiento que normalmente no desencadenarían la proliferación.

2) Insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento

Se refiere a la ausencia de respuesta a las señales inhibitoras del crecimiento que controlan las proliferaciones celulares no neoplásicas, como las hiperplasias.



Mientras los oncogenes codifican proteínas que promueven el crecimiento celular, los productos de los genes supresores tumorales frenan la proliferación celular. ¹

La alteración de estos genes hace que las células sean refractarias a la inhibición del crecimiento y simula los efectos promotores de este en los oncogenes.

Los genes supresores tumorales codifican proteínas que inhiben la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular. Al contrario que en el caso de los oncogenes, para que aparezca el tumor han de perderse las dos copias del gen. En los casos con predisposición familiar a la aparición de tumores, los afectados heredan una copia defectuosa (no funcional) de un gen supresor tumoral y la otra la pierden mediante una mutación somática. En cambio, en los casos de aparición esporádica del tumor, se pierden las dos copias por mutaciones somáticas.¹

3) Evasión de la muerte celular

La evasión de la muerte celular permite que las células cancerosas sobrevivan en condiciones que inducen apoptosis en las células normales. La apoptosis, o la muerte celular programada, consisten en un desmantelamiento ordenado de las células en sus componentes que después las células adyacentes pueden consumir y desechar.

La apoptosis puede iniciarse a través de una vía extrínseca o de una intrínseca. Ambas vías causan la activación de una cascada proteolítica de caspasas que destruye la célula. La permeabilización de la membrana mitocondrial externa está regulada por el equilibrio existente entre las moléculas proapoptósicas y las moléculas antiapoptósicas.



Las moléculas BH-3 activan la apoptosis e inclinan la balanza a favor de las moléculas proapoptóticas. En el 85% de los linfomas de linfocitos B foliculares, el gen antiapoptótico BCL2 se encuentra activado por la translocación t (14; 18). El estrés también puede hacer que las células consuman sus propios componentes en un proceso que se conoce como autofagia.

Las células cancerosas pueden acumular mutaciones para evitar la autofagia o corromper el proceso para aportar componentes que permitan continuar el crecimiento.¹

4) Potencial ilimitado de replicación

En el potencial de replicación ilimitado, las células cancerosas se convierten en inmortales. La mayor parte de las células humanas normales pueden multiplicarse por dos hasta 60-70 veces. Después, pierden la capacidad para dividirse y entran en la llamada “senescencia”.

En las células normales (que no expresan telomerasa), los telómeros cortos producidos por la división celular, activan los “puntos de control” del ciclo celular, lo que causa senescencia e impone un límite al número de divisiones que una célula puede experimentar. En las células con puntos de control incapacitados, las vías de reparación del ADN son activadas de forma inapropiada por los telómeros cortos, lo que ocasiona inestabilidad cromosómica masiva y crisis mitótica. Las células tumorales reactivan la telomerasa, evitando así la catástrofe mitótica y alcanzando la inmortalidad.¹



5) Desarrollo de angiogenia sostenida

El desarrollo de angiogenia sostenida, mantiene el crecimiento de las células cancerosas. Los tumores no pueden crecer más de 1-2 mm de diámetro si no se produce su vascularización. Igual que los tejidos normales, los tumores requieren el suministro de oxígeno y nutrientes, así como la eliminación de los productos de desecho; supuestamente, la zona de 1-2 mm representa la distancia máxima a través de la cual el oxígeno, los nutrientes y los desechos pueden difundir desde los vasos sanguíneos. ¹

La vascularización de los tumores es esencial para su crecimiento y se halla controlada por el equilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos producidos por las células tumorales y del estroma. La hipoxia estimula la angiogenia mediante las acciones del HIF-1a (hypoxia-induced-factor 1a) en la transcripción del VEGF (vascular endothelial growth factor) proangiogénico. Debido a su capacidad para degradar HIF-1a e impedir así la angiogenia, VHL actúa como gen supresor tumoral. La herencia en las mutaciones en las células germinales del gen VHL causa el síndrome VHL (proteína von Hippel-Lindau), caracterizado por la aparición de diversos tipos de tumores. Hay muchos otros factores que regulan la angiogenia; como p53, que induce la síntesis de TSP-1 (un inhibidor de la angiogenia).¹

6) Capacidad para invadir y metastatizar

Se refiere a la capacidad de los tejidos localmente y de diseminarse a localizaciones distantes. La diseminación de los tumores es un proceso complejo que implica una serie de pasos secuenciales conocidos como cascada invasión-metástasis, que consiste en invasión local, intravasación hacia la sangre y los vasos linfáticos, recorrido de la vasculatura,



extravasación desde los vasos, formación de micrometástasis y crecimiento de las micrometástasis en tumores macroscópicos. De manera previsible, esta secuencia de pasos puede ser interrumpida en cualquier etapa por factores relacionados con el huésped o con el tumor.

La cascada metastásica puede dividirse en dos fases:

- 1) Invasión de la Matriz extracelular (MEC)
- 2) Diseminación vascular y alojamiento de células tumorales.

La capacidad para invadir tejidos es una característica clave de las neoplasias malignas y ocurre en cuatro pasos: aflojamiento de los contactos célula-célula, degradación de la MEC, fijación a nuevos componentes de la MEC y migración de células tumorales. Los contactos célula-célula se pierden por inactivación de la E-cadherina mediante diversas vías.

La degradación de las membranas basales y de la matriz intersticial está mediada por unas enzimas proteolíticas secretadas por las células tumorales y las del estroma como MMP (metaloproteinasas de matriz) y catepsinas.

Las enzimas proteolíticas también liberan factores de crecimiento secuestrados en la MEC, y generan factores quimiotácticos y angiógenos a partir de la escisión de las glucoproteínas de la MEC.

En la circulación, las células tumorales son vulnerables a la destrucción por células inmunitarias del huésped. En el torrente circulatorio, algunas células tumorales forman embolias al agregarse y adherirse a los leucocitos circulantes, especialmente plaquetas; por tanto, las células tumorales agregadas adquieren cierta protección frente a las células efectoras antitumorales del huésped.¹

La extravasación de células libres de tumor o embolias tumorales comporta la adhesión al endotelio vascular, seguido de la salida a través de la membrana basal hacia el parénquima orgánico por mecanismos similares a los incluidos en la invasión. *FIG 5.* Las localizaciones de las metástasis de muchos tumores pueden predecirse a partir de la localización del tumor primario y por su drenaje vascular o linfático. ¹

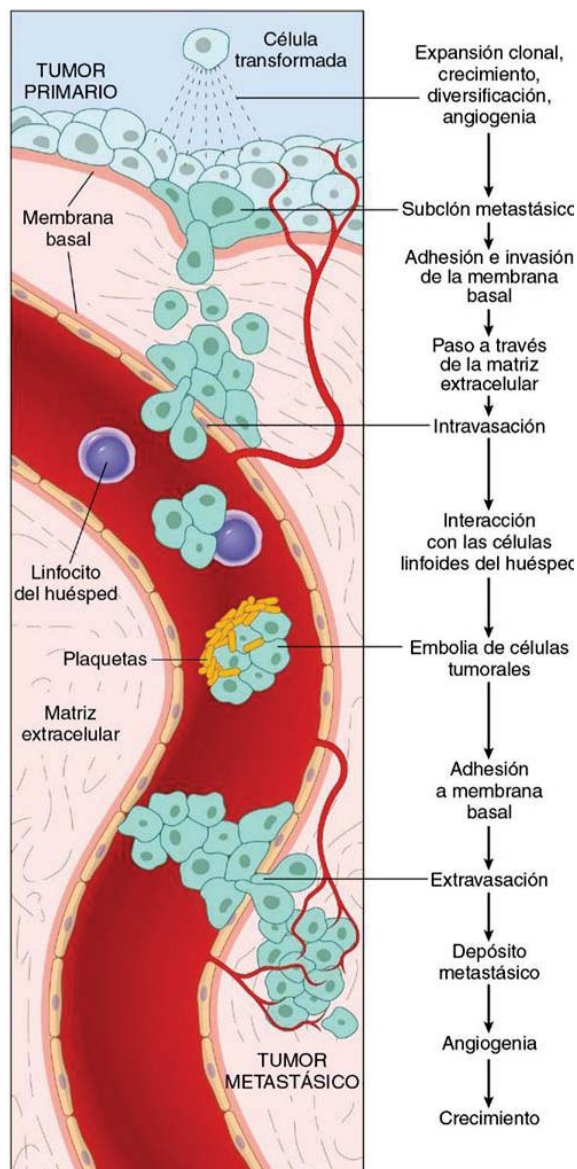


FIG5. La cascada metastásica: los pasos secuenciales que intervienen en la diseminación hematológica de un tumor.



1.4 Etiología

Este daño genético (o mutación) puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, como productos químicos, radiaciones o virus, o heredarse en la línea germinal.

Se encuentra en la base de la carcinogénesis.

Agentes extrínsecos:

- 1) Productos químicos
- 2) Energía radiante
- 3) Vírica

Los productos químicos y las radiaciones son causas documentadas de cáncer en los seres humanos; por su parte, los virus oncogénicos intervienen en la patogenia de los tumores.

Carcinógenos químicos

Los carcinógenos químicos poseen grupos electrófilos altamente reactivos que lesionan directamente el ADN, causan mutaciones y producen, finalmente, la aparición de cáncer.

- *Agentes de acción directa.*

Los agentes de acción directa no requieren la conversión metabólica para ser carcinógenos. Son carcinógenos débiles, pero son importantes porque algunos de ellos son antineoplásicos (p. ej., alquilantes) que han curado, controlado o retrasado con éxito la recidiva de algunos tipos de cáncer (p. ej., linfoma de Hodgkin) solo para provocar, más tarde, una segunda forma de cáncer, normalmente leucemia.



- *Agentes de acción indirecta.*

Se refiere a productos químicos que requieren la conversión metabólica a un carcinógeno final. Algunos de los carcinógenos químicos indirectos más potentes, los hidrocarburos policíclicos, se encuentran en combustibles fósiles. Por ejemplo, de la combustión a alta temperatura del tabaco se forman benzo[a]pireno y otros carcinógenos. Estos productos están implicados en las causas del cáncer de pulmón en fumadores. Los hidrocarburos policíclicos también son producidos por grasas animales durante el proceso de asar carnes, y se encuentran en carnes y pescado ahumados. Los principales productos activos de muchos hidrocarburos son epóxidos, que forman aductos covalentes (productos de la adición) con moléculas en la célula, principalmente ADN, pero también con ARN y proteínas. Las aminas aromáticas y los colorantes azoicos son otra clase de carcinógenos de acción indirecta.

- *Mecanismos de acción de los carcinógenos químicos*

Debido a que la sorprender que la mayoría de carcinógenos químicos sean mutágenos. Todos los carcinógenos directos y finales contienen grupos electrófilos muy reactivos que forman aductos químicos con ADN, y también con proteínas y ARN. Aunque cualquier gen puede ser el objetivo de los carcinógenos químicos, los oncogenes y los genes supresores tumorales comúnmente mutados, como RAS y P53, son objetivos importantes de los carcinógenos químicos. En efecto, carcinógenos químicos específicos, como la aflatoxina B1, producen mutaciones características en el gen P53, de forma que la detección de la «mutación característica» en el gen P53 establece que la aflatoxina es el agente causal. La carcinogenicidad de algunos productos químicos aumenta con la administración posterior de promotores (p. ej., ésteres de formol, hormonas, fenoles y determinados fármacos) que, por sí mismos, no son tumorigenos. ¹



Carcinogenia por radiación

La radiación de cualquier origen (rayos UV de la luz solar, rayos X, fisión nuclear, radionúclidos) es un carcinógeno establecido. Los mineros no protegidos que trabajan con elementos radiactivos tienen una incidencia 10 veces mayor de sufrir cáncer de pulmón.

La radioterapia de cabeza y cuello puede provocar cánceres papilares de tiroides años después. Las propiedades oncógenas de la radiación ionizante están relacionadas con sus efectos mutágenos; causa rotura cromosómica, translocaciones y con menor frecuencia, mutaciones puntuales. Biológicamente, las roturas de las dobles cadenas de ADN parecen ser la forma más importante de daño del ADN causado por radiación.

El efecto oncógeno de los rayos UV merece especial mención, porque resalta la importancia de la reparación del ADN en la oncogenia. La radiación UV natural derivada del sol puede causar cánceres de piel (melanomas, carcinomas epidermoides y carcinomas basocelulares).¹

Oncogenia vírica

Virus del papiloma humano VPH

Se han identificado varios tipos genéticamente diferentes del VPH. Algunos (p. ej., 1, 2, 4 y 7) causan papilomas escamosos benignos (verrugas) en el hombre.

Las verrugas genitales tienen un potencial maligno bajo y también se asocian a VPH de bajo riesgo, predominantemente VPH-6 y VPH-11. Por el contrario, los VPH de alto riesgo (p. ej., los tipos 16 y 18) causan varios cánceres, en particular el carcinoma epidermoide de cuello uterino y de la región anogenital. Además, al menos el 20% de los cánceres orofaríngeos, en particular los que se originan en las amígdalas, se asocian a VPH.¹



El potencial oncogénico del VPH puede relacionarse con productos de dos genes víricos precoces, E6 y E7. Juntos, interaccionan con diversas proteínas reguladoras del crecimiento codificadas por protooncogenes y genes supresores tumorales. Mientras en las verrugas benignas el genoma de VPH se mantiene en una forma episómica no integrada, en los cánceres su genoma se encuentra integrado aleatoriamente en el genoma del huésped. La integración interrumpe el ADN vírico, lo que produce una hiperexpresión de las oncoproteínas E6 y E7. Además, las células en las que el genoma vírico se ha integrado muestran una inestabilidad genómica significativamente mayor.

La infección por tipos de VPH de alto riesgo simula la pérdida de genes supresores tumorales, activa las ciclinas, inhibe la apoptosis y combate la senescencia celular. Muchos de los caracteres del cáncer están controlados por proteínas del VPH. La infección por este virus no es suficiente para que se produzca la carcinogénesis. Por ejemplo, cuando se transfectan queratinocitos humanos con ADN de los tipos 16, 18 o 31 del VPH in vitro, se immortalizan.

La cotransfección con un gen RAS mutado da lugar a una transformación maligna completa. Estos datos sugieren que el VPH actúa junto con otros factores ambientales. Sin embargo, la primacía de la infección por VPH en la etiología del cáncer de cuello del útero está avalada por la protección casi completa de este cáncer con vacunas anti-VPH.¹



CAPÍTULO II. TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

2.1 Quimioterapia

Es la rama de la farmacología médica que se encarga del estudio de los medicamentos que actúan sobre la infección, infestación y crecimiento neoplásico. Los agentes quimioterápicos actúan sobre organismos patógenos que estén en nuestro organismo.³ Este tratamiento está basado en el uso de fármacos citotóxicos. La gran limitación de éstos es la escasa especificidad, pues ataca tanto células tumorales como células sanas. El mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas. Los más usados son: el metotrexato, vincristina y vinblastina. Se emplea usualmente en 3 o 4 ciclos. Los efectos tóxicos se presentan en la mucosa que reviste el sistema oral y gastrointestinal, a causa de su alta tasa de renovación celular, la microflora compleja y el trauma de los tejidos orales durante la función oral normal.⁴

Quimioterapia primaria

Es el manejo farmacológico antineoplásico que se emplea como primera modalidad terapéutica para pacientes con enfermedad avanzada e irreseccable y aquellos que no tienen alternativa de tratamiento.^{4,23}

Es un tratamiento pionero que se inició en pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado. La administración de la quimioterapia previa al tratamiento local definido representa una ventaja importante, puede convertir tumores inoperables (T4, N2 o N3) en tumores operables. Tiene como ventaja permitir un inicio precoz de la terapia sistémica, siendo el aporte de fármacos citotóxicos hasta el tumor a través de vascularización.¹¹



Quimioterapia no adyuvante

Se denomina como tratamiento inicial en pacientes con cáncer local avanzado, pero técnicamente resecable.²³ Se administra antes de un tratamiento local-regional, como son la cirugía y la radioterapia. Para disminuir el tamaño tumoral y facilitar la resección, y controlar de forma temprana la micrometástasis; además de optimizar el tratamiento de la radioterapia.⁴

Las pacientes recibieron quimioterapia no adyuvante intravenosa consiste en proporcionar la quimioterapia el día 1 de cada 3 semanas por 4 ciclos. Las pacientes no recibieron ciclos adicionales de quimioterapia tras la cirugía.

En la mayoría de los casos se emplea la modalidad de tratamiento local combinado (cirugía y radioterapia).

La cirugía con márgenes libres de lesión en cáncer primario inoperable (etapa IIIB y IIIC) es posible en algunos pacientes. La radioterapia se administra tras la cirugía.⁷

Quimioterapia adyuvante

Se usa después que el tumor primario ha sido controlado con cirugía o radioterapia²³, con el fin de erradicar la enfermedad residual.⁴ Este tratamiento permite erradicar las micro-metástasis y mejorar la supervivencia del paciente.¹³ La desventaja principal se desconoce la sensibilidad del tumor a la quimioterapia.²³



Quimioterapia paliativa

Está encaminada a aliviar las manifestaciones de la enfermedad incurable o prolongar la supervivencia, cuando la curación no es posible. La quimioterapia paliativa es el tratamiento específico de primera elección en la mayoría de los pacientes oncológicos con enfermedad avanzada y es esencial que los pacientes entiendan los objetivos del tratamiento y las expectativas se ajusten al proceso de la enfermedad.⁸

Con este tratamiento se puede reducir el tumor o el número de células cancerígenas, así como, aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia con una calidad de vida aceptable para el paciente.^{4, 23}

2.2 Radioterapia

La radioterapia se emplea como terapia local o loco-regional, es decir, se trata el cáncer en su lugar de origen. Su objetivo puede variar en función de cuándo se administra como neo adyuvante (previo a cirugía), radical (como único tratamiento), adyuvante (después de cirugía o quimioterapia con la finalidad de consolidación), concomitante (en conjunto con quimioterapia), intraoperatoria (es la administración de una dosis única de radioterapia durante la cirugía). Para ciertos tipos de cáncer, la radioterapia es el único tratamiento.¹⁵ La radiación impide el crecimiento y división de las células e incluso llega a la destrucción de las mismas; cuando se irradia una parte del organismo se producirá una destrucción de células tanto tumorales como sanas. Las células tumorales crecen y se dividen más rápidamente que las células sanas, por lo que son más radiosensibles y no son capaces de reparar las lesiones producidas por la radiación y por tanto mueren en mayor cantidad que las células normales.¹⁰



La Radioterapia puede aplicarse en tres formas distintas: radioterapia externa, radioterapia metabólica y braquiterapia. Existen dos factores para determinar el tipo de radioterapia que necesita el paciente: los relativos a la enfermedad tumoral y por las características del paciente. ¹⁵

Teleterapia o irradiación externa

Emplea varios tipos de radiaciones, como son el bajo voltaje (rayos X), ortovoltaje (rayos X), supervoltaje (cobalto 60), megavoltaje (acelerador lineal, betatrón) y el haz de electrones (fuente eléctrica); los más empleados para la terapia de tumores en cabeza y cuello son el cobalto 60 y el acelerador lineal de partículas. ¹⁴ El tratamiento es indoloro, se administra de forma ambulatoria y dura pocos minutos. Generalmente, se administran 25-30 sesiones en 5-6 semanas (generalmente una sesión diaria de lunes a viernes).¹⁰

Braquiterapia metabólica

Es la administración por vía endovenosa de un fármaco radiactivo que se fija selectivamente en un órgano determinado, es el caso del yodo radiactivo para el tumor de tiroides y del estroncio como tratamiento paliativo en las metástasis óseas. En este caso el paciente también permanece aislado y hospitalizado.¹⁰

Braquiterapia

Es un método que usa radiaciones ionizantes, situando el material radiactivo en las proximidades o en el interior del tumor.



Existen diferentes modalidades de braquiterapia, de las cuales la más empleada para los tumores de cabeza y cuello es la radioterapia intersticial.¹⁴

En la braquiterapia se colocarán las fuentes radiactivas en un radioquirófano, éstas suelen ser de iridio en forma de alambres, cápsulas o semillas.¹⁰

2.3 Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento principal en estadios I-III, sin embargo la posibilidad de recurrencia es alta. En casos idóneos, la cirugía es el tratamiento primario para el cáncer de mama, esófago, tiroides, estómago, hígado, páncreas, colon, recto, piel, melanoma y sarcomas, entre otros. La cirugía oncológica ha sido cuestionada por producir alteraciones funcionales y estéticas de consideración, actualmente permite practicar resecciones menos extensas, más precisas, con la conservación de órganos, extremidades y funciones, con menor morbilidad, conserva su capacidad curativa y deteriora en menor medida la calidad de vida.⁵

La cirugía es un tratamiento que puede ser aplicado en diversas etapas:

Cirugía preventiva	Se basa en la extracción o extirpación de los tejidos que según la epidemiología poseen mayor riesgo de convertirse en un proceso cancerígeno, aun cuando no exista al momento de la cirugía ni siquiera la sospecha de cáncer en aquel tejido; dentro de este tipo de cirugía se hallan la extirpación de pólipos, las mamas en pacientes con antecedentes de cáncer de este tipo.
---------------------------	---



Cirugía de diagnóstico	Este tipo de cirugía sirve para llegar a un diagnóstico en pacientes en los cuales a pesar de todo un estudio previo no se ha llegado a determinar dicha enfermedad, en la mayoría de los casos se extrae una pequeña muestra (biopsia) para el estudio.
Cirugía para tipificar	Uno de los objetivos es determinar la extensión del cáncer primario y su diseminación; para esto se puede llevar a cabo un estudio en el proceso quirúrgico que proporciona de una manera más precisa la extensión y propagación, se puede usar laparotomía o laparoscopia exploratoria.
Cirugía curativa	Cuando el cáncer se halla limitado a una sola parte del organismo y existe la posibilidad quirúrgica de extraerlo, se opta por una cirugía de este tipo.
Cirugía reductora	Cuando la extirpación total del cáncer no es posible por sus relaciones anatómicas con otros órganos o su extensión se puede realizar la extirpación de parte del cáncer.
Cirugía paliativa	Se la realiza para tratar las complicaciones causadas por un proceso cancerígeno avanzado.
Cirugía de apoyo	En ocasiones los pacientes requieren que se realice otro tipo de cirugías para poder acceder a otro tratamiento, por ejemplo la colocación de accesos vasculares. ⁹



2.4 Molecular o Inmunoterapia

La inmunoterapia se centra en el desarrollo de agentes que pueden activar el sistema inmunológico para reconocer y destruir las células tumorales.²³ La inmunoterapia supera los mecanismos de escape tumoral, eliminando la inmunosupresión producida por los factores derivados del tumor, restaurar la función de estas células y los linfocitos T, estimular la inmunidad específica que deberá destruir las células tumorales; y aumentar la inmunogenicidad de los antígenos tumor asociados.²⁰

La inmunoterapia para tratar el cáncer se divide en:

	Inmunoterapia pasiva.	Inmunoterapia activa.
Inespecífica	Transferencia de células mononucleares activadas con citocinas (células LAK)	Inducción de respuesta inmune de manera inespecífica (BCG, INF, IL-2)
Específica	Anticuerpos monoclonales Transferencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)	Inducción de respuesta inmune contra uno o más antígenos tumor específicos (vacunas).

La inmunoterapia pasiva consiste en la administración de terapéutica de anticuerpos monoclonales a los pacientes con el fin de reconocer antígenos que se expresa en la superficie de las células tumorales de manera funcional relacionados con la oncogénesis. El sistema inmune funciona reconociendo antígenos de otros organismos como virus y bacterias. O para detectar células tumorales.^{20, 23} Se han desarrollado dos tipos de terapias, los anticuerpos monoclonales que reconocen diferentes antígenos que son



importantes para el crecimiento del tumor, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el receptor del factor de crecimiento de insulina 1 (IGFR-1), y los que se unen y neutralizan ligandos secretados por las células tumorales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Los anticuerpos monoclonales utilizados como inmunoterapia contra estas moléculas se unen, ya sea al dominio extracelular del receptor o a su ligando, lo cual previene la unión receptor ligando o bien la activación a través de su receptor lo que limita el crecimiento del tumor.²³

La inmunoterapia activa pretende estimular el propio sistema inmune del paciente para reconocer de manera más eficiente a las células tumorales y eliminarlas. Incluye vacunas de células tumorales o lisados, vacunas de células dendríticas, de ADN recombinante en vectores o de péptidos o proteínas.²³ Las vacunas para el tratamiento del cáncer se clasifican con base en su componente principal; las que contienen péptidos o proteínas como componente activo y las que contienen lisados celulares completos, que a su vez se subdivide en líneas celulares autólogas con o sin modificaciones genéticas como suspensiones celulares de tumores retirados por cirugías transfectadas con el factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), líneas celulares tumorales autólogas.²³ Los anticuerpos monoclonales inhiben antígenos oncorreactivos. Los fármacos dirigidos al blanco y los citotóxicos se seguirán usando en combinación.

Los anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas bioindividualizadas, utilizadas como monoterapia contra tumores sólidos, ocasionan índices bajos de respuesta y beneficios pequeños, en combinación con los citotóxicos y en etapas tempranas, los anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab y el bevacizumab, muestran una eficacia extraordinaria. Los anticuerpos monoclonales que actúan a los receptores y antígenos de superficie celular,



además de moléculas sintéticas pequeñas, que penetran a la células y participan en reacciones enzimáticas críticas.¹²

Los anticuerpos monoclonales destruyen las células tumorales al antagonizar la función de receptores de superficie celular y al reclutar células inmunitarias y complemento para la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Los antígenos pueden ser equipados para aportar toxinas o radionúclidos a las células de interés, con lo que se incrementan sus efectos citotóxicos.

Son específicos para un solo receptor, tiene una semivida plasmática larga y requieren solo de administración intermitente. Las moléculas pequeñas pueden atacar los mismos objetivos y vías, también pueden ejercer sus efectos al penetrar a las células e inhibir funciones enzimáticas. (Reacciones de tirosina cinasa).¹²

Desde que se logró aislar linfocitos T citotóxicos (CTL) con actividad antitumoral de sangre periférica, ganglios linfáticos y tejido tumoral, se ha producido gran interés por utilizar el sistema inmune como herramienta en el tratamiento del cáncer. Citoquinas como interleuquina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN- γ) e interferón alfa (IFN- α) son comúnmente utilizadas como terapias adyuvantes, en algunas neoplasias. Los linfocitos T son capaces de lisar específicamente tumores autólogos in vitro.

Las células T proliferan en respuesta a la estimulación con células tumorales autólogas, secretando citoquinas como IL-2, IFN- γ , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral-alpha (TNF- α). Las células T antitumorales pueden ser expandidas en grandes cantidades in vitro y transferidas adoptivamente, con el fin de tratar grandes cargas tumorales.¹⁹



CAPÍTULO III. METOTREXATE

3.1 Farmacocinética

Absorción	<p>Se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal a dosis inferiores a 25 mg/m². Las dosis más grandes se absorben de forma incompleta y se administran de forma rutinaria por vía intravenosa. después de la administración intravenosa el fármaco desaparece del plasma.¹²</p> <p>Cuando se administra por vía oral, el metotrexato se absorbe en el tracto digestivo mediante un mecanismo de transporte activo, que puede saturarse si las dosis del fármaco son muy elevadas.²² Por vía oral experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado lo que limita su biodisponibilidad.</p> <p>Los alimentos retrasan la absorción y reducen la concentración máxima (C_{max}).</p> <p>Por vía intramuscular, el metotrexato es bien absorbido alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en un plazo de 30 a 60 minutos. Después de la inyección intratecal, el metotrexato pasa lentamente a la circulación general. El volumen de distribución es similar al volumen total de agua.²²</p>
------------------	--



Distribución	<p>La fase de distribución rápida es seguida por una segunda fase, que refleja la depuración renal, (de 2 a 3 h); la tercera fase de 8-10h. La distribución en espacios corporales como la cavidad pleural o peritoneal, ocurre lentamente. Si estos espacios se expanden, pueden actuar como un sitio de almacenamiento y liberación lenta del fármaco, dando como resultado una elevación prolongada de las concentraciones plasmáticas y toxicidad más grave de la médula ósea.¹² También se distribuye por la piel.¹⁷</p>
Metabolismo	<p>Su metabolismo es intracelular, Se metaboliza a derivados de poliglutamato¹², es decir, a poliglutamil-metotrexato (PG-MTX), pudiendo ser convertido de nuevo a metotrexato por las hidrolasas celulares. El PG-MTX puede quedar retenido en algunos tejidos durante períodos de tiempo considerables, dependiendo de la naturaleza de los tejidos y de los tumores.²²</p> <p>El Metotrexate abandona rápidamente la célula cuando disminuyen sus concentraciones extracelulares. A dosis altas, el fármaco se hidroxila en posición 7 y se convierte en 7-hidroxi-metotrexato. Es mucho menos activo como antimetabolito, es menos hidrosoluble que el metotrexate y pueden inducir cristaluria.²² El 7-hidroxi-MTX, es nefrotóxico en potencia.¹²</p>



Excreción	<p>Ocurre a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa.¹² Una cierta proporción del fármaco y su metabolito se elimina por las heces, a través de la circulación enterohepática.¹⁷ La mayor parte de la dosis administrada es eliminada en orina de 12 horas mediante un mecanismo de secreción tubular y, por tanto, algunos ácidos débiles como el probenecid o las penicilinas pueden retardar su eliminación. La excreción biliar supone aproximadamente el 10% de la dosis.</p> <p>La eliminación del Metotrexato ocurre en tres fases:</p> <ol style="list-style-type: none">I. Primera fase con una semi-vida de 45 minutos es la fase de distribución.II. Fase de eliminación de unas 3.5 horas consistente en la eliminación renal.III. Fase terminal con una semi-vida de 10-12 horas. Esta fase refleja la distribución enterohepática del fármaco; determina la toxicidad hematológica y gastrointestinal del fármaco.²²
------------------	--

3.2 Farmacodinamia

Actúa sobre la fase S del ciclo celular, Inhibe a la enzima reductasa de dihidrofolato e impide la formación del ácido tetrahidrofólico, esta acción impide la síntesis del DNA, RNA y proteínas.²¹



3.3 Farmacometría

Indicaciones Terapéuticas

La administración del Metotrexate puede ser por vía oral, intravenosa, intramuscular o intratecal. ^{12, 17,22}

En la siguiente tabla podemos observar la posología para cada enfermedad:

ENFERMEDAD	POSOLOGÍA
LEUCEMIA	ADULTOS <ul style="list-style-type: none">• 200 mg/m² en 2 horas hasta altas dosis de 1-3 g/m² en perfusión continua de 24 horas.• 20-30 mg/m² una vez por semana, como fase de mantenimiento. ²⁸
	NIÑOS <ul style="list-style-type: none">• 3.3 mg/m² cada 24 hrs durante 4-6 semanas.• 20—30 mg/m² dos veces por semana, como dosis de mantenimiento.• 0.65—1 mg/kg/semana pueden tener una mejor absorción. ²²



LINFOMAS	<p>Linfoma no-Hodgkin y del linfoma de Burkitt</p> <p>ADULTOS</p> <ul style="list-style-type: none">• 200 mg/m² cada 2 hrs hasta altas dosis de 1-3 g/m² en perfusión continua de 24hrs, los días 8 y 15 cada 21 días. <p>NIÑOS</p> <ul style="list-style-type: none">• 120 mg/m² día 8 cada 28 días. <p>Linfoma de células T cutáneo (micosis fungoides)</p> <p>ADULTOS</p> <ul style="list-style-type: none">• 50 mg una vez a la semana o 25 mg 2 veces a la semana.²² <p>NIÑOS</p> <ul style="list-style-type: none">• 2.5-10mg al día en dosis única.²²
CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	<p>ADULTOS</p> <ul style="list-style-type: none">• 40 mg/m²/smna con escala semanal de dosis de 10 mg/ m² hasta alcanzar dosis de 60 mg /m². <p>NIÑOS</p> <ul style="list-style-type: none">• 40 mg/m² día 1 y 15, cada tres semanas.²²



Dosis máximas recomendadas

La dosis máxima recomendada de metotrexate depende de la enfermedad, del estado general del paciente, de que se administren al mismo tiempo otros quimioterápicos o radiación.²²

Adultos

- 80-900 mg/m² sin leucovorina.
- 900-30.000 mg/m² con leucovorina.
- Máximas dosis intratecales: 15 mg.

Niños

- 90 y 900 mg/m² sin leucovorina.
- 900 y 30.000 mg/m² con la leucovorina.
- Máximas dosis intratecales: 15 mg.

3.4 Especificaciones

Contraindicaciones

Los pacientes mayores y los pacientes con insuficiencia renal están más expuestos a las reacciones adversas del metotrexato.

No administrar durante embarazo y lactancia debido a que produce la muerte o malformaciones fetales, el fármaco se excreta por leche materna. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de un embarazo y utilizar medidas contraceptivas adecuadas.²²



En los pacientes con enfermedad neoplásica, se debe esperar a que se recupere la función medular antes de iniciar un nuevo ciclo con metotrexato.²²

Precauciones generales

Es importante alcalinizar la orina y mantener al paciente bien hidratado para evitar la toxicidad renal.¹⁷

Por ser un fármaco teratógeno, debe evitarse su administración durante el embarazo. (El Metotrexate se utiliza con misoprostol para inducir el aborto).¹⁷

Los efectos secundarios se revierten en 2 semanas.¹²

Alguno de los efectos adversos pueden evitarse o contrarrestarse mediante la administración de ácido fólico.¹⁷ Debe evitarse el contacto del fármaco con los ojos y las mucosas.²²

Efectos adversos y reacciones secundarias

Las principales toxicidades se dan en los tejidos de renovación constante.¹⁷ Como son la médula ósea y el epitelio intestinal. Al existir hemorragia espontánea o infección potencialmente mortal, pueden requerir transfusión profiláctica de plaquetas y antibióticos de alto espectro si son febriles. Puede provocar de igual manera, alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial alérgica, nefrotoxicidad (después de una terapia con dosis altas), espermatoogénesis defectuosa, aborto y teratogénesis. Las convulsiones, el coma y la muerte pueden ocurrir raramente.¹²



La siguiente tabla describe las principales complicaciones por la dosificación:

Daño renal	No es frecuente, pero puede ser una complicación con las dosis altas. La mielosupresión prolongada puede existir en pacientes con función renal comprometida que han retrasado la excreción del fármaco, ¹² La alcalinización de la orina y la hidratación suficiente ayudan a prevenir el problema. ¹⁷
Función hepática:	Debe controlarse el funcionalismo hepático. ¹⁷ Las dosis bajas de Metotrexate puede conducir a cirrosis después de un tratamiento continuo o a largo plazo. ¹²
Toxicidad pulmonar	Es una complicación rara. Los niños pueden presentar tos, disnea, fiebre y cianosis. En las radiografías de tórax se observan infiltrados. Es reversible al suspender el fármaco. ¹⁷
Toxicidad neurológica	La administración intratecal causa meningismo y una respuesta inflamatoria. ¹² Causa irritación meníngea subaguda, rigidez de nuca, cefalea y fiebre. ¹⁷ En raras ocasiones presenta convulsiones, encefalopatía o paraplejia. En niños se han observado efectos prolongados en la discapacidad del aprendizaje. ¹⁷



Interacciones Medicamentosas

El metotrexato se une a las proteínas del plasma en un 50-60%, sobre todo a la albúmina. Por ser un ácido débil es desplazado de su unión a las proteínas por otros ácidos débiles tales como el ácido acetil-salicílico, las tetraciclinas, el cloramfenicol o las sulfonamidas.²²



CAPÍTULO IV. MANIFESTACIONES ORALES

4.1 Mucositis

La mucositis oral se define como una reacción inflamatoria a los fármacos quimioterápicos, se manifiesta como eritema o ulceraciones dolorosas de la mucosa oral, que se puede ver roja con fondo amarillento, causada por muerte celular y daño al tejido conectivo, y colonización bacteriana ²⁵, y que puede verse exacerbada por factores locales.²⁴

OMS	NCI
0 Normal	0 Asintomático o síntomas leves. No hay mucositis.
1 Eritema generalizado, mucosa rosada no dolorosa con abundante saliva.	1 Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta.
2 Eritema, úlceras poco extensas, se mantiene deglución de sólidos.	2 Dolor severo, interfiere con la ingesta oral. Requiere dieta líquida.
3 Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, se mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar.	3 Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente. La alimentación no es posible.
4 Úlceras muy extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, es imposible deglutir, dolor muy intenso.	4 Síntomas asociados con consecuencias que ponen en peligro la vida. Muerte

OMS = Organización Mundial de la Salud NCI = National Cancer Institute.^{31, 34}

Aparece a los 4-7 días de la administración de los citotóxicos en forma de lesiones eritematosas algo dolorosas que evolucionan a úlceras o aftas que duran 14-21 días¹⁴, viéndose la mucosa labial y bucal, la lengua, el suelo de la boca y el paladar blando más afectados que los tejidos fijos más queratinizados *FIG 6*, como el paladar duro y las encías, lo que puede deberse a una mayor tasa de renovación de las células epiteliales. ²⁴

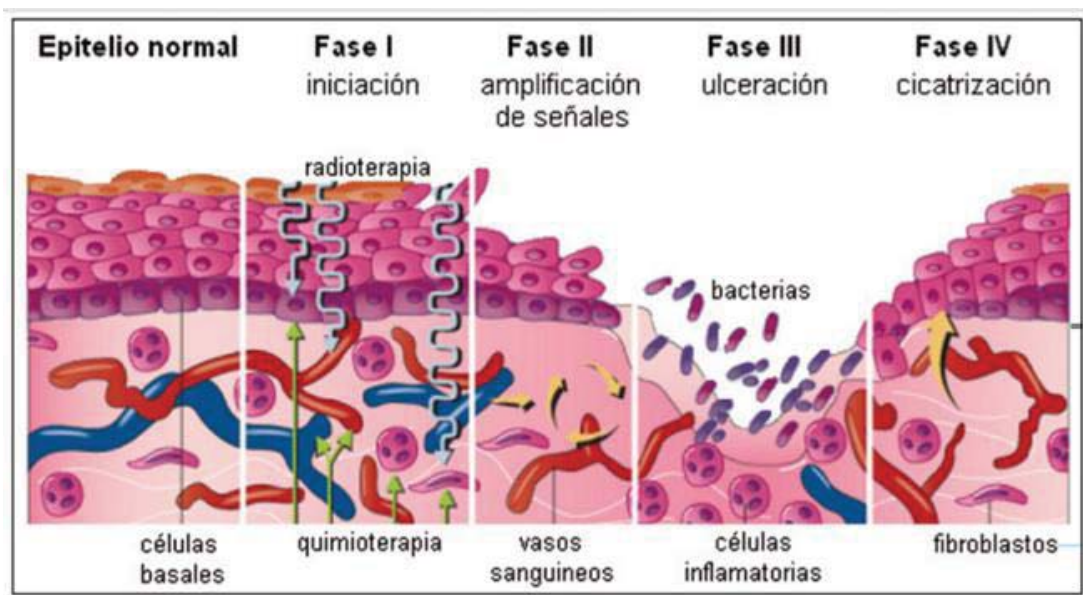


FIG 6. Fases en el desarrollo de la mucositis oral. ³⁴



En la siguiente tabla se encuentran las cuatro fases de la mucositis oral. ³³

FASE	CAUSA
Fase I Inflamatoria vascular	Fase aguda en donde se liberan interleuquina 1 (IL 1) y factor de necrosis tumoral (FNT).
Fase II Epitelial	En la que se producen lesiones ulcerativas más profundas por la liberación de agentes citotóxicos. Se desencadena 4-5 días después de iniciado el tratamiento.
Fase III Ulcerativa microbiológica	Es debida a la pérdida de las barreras de defensa. Tiene un gran impacto en el estado físico del paciente y en el riesgo de infección, llegando a ser la más sintomática. Aparece hacia el día 12-14 después de iniciado el tratamiento.
Fase IV Remisión	Se debe a una nueva proliferación celular, a una recuperación inmunológica del paciente y a un control de la florabacteriana. Es la que determina la duración de la mucositis.



Hay distintos tipos de mucosa oral según la localización anatómica a la que pertenece:

Mucosa masticatoria (queratinizada).	Encías. Paladar duro.
Mucosa de revestimiento (no queratinizada)	Superficie ventral de la lengua Piso de boca Paladar blando Mucosa yugal Mucosa labial Vestíbulo
Mucosa especializada	Superficie dorsal de la lengua

Su localización se da con mayor frecuencia en labios, piso de boca, mucosa del paladar blando y caras laterales e inferior de la lengua. *FIG 7, 8, 9.*³⁷



FIG 7. Mucositis en la mucosa labial interna.³⁷



FIG 8. Mucositis en caras laterales de la lengua.³⁷



FIG 9. Mucositis en cara inferior de la lengua.³⁷

Son muy dolorosas y pueden impedir la ingesta de alimentos, para intentar reducir su severidad se sugiere el desarrollo de protocolos que incluyan la educación del paciente y de los profesionales. ¹⁴ FIG 10,11,12



FIG 10. Úlceras orales en el bermellón inferior secundarias a estomatitis por metotrexato.⁴¹



FIG 11,12. Úlceras de bordes irregulares, infiltradas y cubiertas por una membrana fibrinoide, nótese la mala higiene bucal y la extensión de las úlceras.⁴¹



4.2 Xerostomía

Se presenta en pacientes con tratamiento oncológico, produciendo una atrofia y necrosis de las células acinares y ductales con cambios en el tejido conectivo. Se puede dividir en xerostomía irreversible en el caso de tratamiento oncológico y xerostomía reversible se limita a la disminución de las glándulas salivales.²⁴ La proporción de pérdida de flujo estará en relación a la cantidad de tejido salival incluido en el campo afectado y de la cantidad de dosis suministrada. Se afecta más las glándulas serosas que las mucosas volviéndose la saliva viscosa.²⁴

- Hiposalivación o Hiposialia: Existe pérdida de flujo salival tras la inflamación producida en las glándulas salivales. Su origen es por compromiso vascular con afectación de los pequeños vasos que rodean las unidades funcionales salivales.²⁴
- Xerostomía: La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad bucal debido a la disminución de saliva. Los ácinos glandulares, principalmente la parótida, se tornan afuncionales.²⁶

Los síntomas de la xerostomía y la hiposialia incluyen sequedad, sensación de ardor o glosopirosis, labios fisurados, queilitis angular, atrofas en la superficie de la lengua, dificultad al usar prótesis y glosodinia.²⁶

Clínicamente existe una dificultad para desarrollar las funciones bucales, disminuye la humedad y lubricación *FIG 13*.

Hay disconfort nocturno y dificultad para la retención de prótesis removibles, los labios están secos y con cierto grado de descamación y la lengua tiene un aspecto de la mucosa seca y de aspecto fisurada o cuarteada.



FIG 13. Mucosa Oral Seca, Enrojecida Y Sensible.³⁸

Existe mayor predisposición a la aparición de infecciones orales del tipo de las candidiasis.²⁴ La xerostomía es un factor de riesgo para desarrollar caries.²⁵ FIG 14. La duración de la misma inicia en el curso de la aplicación de quimioterapia y radioterapia o cualquiera de las mismas de forma individual, y puede prevalecer de forma indefinida e irreversible.²⁶



FIG 14. Manifestaciones de xerostomía a consecuencia de uso del metotrxate.³⁹

4.3 Caries dental

La caries dental que aparece en pacientes oncológicos es agresiva y persistente y se muestran en individuos que nunca habían mostrado predisposición a estas lesiones. Los factores involucrados en la etiología de la caries dental son una dieta cariogénica, cambios en la flora oral, disminución de la cantidad y calidad de la saliva, efectos directos sobre el esmalte y la dentina y la placa dentobacteriana.²⁵ Influye la falta o disminución de los hábitos higiénicos por las molestias que padecen el paciente, la sustitución de la dieta habitual por otra más blanda, no detergente y rica en hidratos de carbono y por la aparición de una microbiota oral con características más acidogénicas y cariogénicas²⁴ FIG 15.

La caries dental suele aparecer hacia los tres meses de finalizado el tratamiento, son lesiones irreversibles y extensas.²⁴



FIG 15. Lesiones cariosas debido a la administración de Metotrexato.³⁸



Clasificación de las lesiones cariosas por tratamiento oncológico:

- En zonas poco habituales como los bordes incisales. Clase IV
- En cervical, tanto vestibulares como palatinas o linguales. Clase V
- En las cúspides y superficies lisas.²⁵
- Caries Rampante.

Los pacientes presentarán hipersensibilidad a la temperatura y a los alimentos dulces, raramente producen pulpitis aunque pueden llegar a destruir la base de la corona, por aparición de fractura. ²⁴ FIG 16.



FIG 16. Lesiones cariosas clase V y recesión gingival.⁴²

4.4 Candidosis

La candidosis, es la infección más común de la boca con excepción de la caries y la enfermedad periodontal. Se produce por un hongo del género *Candida* que pertenece a la familia *Cryptococcaceae*, siendo considerada la especie *albicans* como patógena por producir enfermedades. ²⁷



La candida albicans es una levadura oval y de células redondeadas u ovaladas de 2 a 4 micras. Presenta paredes finas y su reproducción es asexual (mediante blastosporas que se forman por brotes o gemación simple). *FIG 17.*

Produce un seudomicelio en cultivo, en los tejidos y exudados; puede ganar dominio, asociarse con otras afecciones y causar enfermedad general progresiva en pacientes bajo tratamientos agresivos.²⁷



FIG 17. Candidosis en cavidad oral.⁴²

En pacientes oncológicos se desencadenan de forma aguda en condiciones de inmunosupresión, la candidiasis oral, debido a la alteración de la microflora oral y creando un ambiente favorable para el desarrollo de estas infecciones.²⁴



El tratamiento oncológico provoca xerostomía que facilita condiciones habituales para la invasión de *Candida*.²⁶ En consecuencia la podemos clasificar en:

Seudomembranosa	Atrófica
Aparece como placas o nódulos que crecen y se componen de hongos, restos queratósicos, bacterias, fibrina. ³²	Se caracteriza por Disqueratinización y despapilación de lengua, ulceraciones y dolor intenso. ³²

Produce infección en los ojos y en la sangre; causa tromboflebitis, endocarditis y contagia otros órganos cuando se introduce por vía intravenosa (agujas, catéteres y otros).*FIG 18.*

Esta infección varía desde lesiones superficiales en piel y mucosas (candidiasis mucocutáneas) hasta la forma sistémica diseminada.²⁷



FIG 18. Presencia de *Candida* en mucosa labial inferior y el dorso de la lengua.



CAPÍTULO V. MANEJO DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA

5.1 Manejo previo al inicio del tratamiento con Metotrexate.

Todo paciente oncológico debe acudir a la consulta dental antes de ser sometido al tratamiento oncológico.¹⁴ Es de vital importancia que esto se inicie antes y a veces durante el tratamiento local o sistémico de la neoplasia maligna.²⁹ Este manejo consiste en retirar focos sépticos mediante terapia de mantenimiento periodontal y mejoramiento de la higiene oral.^{29 30} Antes del tratamiento del cáncer, la meta es la preparación para el tratamiento, consiste en tratar problemas orales que ya existen. Los cuidados preventivos de educar al paciente resaltando la importancia de un cuidado oral óptimo para minimizar los problemas bucodentales antes, durante y después de la quimioterapia.³⁰

En la siguiente tabla se desarrolla el protocolo a seguir:

Historia clínica	<p>El paso inicial consiste en hacer una historia clínica detallada en la que se deben constatar todos los datos de la terapéutica antineoplásica.¹⁴</p> <p>Es necesario antes de iniciar la terapia periodontal que se obtenga del oncólogo la historia detallada del paciente para definir y anticipar posibles complicaciones, además de una evaluación odontológica pre-quimioterapia que sea semejante a la de la radioterapia.³⁰</p>
Exploración oral	<p>Incluye información detallada sobre hábitos parafuncionales, dientes cariados, prótesis, dientes sintomáticos, cuidados preventivos.³⁰ Se realiza exploración de cabeza, la boca, el cuello, la higiene oral.</p>



Radiografías	Se realiza la exploración complementaria radiológica conveniente basándonos en la historia y los datos obtenidos. ³⁰ Serie radiográfica, radiografías dentoalveolares, ortopantomografía y aleta de mordida. ¹⁴
Sialometría	<p>Sialometría cuantitativa: Se encarga de medir la cantidad de saliva secretada por una glándula en unidad de tiempo. Para su realización se cateteriza el conducto excretor y se recoge la saliva emitida tanto tras estimulación con ácido cítrico o metacolina como en reposo. Esta técnica está indicada en cualquier afección glandular, pero no debe realizarse en procesos agudos inflamatorios ni tumorales con exteriorización.</p> <p>Sialometría cualitativa: Analiza los componentes de la saliva. La composición de la saliva presenta concentraciones muy variadas dentro de la normalidad lo que hace que sea muy difícil poder cifrar los valores normales en el análisis bioquímico y es por tanto compleja su aplicación clínica.³⁵</p>
Instrucción personal en higiene oral	<p>Se realiza el cepillado dental con pasta fluorada 2-3 veces al día con cepillo blando, y uso de hilo dental.</p> <p>En pacientes con pobre higiene oral y enfermedad periodontal pueden usar colutorio de clorhexidina en la fase previa a la quimioterapia.³⁰</p>



Fluoruro	<p>Se aplica el uso de suplementos tópicos de fluoruro, preferentemente en forma de barniz en aquellos pacientes con alto riesgo de caries o xerostomía.³⁰</p> <p>El flúor se incluye como recomendación en la prevención de la mucositis ya que previene la caries.³⁰</p>
Profilaxis	<p>Todo paciente que inicie tratamiento odontológico, deberá pasar por una fase I, Donde se realiza control de placa, técnica de cepillado, detartraje y pulido dental.</p>
Identificar procesos inflamatorios en encías y zonas de soporte	<p>Erradicar la enfermedad periodontal y condiciones patológicas como quistes, abscesos periapicales y dientes incluidos.²⁹</p>



<p>Eliminar prótesis traumáticas</p>	<p>Retirar prótesis desadaptadas que incrementen la reabsorción de los rebordes edéntulos, igualmente eliminar los bordes cortantes de obturaciones que irriten aún más la mucosa o que interfiera con el autocuidado del paciente.^{29,30}</p> <p>No se recomiendan dentaduras inmediatas.³⁰</p> <p>Si no hay metal, las prótesis deben ser sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico al 1% (lejía). En cambio de haber metal, se utiliza solución de povidona yodada.³⁰</p> <p>En pacientes con candidiasis, las prótesis se sumergen cada noche en lejía al 1%, si no hay metal, o en solución de nistatina.³⁰</p> <p>Los aparatos ortodónticos deben ser retirados si el paciente tiene mala higiene oral y/o el protocolo quimioterápico conlleva riesgo de mucositis moderada o severa.³⁰</p>
<p>Extracción dental</p>	<p>Dientes no restaurables, restos radiculares, órganos dentarios con bolsas periodontales > 6 mm., dientes impactados sintomáticos y dientes exhibiendo importante pérdida del soporte óseo, afectación de la furca o movilidad grado III, deben ser extraídos idealmente 2 semanas o al menos de 7 a 10 días, antes del inicio de la quimioterapia.^{29,30}</p>



	<p>También el tratamiento de elección cuando no se pueda realizar el tratamiento endodóntico definitivo en una sola sesión. Si se realizara, medicación intraconducto como el hidróxido de calcio, ya que este se encuentra indicado por su acción antiséptica.³⁰</p>
Después de las exodoncias	<p>Deben ser realizadas al menos con dos semanas de antelación. Se recomienda para las cirugías mayores una antelación de cuatro a seis semanas.¹⁴</p> <p>En caso de la extracción, se debe prescribir amoxicilina durante una semana y en caso de pacientes alérgicos clindamicina.³⁰</p>
Acciones preventivas	<p>Sellado de las fisuras en premolares y molares recién erupcionados de los niños.¹⁴</p>

Es posible mejorar la calidad de vida de los pacientes una vez todos estos irritantes locales antes mencionados dejen de ser fuente de infecciones locales y sistémicas cuando el sistema inmune se encuentre deprimido.²⁹



5.2 Manejo del paciente durante la Quimioterapia.

Las complicaciones pueden ser agudas o crónicas. El odontólogo realiza un plan de tratamiento más acorde con la situación del paciente o si aún continúa con su tratamiento oncológico solicitarle una autorización a su médico para poder tratarlo bajo las indicaciones que el prescriba. Durante el tratamiento del cáncer, las metas son prevenir las complicaciones orales y manejar los problemas que se presentan.

Emergencia dental: Tales como infecciones bucales o pulpitis, se debe analizar el tratamiento dental con el oncólogo quien hará recomendaciones sobre medidas médicas de apoyo de antibióticos, transfusión de plaquetas, analgésicos y si se requiere admisión hospitalaria.

Es primordial conocer el status hematológico del paciente por lo que si no se dispone de un análisis reciente se solicita con carácter urgente una hematimetría con recuento y fórmula leucocitaria que permita tomar decisiones. Ante situaciones de trombocitopenia y neutropenia con manifestaciones orales del tipo de úlceras, sangrado gingival o dolor, puede limpiarse la boca con gasas, esponjas o torundas de algodón impregnadas en clorhexidina en las zonas afectadas.

Higiene oral: Reduce el riesgo de desarrollar mucositis moderada/severa sin provocar un aumento en la tasa de septicemia ni de infecciones en la cavidad oral. Los pacientes deben usar un cepillo de cerdas de nylon blando y cepillarse 2 veces al día. Varios estudios muestran que los pacientes pueden cepillarse sin experimentar sangrado gingival dentro de amplios rangos de recuento plaquetario. En casos de trombopenia importante con gingivorragia se utilizará una torunda de gasa o bastoncillos de algodón. Se debe usar dentífrico fluorado.³⁰



Durante el tratamiento oncológico:

- Prevención y control del estado bucodentario
- Evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad oral
- Mantener buena higiene bucal
- Eliminar dieta cariogénica
- Colutorios antisépticos
- Fluorizaciones
- Alivio de la mucositis y xerostomía
- Protección de las glándulas salivales con dispositivos de plomo
- Evitar extracciones dentarias.¹⁴

Si el tratamiento previo a la terapia oncológica ha sido llevado a cabo con éxito, el odontólogo se limitará a realizar los siguientes procedimientos:

- Control periódico de placa
- Control radiológico
- Control de higiene
- Controles periodontales
- Remotivación
- Recordar el uso de prótesis sólo para alimentarse
- Controlar la ingesta de hidratos de carbono y azúcares.
- Fluoración tópica y enjuagues antisépticos.
- El control periodontal es muy importante ya que es la vía de entrada principal de microorganismos y una posible septicemia.¹⁴



5.3 Consideraciones del manejo después del tratamiento antineoplásico.

En esta etapa se debe controlar periódicamente la eficacia de las medidas de higiene oral establecidas, controlar el estado de salud oral y la eficacia de las restauraciones realizadas. Control periódico estricto para evaluar los resultados e instalar tratamiento oportuno en caso de complicaciones.

Después del tratamiento del cáncer, las metas son mantener saludables los dientes y las encías y manejar los efectos secundarios a largo plazo de cáncer y su tratamiento. Se deberá proporcionar un seguimiento para detectar y controlar tanto una recidiva como los efectos tardíos o a largo plazo debidos al tratamiento antineoplásico recibido.

A continuación se enlistan las principales consideraciones después del tratamiento oncológico:

- Higiene oral y fluorizaciones continuadas
- Evitar exodoncias (al menos 1 año)
- En caso de intervención, se realiza profilaxis antibiótica 48hrs antes y de 7 a 15 días después. Se administra oxígeno hiperbárico antes y después de la intervención
- Evitar prótesis completa o removible en 1 año. Pueden utilizarse para retener medicamentos necesarios para la higiene bucal como antibióticos o antimicóticos.
- En caso de presentar hiposialia, la higiene será de gran importancia, ya que la placa y el detrito de los alimentos pueden acumularse como resultado de la función salival reducida y podría ser necesario aumentar la frecuencia de la higiene.³⁰
- Mecanoterapia para trismo



- Tratamiento de las complicaciones
- Revisiones cada mes en el primer semestre, cada tres meses el primer año y cada seis meses hasta cumplir los tres años.
- Apoyo psicológico y emocional

En esta etapa se debe controlar periódicamente la eficacia de las medidas de higiene oral establecidas.

- Controlar el estado de salud oral y la eficacia de las restauraciones realizadas antes de la terapia oncológica.
- También se deben diagnosticar las lesiones y/o patologías encontradas y realizar su tratamiento lo antes posible.

Los pacientes presentan cansancio relacionado con la enfermedad o con su tratamiento, caquexia, depresión, y todo esto contribuye a que obedezca pobremente a los protocolos de higiene oral ideados para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones. Por lo tanto se le debe recordar al paciente que la higiene oral sistemática y rutinaria es importante para reducir la incidencia y la severidad de las secuelas orales de la terapia contra el cáncer y motivarlos en su compromiso.

En caso de intervención quirúrgica, se realizara profilaxis antibiótica:

- Penicilina G 1 millón de U.I. antes de la extracción
- Penicilina V oral 500 mg 4 veces al día por 10 días. Comenzando 1 hora después de la administración intravenosa.
- Alérgicos a la penicilina se dará 1 gr. de eritromicina 1 hora antes de la cirugía
- Eritromicina oral 500 mg 4 veces al día por 10 días. ³⁰



Es trascendental que el odontólogo posea un entrenamiento integral en el manejo del paciente con cáncer para que identifique previo al inicio del tratamiento oncológico aquellos escenarios clínicos de riesgo que puedan complicarse a futuro mediante una evaluación clínica y radiográfica exhaustiva, además, mediante constantes interconsultas con el médico tratante, siendo todo esto mandatorio, ya que orienta hacia el tipo de tratamiento a elegir, cómo realizarlo y el momento de mayor seguridad para proceder con el mismo; así como las limitantes y complicaciones que se puedan derivar de realizar o no dicha terapia.³⁰

5.4 Tratamiento para las manifestaciones orales por la quimioterapia.

Mucositis oral

El tratamiento es principalmente paliativo e incluye los siguientes pasos de autocuidado que consisten en mantener la boca húmeda, limpia y libre de placa a fin de prevenir cualquier infección o complicación a nivel periodontal.

Se recomienda la analgesia controlada por el paciente con morfina como tratamiento de elección para el dolor severo por mucositis.³⁰ Utilizar humidificadores, vaporizadores. Correcta técnica de cepillado, con un instrumental adecuado.¹⁴



La siguiente tabla muestra el protocolo a seguir en presencia de mucositis:

	MEDIDAS	INDICACIONES
Enjuagues bucales	<ul style="list-style-type: none">✓ Solución salina✓ Bicarbonato✓ Enjuagues frecuentes con agua✓ Peróxido de hidrógeno diluido✓ clorhexidina	<p>Colutorios bucales de bicarbonato de sodio: 5 mg de bicarbonato de sodio en 100 ml de agua, cuatro veces al día sin deglutir.</p> <p>Realizar colutorios cada 2-4 horas.^{14,29,36}</p> <p>Colutorios de clorhexidina para la remoción de placa bacteriana. No utilizar enjuagues que contengan alcohol para evitar irritación en la mucosa.</p>
Fármacos	<ul style="list-style-type: none">✓ Protectores del epitelio✓ Caolín, Kaopectate✓ Hidróxido de aluminio✓ Hidróxido de magnesio✓ Suspensión de sucralfato✓ Ácido fólico	<p>Se puede administrar en combinación con Kaopectate por ser una suspensión de caolín y pectina sumamente purificada y de calidad absorbente con gel antihistamínico como compuesto, proporcionando una capa protectora, reduciendo la inflamación.</p> <p>Se suspende metotrexato.</p>



Anestésicos tópicos	Para el alivio del dolor y la inflamación: <ul style="list-style-type: none">✓ Clorhidrato de diclonina al 1%✓ Lidocaína viscosa al 2%✓ Benzocaína✓ Difenhidramina	En caso de dolor utilizar anestésicos tópicos como xilocaína al 2% en solución viscosa, no utilizarlo antes de ingerir alimentos, de lo contrario producirá asfixia.
Analgésicos	<ul style="list-style-type: none">✓ antiinflamatorios potentes convencionales	
Antibióticos	<ul style="list-style-type: none">✓ Sistémicos de amplio espectro y larga duración	
Dieta	<ul style="list-style-type: none">✓ Blanda✓ líquidos fríos y nutritivos✓ Mantener hidratación³⁶	



Evitar	<ul style="list-style-type: none">✓ Alcohol y tabaco✓ Agua oxigenada, impide la granulación del tejido y su curación✓ Productos que contengan alcohol, glicerina o limón, dentífricos de acción abrasiva✓ Alimentos que desencadenen dolor: irritantes, ácidos, picantes y comidas calientes³⁶✓ Metotrexate	Prohibir el hábito de fumar y el consumo de alcohol, ya que incrementa el dolor por irritación en mucosa y encías. Alimentos calientes, con textura gruesa, las especias y los ácidos deben prohibirse. Suspender el metotrexate y aplicación de Ac. Fólico.
---------------	--	--

Es importante realizar citas periódicas con Odontólogo cada tres meses para profilaxis, lo cual es importante para retirar la placa bacteriana que produce enfermedad periodontal y propicia la entrada de virus, bacterias y hongos como la candida albicans que al removerse dejan úlceras eritematosas produciendo sangrado y requiriendo un tratamiento sistémico. ²⁹



Xerostomía

Genera susceptibilidad a padecer enfermedad periodontal, es producida tanto por la radioterapia como por la quimioterapia. Se trata con el uso de sustitutos salivales que mantengan humectadas la mucosa y las encías, sin mencionar que la disminución del flujo salival afecta el mecanismo de autoclisis e inhibe el proceso de remineralización del esmalte. Esta condición promueve la acumulación de placa bacteriana e impide el consumo de alimentos. ²⁹

En el paciente con xerostomía los cuidados principales son:

	Medidas	Indicaciones
Higiene Oral	<ul style="list-style-type: none">✓ Meticulosa higiene oral	Higiene bucal sistemática como mínimo 4 veces al día (después de las comidas y antes de acostarse). Cepillado con pasta dental fluorada.
Fluoruro	<ul style="list-style-type: none">✓ Aplicación en gel	Aplicación tópica de fluoruro.
Enjuagues	<ul style="list-style-type: none">✓ Ingestión y enjuagues frecuentes de agua✓ Solución salina	Enjuagar con solución salina y/o bicarbonato sódico de 4 a 6 veces al día para limpiar y lubricar los tejidos de la boca y neutralizar el medio bucal.



Sustituto de saliva	<ul style="list-style-type: none">✓ Saliva artificial:✓ carboximetilcelulosa, saliva sintética a base de sorbitol✓ Estimulantes de saliva:✓ Gotas de limón✓ Goma de mascar✓ Clorhidrato de pilocarpina 5-10 mg mañana y noche¹⁴	<p>Puede requerir tratamiento con saliva artificial o pilocarpina oral.³⁶</p> <p>Tomar pequeños sorbos de agua.</p> <p>Lubricación oral, reducir la sensación de boca seca y la prevención de caries.</p>
Evitar	<ul style="list-style-type: none">✓ Alimentos y líquidos con alto contenido de azúcar✓ Caramelos de menta o canela	<p>Irritan la mucosa.</p>
Dieta	<ul style="list-style-type: none">✓ Trozos de piña✓ Caramelos sin azúcar✓ Cubitos de hielo, beber tónica helada o tomar pastillas efervescentes de vitamina C	<p>Beber frecuentemente agua o zumos de fruta ácida con hielo para aliviar la sequedad de boca.</p>



Candidosis

Los pacientes deben visitar al Odontólogo cada tres meses para profilaxis, lo cual es importante para retirar la placa bacteriana que produce enfermedad periodontal y propicia la entrada de virus, bacterias y hongos.

En pacientes con candidosis estas son las medidas adecuadas a tomar:

	MEDIDAS	INDICACIONES
Higiene Oral	<ul style="list-style-type: none">✓ Limpieza de la cavidad bucal antes de tomar la medicación antimicótica✓ Cepillo✓ Hilo dental	<p>No usar bicarbonato, ni clorhexidina si se están administrando antifúngicos tópicos por sus interacciones.³⁶</p> <p>Lavar la cavidad oral con abundante agua y remover la placa por medios mecánicos.</p>
Fármacos	<ul style="list-style-type: none">✓ Antimicótico✓ Antibióticos de amplio espectro✓ Antifungico topico	<p>Suspensión oral de nistatina</p> <p>4 veces al día, durante 4 min cada vez, a lo largo de 4 semanas (“regla de los cuatros”)</p> <p>ketoconazol</p> <p>200 mg (1 tableta al día vía oral) o 100 mg diarios de fluconazol¹⁴</p>



Cuidados	✓ Prótesis dentales	<p>Quitar las prótesis dentales cuando se aplique la medicación a tejidos bucales.</p> <p>Desinfectar y tratar tanto la dentadura como la boca.</p> <p>Sumergir la dentadura cada noche en solución de hipoclorito sódico, si no hay metal, o en solución de nistatina.³⁶</p> <p>Desinfectar los tejidos orales y la prótesis dental con clorhexidina al 0,12%.¹⁴</p>
-----------------	---------------------	---



Caries dental

Los pacientes deben realizar frecuentes visitas al odontólogo, para tratar las lesiones cariosas.

	MEDIDAS	INDICACIONES
Higiene oral	✓ Técnicas de cepillado	Limpieza minuciosa domiciliaria.
Enjuagues	✓ Clorhexidina	Colutorios orales de clorhexidina.
Fluoruro	✓ Aplicaciones diarias de flúor ✓ Fluoruro tópico	Enjuagues o geles en cubetas confeccionadas a medida.
Dieta	✓ Evitar carbohidratos	Control de la infección cariogénica.
Operatoria dental	✓ Obturaciones no invasivas	Reparación precoz de caries Sensibilidad dental.



CONCLUSIÓN

El tratamiento oncológico con metotrexate produce algunas complicaciones orales y/o secuelas orales graves. Para evitar o disminuir la incidencia de las complicaciones; el odontólogo debe ser de gran importancia en el equipo multidisciplinario oncológico y una primera línea en la prevención y defensa de cualquier complicación.

Conocer un manejo odontológico adecuado para las diferentes etapas de un paciente oncológico en tratamiento con metotrexate, es trascendental para que el odontólogo posea un entrenamiento integral en estos pacientes. Para que de esta manera el odontólogo identifique previo al inicio del tratamiento oncológico aquellos casos clínicos de riesgo que puedan complicarse a futuro mediante una evaluación clínica y radiográfica exhaustiva. Así mismo, mediante constantes interconsultas con el médico tratante, poder elegir el tipo de tratamiento adecuado, así cómo realizarlo y elegir el momento de mayor seguridad para proceder con el mismo; al igual que las limitantes y complicaciones que se puedan derivar de realizar en dicha terapia.

Lo que repercutirá favorablemente en la cantidad y calidad de la sobrevivencia del paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins. Patología humana + StudentConsult. Barcelona: Elsevier; 2013. Pp 161 y 214.
2. Aldaco F, Pérez P, Cervantes G, Torrecillas L, Argentina A, Cabrera P. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. Gac Mex Oncol. 2018; 17, 28-34.
3. Lanza D. Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico: Parte I. Odontoestomatol. 2011;13;17:14-25.
4. Espinosa Meléndez MT. Farmacología y terapéutica en odontología: fundamentos y guía práctica [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2012 [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001699035&lang=es&site=eds-live>
5. Granados M, Beltrán A, Soto B. Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual [Internet]. Gac Méd Méx 2011; 147:551-60; 2011 [citado 28 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.anmm.org.mx/GMM/2011/n6/108_GMM_Vol_147_-_6_2011.pdf
6. Melgares MA, Pardo C, Salazar S, Silveira Y. Comportamiento de los tumores malignos de los párpados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Rev. Cub. Oftalmol. 2013, 26;2: 285-293 Disponible en: <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/47/html>
7. Ramírez N, Moctezuma C, Asbun J. Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral. GAMO. 2015,14;1:3-12.
8. Navarro JM; Cruzado JA; Boya MJ. Información sobre la quimioterapia paliativa en pacientes con cáncer avanzado: una revisión. Psicooncol. 2017; 14;1: 23-40.



9. Guamán, M E; Guazhambo, I L. Conocimientos y actitudes frente a los efectos secundarios del tratamiento oncológico, en pacientes mayores de 18 años en la organización familias unidas por los enfermos de cáncer, cuenca 2017. Tesis de Licenciatura.
10. Rotellar JV, Lopez MA, Arnalot PF, Tarragona MD, Mon AB. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *Medifam*. 2002, 12;7: 426-35.
11. Fernandez, L A. Implicaciones clínicas y factores predictivo-pronósticos de la quimioterapia primaria en el cáncer de mama localmente avanzado. 2016.
12. Hilal R, Brunton LL, editors. Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica (2a. ed.). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
13. Mateo J T; García M; Encalada J. Evaluación del tratamiento adyuvante en Cáncer Colorrectal estadio II. *Rev Oncol Ecu*, 2017, 27; 2: 84-92.
14. Caribé F, Chimenos E, López J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003; 8:17 8-87.
15. Ocampo J, Dolores R ,Díaz A. Efectos progresivos de la radioterapia en la cavidad oral de pacientes oncológicos. *Rev cient Odontol*. 2016; 12;2:15-23.
16. García V, González MA, Bascones A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av Odontoestomatol* 2005; 21;6:287-95. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale. *Farmacología + Student Consult*. Barcelona: Elsevier; 2012.
17. Dalotto T, Blidner A. GIROTTI M, Maller S, Rabinovich G. Inmunoterapia en cancer. *Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes*. *Med*. Buenos Aires, 2018; 78: 336-348.
18. López M, Escobar A, Alfaro J, Fodor M, Larrondo M. “Avances en inmunoterapia celular contra el melanoma maligno”. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1115-1126.
19. Molina, V, Peniche A, Fierro L., Olivera P, María R. La inmunoterapia en el melanoma maligno: revisión. *Derm Cos Med Q*. 2012;10;2: 123-138.
20. Aristil Chéry PM. Manual de farmacología básica y clínica (6a. ed.). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2013. Pp 287.
21. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m035.htm>



22. Granados M, Arrieta O, Hinojosa J. Tratamiento del cáncer Oncología médica quirúrgica y radioterapia. 1°ed. México,D.F.: El manual moderno; 2016, 169-185
23. Silvestre F; Puente A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. Avances en odontoestomatología, 2008, 24; 1: 111-121.
24. Ortiz A; López, S; Ochoa H. Manejo odontológico de las complicaciones orales como resultado de la terapia contra el cáncer. Rev ADM 2016, 73;1: 6-10.
25. Rebolledo ML; Toloza OP; Alonso, ID. Condiciones estomatológicas en pacientes con cáncer durante y posterior al tratamiento antineoplásico: revisión narrativa de la literatura. Rev Nac Odontol, 2017,13; 24: 87-99.
26. Estrada GA, Márquez M, Díaz JM, Sánchez O. Candidiasis bucal en pacientes con tratamiento antineoplásico. MEDISAN, 2015,19; 9: 1080-1087.
27. <https://www.vademecum.com/medicamentos/metotrexato-wyeth-500-mg-1926.html>
28. Rocha A; Jojoa A. Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. Rev CES Odontol, 24; 2: 71-78.
29. Lévano CJU. Manejo del paciente oncológico por el odontólogo general. Rev Odontol Basadrina 2019, 3; 1: 46-50.
30. Cuevas MV, Echeverría E, Diaz 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, 2015, 9; 2: 289-294.
31. Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. Rev. Estomat. 2012, 20;1:39-44
32. Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. Rev FO Universidad de Antioquia, 2007, 18; 2: 84-92.



-
-
33. Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile* 2011; 139: 373-381.
 34. Ibáñez C, Gascón MC, Lacosta JL. Semiología, exploración clínica, por imagen y funcional de las glándulas salivales. Libro virtual de formación en ORL, Pp 5.
 35. Castel P, Dencas MA, Viles M, Gaya B, Blasco C, Gener A, Torner M, Perea N, Jacomet MA, Moblona JM, Altisen M, Fernandez R. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farm Hosp Madrid*, 2001, 25; 3: 139-149.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE IMAGEN

36. Tejada FJ, Ruiz MR. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enfermería Global*, 2010, vol. 9, no 1: 1-22
37. Bascones A, Tenovuo J, Ship J, Turner M, Mac-Veigh I, López-Ibor JM, Albi M, Lanzós E, Aliaga A. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre "Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente". *Avances en odontoestomatología*, 2007, vol. 23, no 3, p. 119-126.
38. González MA, Malpica EB, Macías B. Xerostomía. *GAMO*, 2011, Vol. 10, no. 4: 222-229
39. Esquivel L, Fernández L, Sánchez YM, Domínguez J, Méndez S. Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide. *Dermatol Rev Mex* 2017; vol, 61, no, 6: 492-499.
40. Hernández A, Rodríguez AC, Ferrusco MR, Poletti ED, Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis. *Dermatol Rev Mex* 2014; vol, no, 58: 458-464.
41. <https://madriddental.es/manifestaciones-orales-secundarias-al-tratamiento-oncologico/>

