



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES ORALES EN PACIENTES CON
CÁNCER ORAL ASOCIADAS A TRATAMIENTO CON
QUIMIOTERAPIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

LUIS FERNANDO MATEOS RODRÍGUEZ.

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“El éxito no es lograr cosas materiales, sino tener con quien compartirlas”

A Dios y mi mamita María:

Por guiarme en cada paso a pesar de mis errores, por mostrarme cada día el milagro de la vida y nunca abandonarme.

A mi madre:

Por ser esa gran muestra de valor, amor, ternura, fuerza y muchas virtudes que no alcanzaría a describir. Por ser mi acompañante en todo momento de la carrera. Gracias por ser mi motor para seguir adelante y por guiar mi camino....
¡Si se pudo!

A mi padre:

Por tus consejos, por tu amor y por recorrer conmigo este camino. Llega el momento en que los consejos entran a mi mente y me toca compartirlas a los demás. Gracias por todo.

A Hugo y Martín:

Gracias por su amor y por sus consejos, por esos pedacitos de cariño que son mis sobrinos.

A mi abuelito:

En cada paso que daba nunca dejaba de sentirte a mi lado, porque tu amor sobrepasó los límites de un amor puro. No hay momento en el que tu no estés presente. ¡Gracias por absolutamente todo, Papá!

A Everardo Rodríguez:

Un pequeño homenaje a usted tío, hasta donde se encuentre, lo abrazo infinitamente.

A Richie:

Por ser un hermano para mí, por estar siempre a mi lado y mostrarme el lado noble de un ser humano. Mis pasos llevan tu nombre y voy a llegar tan lejos como tu lo hubieses hecho. Mis logros son tuyos y un pedacito de mi corazón está contigo.

A Karen:

Por tomar mi mano en medio de la oscuridad y caminar conmigo. Por alentarme y creer en mí, por tu apoyo incondicional y por mostrarme que el amor está en todas partes. Un pasito de muchos que nos faltan ¡Siempre juntos!

Al Dr. Samuel Jiménez:

Por su amistad, sus enseñanzas y su gran valor como ser humano dentro y fuera de lo académico.

A Rubén y Belencita:

Por sus enseñanzas y por ser un gran apoyo para mi en el servicio social y fuera de el... ¡El mejor servicio social!

Al CMF Daniel Albor:

Por creer en mi en momentos donde ni yo creía, por su amistad y su cariño. Un gran ser humano.

A la Dra. Paty:

Por ser un apoyo incondicional para mi en la facultad y por creer en mí.

A mi tutora Mtra. Claudia Patricia Mejía:

Por apoyarme incondicionalmente desde el segundo año de la carrera, pues ella sabe el motivo que me llevó a abordar este tema. Por ser una gran persona y demostrar el amor hacia su profesión.

A mis amigos:

Eduardo, César Pérez, Dani Araujo, Cesar Ocampo, Juanjo, Marianita, Bere, Benny, Sofi, Moni y a mi grupo.

A mis profesores:

Laura Angélica, Oscar Miranda, Adriana Molotla, Silvia Maldonado, Jorge Villaseñor, Héctor Magaña, José Luis Basurto, José Luis Cortés y en general a todos por formar parte de mi vida estudiantil.

A mi familia:

A mi abuelita (Mi mamá), mis tíos, primos, quienes han creído en mí y también a aquellos que no. A todos los que aportaron grandes cosas a mi vida y a quienes se adelantaron un poco en el camino... ¡Gracias por estar!

A Bambis, Jerry y Chilli por enseñarme que la nobleza se encuentra en todos lados.

A la Universidad Nacional Autónoma de México:

Por permitirme crecer como estudiante y como ser humano. Por ser pilar en lograr mi sueño y brindarme los mejores años de mi vida.

“Por mi raza hablará el espíritu”

ÍNDICE.

	Página
Introducción.....	I
Objetivos.....	II
1. Cáncer oral.....	1
1.1. Definición.....	1
1.2. Características clínicas de las neoplasias malignas en cavidad oral.....	2
1.3. Características histopatológicas de neoplasias malignas en cavidad oral.....	5
1.4. Epidemiología.....	8
1.5. Diagnóstico.....	12
1.6. Tratamientos.....	18
2. Quimioterapia empleada contra cáncer oral.....	21
2.1. Aplicaciones de la quimioterapia contra cáncer oral..	21
2.2. Indicaciones de la quimioterapia.....	22
2.3. Fármacos empleados en la terapia contra cáncer oral.....	23
2.4. Terapia citotóxica contra cáncer oral.....	23
2.5. Efectos secundarios de la quimioterapia.....	28
3. Manifestaciones orales derivadas de quimioterapia en el tratamiento del cáncer oral.....	31

3.1. Mucositis oral.....	32
3.1.1.Patogénesis.....	33
3.1.2.Características clínicas de la mucositis oral.....	35
3.1.3.Manejo de la mucositis oral inducida por quimioterapia.....	36
3.2. Xerostomía.....	37
3.2.1.Características clínicas de la xerostomía.....	38
3.2.2.Tratamiento de la xerostomía.....	40
3.3. Disgeusia.....	41
3.4. Infecciones.....	41
3.4.1. Candidiasis oral.....	41
3.4.1.1. Características clínicas de la candidiasis oral...	43
3.4.1.2. Tratamiento.....	43
3.4.2.Herpes simple.....	44
3.4.2.1. Características clínicas	44
3.4.2.2. Tratamiento.....	45
4. Conclusiones.....	47
5. Bibliografía.....	48

INTRODUCCIÓN.

El cáncer oral es una enfermedad que posee índices altos de mortalidad a nivel mundial debido a la frecuencia en que los pacientes buscan atención médica en etapas avanzadas.

Una buena exploración por parte del cirujano dentista en la cavidad bucal puede ser fundamental en el diagnóstico oportuno de neoplasias malignas y por lo tanto, de recibir un adecuado tratamiento que permita ofrecer una mejoría en la calidad de vida en los pacientes con cáncer oral.

La quimioterapia ha sido por años, un recurso con grandes beneficios para los pacientes que son diagnosticados con neoplasias malignas, así como una opción en diversas fases del tratamiento antineoplásico. El tratamiento adecuado de cada paciente será determinado por un equipo multidisciplinario a fin de lograr los objetivos deseados. Desafortunadamente, el tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer oral tiene efectos secundarios a nivel sistémico así como a nivel oral, consecuencia de los fármacos empleados y sus efectos sobre las células, volviendo vulnerables a los pacientes a desencadenar manifestaciones sobre la mucosa bucal que, de no ser tratadas correcta y oportunamente, ponen en riesgo la calidad de vida de los pacientes.

La mucositis oral es una de las manifestaciones orales más común asociadas a tratamiento con quimioterapia, en donde las características clínicas interfieren en actividades básicas de los pacientes como son la alimentación. Las opciones de tratamiento son amplias con la finalidad de proporcionar alivio al paciente.

La xerostomía es una manifestación oral que está íntimamente relacionada con otras manifestaciones pues, la reducción del flujo salival como consecuencia del tratamiento con quimioterapia hace que el paciente tenga una disminución en las funciones fisiológicas básicas como son la capacidad antibacteriana. El uso de sustitutos y estimulantes salivales puede mejorar el cuadro que los pacientes cursan.

Las infecciones causadas por microorganismos como *Candida albicans* son frecuentes en pacientes que son sometidos a quimioterapia, consecuencia de una mielosupresión, así como efecto secundario de otras manifestaciones orales como es la xerostomía, su tratamiento adecuado es importante para la prevención de cuadros más agudos causados por estos microorganismos oportunistas.

En los próximos capítulos se explicarán detalladamente las manifestaciones orales más comunes asociadas a la quimioterapia así como las opciones existentes para su manejo.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Descripción de las manifestaciones orales en pacientes con cáncer oral que reciben tratamiento con quimioterapia, específicamente terapia citotóxica.

Objetivos específicos.

- Describir las características clínicas de las manifestaciones orales asociadas al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer oral.
- Mencionar los tratamientos existentes para el manejo de las manifestaciones orales presentes en pacientes sometidos a terapia citotóxica.
- Reflexionar sobre la relevancia del cirujano dentista en el manejo de las manifestaciones orales desarrolladas como consecuencia de la terapia antineoplásica.

Capítulo 1. Cáncer oral.

1.1 . Definición.

Cuando hablamos de cáncer debemos referirnos a una serie de términos como *neoplasia* la cual se define como una neoformación celular provocada por una mutación que afecta el ciclo celular, otorgándole de esta manera ventajas para la supervivencia y proliferación de una manera descontrolada e independiente.(1)

Las neoplasias están constituidas por un parénquima y un estroma reactivo, el primero está conformado por las células neoplásicas, siendo estas fundamentales para su clasificación y el estudio de su comportamiento biológico, mientras que el segundo está relacionado con la velocidad de crecimiento y propagación. (1)

De acuerdo con su comportamiento clínico y características histológicas, las neoplasias se clasifican en benignas y malignas. Las neoplasias malignas poseen un crecimiento más rápido en comparación con las benignas, además de tener la capacidad de invadir células cercanas y otras partes del cuerpo a través de la vía linfática o hemática. (2)

El cáncer oral forma parte de un grupo variado de neoplasias malignas en donde el carcinoma de células escamosas es el subtipo histológico más común y representa más del 95% de los cánceres de cavidad oral que se puede presentar en diferentes zonas de la cavidad oral siendo los labios, lengua, piso de boca, mucosa bucal, paladar y trigono retromolar las más comunes (Fig. 1).(3,4)

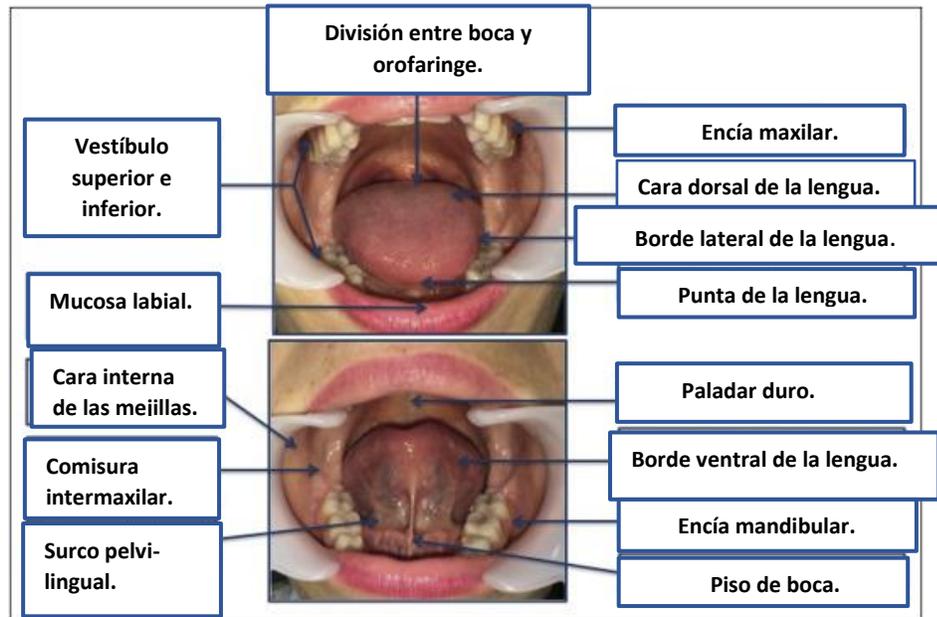


Figura 1. Zonas anatómicas de la cavidad oral. La cavidad oral esta revestida de mucosa localizada alrededor de toda su estructura (imagen obtenida y modificada del artículo Paré A, Joly A. [Oral cancer: Risk factors and management]. Presse Med. 2017 Mar;46(3):320–30) .(4)

1.2. Características clínicas de las neoplasias malignas en cavidad oral.

La presentación clínica de una neoplasia maligna está relacionada con una lesión que posterior a un período de 2-3 semanas no se ha resuelto, la presencia de un tumor primario, o en determinados casos, la presencia de signos y síntomas de metástasis en regiones cervicales o distantes. A la exploración bucal lo más frecuente que el cirujano dentista o especialista se puede encontrar es con una lesión ulcerada, hemorrágica, con bordes indurados, trismus, presencia de adenopatías y anorexia (Fig.2).(4–6)



Figura 2. Carcinoma oral de células escamosas presente en encía maxilar (A), encía mandibular (B) y paladar duro (C). (4)

Existen además lesiones potencialmente malignas (LPM), es decir, lesiones que tienen el potencial de evolucionar a un cáncer oral.(7) Aunque no todas las neoplasias pueden llegar a convertirse en cáncer oral, es de suma importancia su conocimiento para determinar un tratamiento oportuno ante la presencia de una neoplasia maligna (Tabla 1).

LESIÓN	CARACTERÍSTICAS	ZONAS DE CAVIDAD ORAL	Imagen.
Leucoplasia.	<u>Homogénea.</u> Placa plana delgada y lisa <u>No homogénea.</u> Aspecto moteado, nodular o verrugoso.	Borde lateral de lengua Piso de boca Mucosa bucal Mucosa gingival	
Eritroplasia.	Bien definida Contorno irregular Superficie aterciopelada con presencia de gránulos.	Principalmente en área palatina	

Eritro leucoplasia.	Lesión mixta con componentes blancos y rojos, margen irregular.		
Liquen plano oral.	Red queratósica de estrías blancas dispuestas en diferentes formas.	Bordes laterales de lengua Pliegue mucobucal Encía Piso de boca	
Lupus eritematoso discoide.	Zonas centrales de ulceración o eritema con presencia de estrías blancas.	Mucosa bucal Paladar Labios	
Fibrosis submucosa oral.	Daño a lámina propia de mucosa Textura coriácea Limitación de apertura oral Sensación de ardor en mucosa	Paladar duro y blando Lengua Úvula	
Cambios palatales en fumadores inversos.	Placas leucoplásicas engrosadas Pigmentaciones amarillentas o marrones Ulceraciones	Paladar (Orificios de glándulas mucosas menores)	
Disqueratosis congénita.	Síndrome de insuficiencia de médula ósea Leucoplasias en niños y adolescentes	Dorso de lengua Mucosas	

Queilitis actínica.	Afección inflamatoria por exposición excesiva a radiación UV Perdida de epitelio	Labio Inferior	
---------------------	---	----------------	---

Tabla 1. Lesiones potencialmente malignas. La evolución de cualquiera de estas lesiones a un carcinoma oral de células escamosas, dependerá de más factores como los hábitos, alimentación, zona demográfica entre otros aspectos (4,7-9)

1.3. Características histopatológicas de neoplasias malignas en cavidad oral.

En general, las neoplasias malignas muestran características especiales que ayudan a diferenciarlos de una neoplasia benigna. Histológicamente la presencia de células con aspecto anormal (displasia) en un tejido u órgano aunque no siempre tiende a evolucionar hasta malignizarse, se considera de alto riesgo para la formación de células cancerosas.(11)

Cuando nos encontramos con abundantes características histopatológicas como pleomorfismo celular y nuclear, figuras mitóticas atípicas y desdiferenciación en una neoplasia maligna, llegamos a un punto llamado anaplasia. Esta falta de diferenciación puede ser causada por varios factores (Fig.3).(1,10)

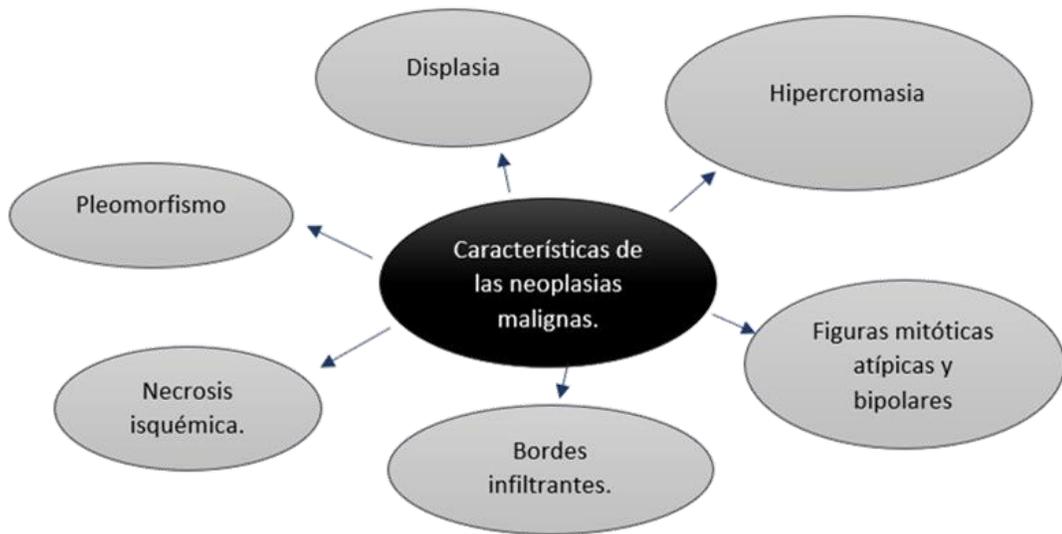


Figura (3). Observar mediante el estudio histopatológico alguna o varias de estas características puede ser determinante para la sospecha de una neoplasia maligna.

Entre los sellos moleculares que son determinantes para la diferenciación de una neoplasia maligna están:

- Autosuficiencia de las células a las señales del crecimiento.
- Pérdida de sensibilidad a las señales de anti-crecimiento.
- Evasión de la apoptosis.
- Potencial ilimitado de la replicación.
- Angiogénesis sostenida.
- Capacidad de invasión en los tejidos y su potencial metastásico.
- Inestabilidad genómica (Fig.4).

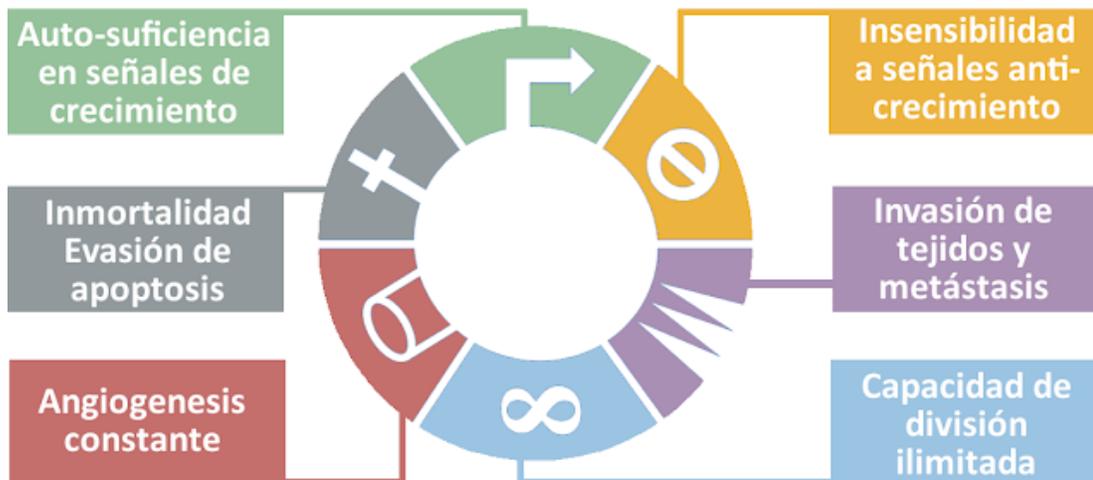


Figura 4. Sellos del cáncer descritos por Hanahan y Weinberg donde se muestran los procesos celulares comunes que contribuyen al desarrollo y progresión tumoral.^(12,13)

Aunque no es posible analizar de manera detallada cada uno de estos parámetros en el estudio histopatológico, los más frecuentes son el estudio del grado de atipia celular, la morfología nuclear y el índice mitótico.

Grados histológicos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el carcinoma oral de células escamosas puede presentar varios grados histológicos con características particulares (Fig.5). La clasificación se presenta como:

- Carcinoma oral de células escamosas bien diferenciado, el cual se asemeja al epitelio escamoso normal.
- Carcinoma oral de células escamosas moderadamente diferenciado donde es frecuente la presencia de mitosis anormales y menor grado de queratinización.

- Carcinoma oral de células escamosas poco diferenciado caracterizado por la presencia de células inmaduras, mitosis típicas y atípicas así como una mínima queratinización.(14)

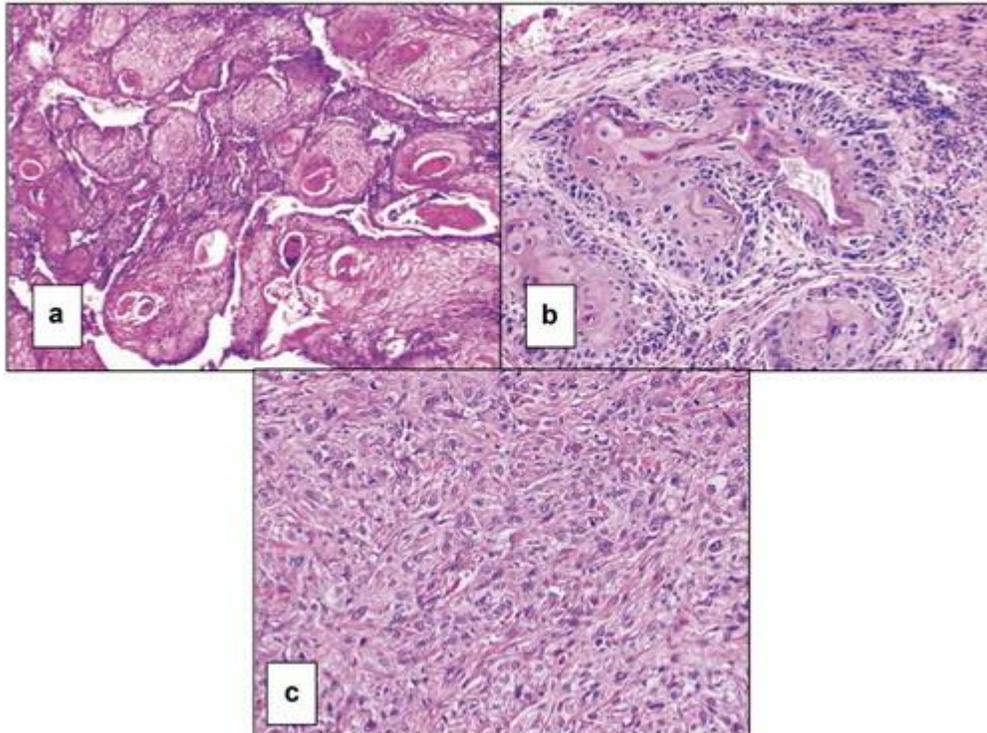


Figura 5. Clasificación histológica del carcinoma oral de células escamosas. Se puede observar un carcinoma de células escamosas bien diferenciado (a), carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado (b) y un carcinoma de células escamosas poco diferenciado (c) .(15)

1.4. Epidemiología.

Para el año 2018, el cáncer oral era catalogado como la sexta neoplasia maligna a nivel mundial, su epidemiología estaba distribuida de manera variada de acuerdo con ciertas características de cada continente como lo son sus hábitos, costumbres, entre otros. Según los datos del año 2020 por GLOBOCAN, el cáncer de labio y cavidad bucal se encuentra en el lugar 17 de acuerdo a la incidencia de nuevos casos y muertes (377,713 nuevos casos

y 177,757 muertes).(16) La lista está encabezada por el continente asiático, el cual representa un amplio porcentaje (65.8%) de casos diagnosticados a nivel mundial, seguido de Europa (17.3%), Norteamérica (7.3%), Latinoamérica y El Caribe (4.7%), África (3.8%) y Oceanía (1.3%) (Fig.6).

El consumo de alcohol, tabaco, consumo de Betel quid en el caso de los países asiáticos predominantemente, así como presencia de lesiones potencialmente malignas, antecedentes hereditarios de cáncer en cabeza y cuello son algunos de los factores que dependen de la incidencia de neoplasias malignas.

El carcinoma oral de células escamosas es la neoplasia maligna más representativa de este problema a nivel mundial. La tasa de mortalidad en el continente asiático comprende el 74 % a nivel mundial seguida de Europa (13.8%), África (4.6%), Latinoamérica y El Caribe (4.2%), Norte América (2.8%) y Oceanía (0.56%) (Fig.7). Estos datos llevan a un registro explicado en la tabla 2 (Fig.8). (17–19)

CONTINENTE	INCIDENCIA	TASA DE MORTALIDAD	TASA DE SUPERVIVENCIA (5 AÑOS)
Asia	248,360	131,610	584,403
Europa	65,279	24,575	197,515
Norte América	27,469	4,985	88,196
América Latina y El Caribe	17,888	7,548	47,348
África	14,286	8,088	29,134
Oceanía	4,431	951	12,652

Tabla 2. Resumen de la epidemiología del cáncer oral en el mundo según datos de GLOBOCAN 2020.

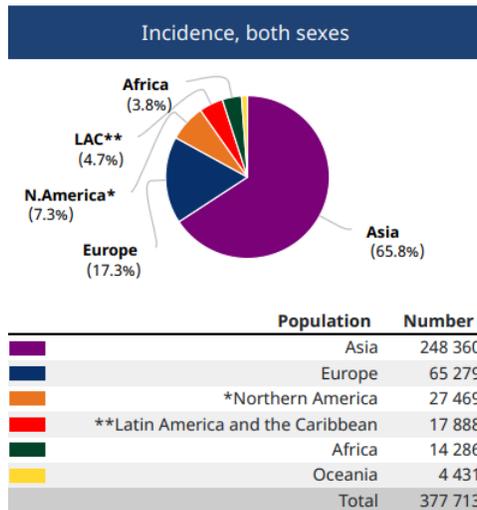


Figura 6. Gráfica sobre incidencia de cáncer oral en el mundo. Durante el 2020, Asia reportó el mayor número de nuevos casos de cáncer oral.(16)

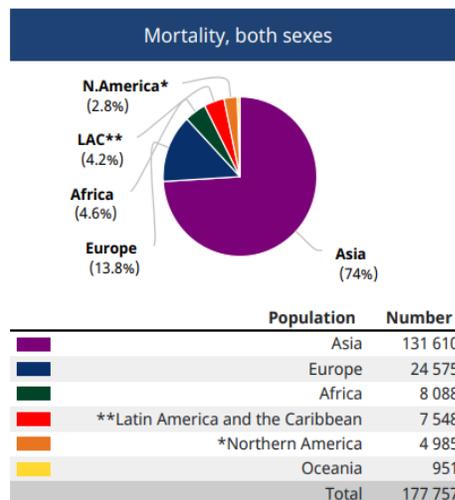


Figura 7. Gráfica donde se muestra el número de muertes registradas durante el 2020 causadas por cáncer oral.(16)

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Breast	2 261 419	1	11.7	5.20	684 996	4	6.9	1.49	7 790 717	0
Lung	2 206 771	2	11.4	2.74	1 796 144	1	18.0	2.18	2 604 791	0
Prostate	1 414 259	3	7.3	3.86	375 304	8	3.8	0.63	4 956 901	0
Colon	1 148 515	4	6.0	1.30	576 858	5	5.8	0.55	3 045 225	0
Stomach	1 089 103	5	5.6	1.31	768 793	3	7.7	0.90	1 805 968	0
Liver	905 677	6	4.7	1.11	830 180	2	8.3	1.01	994 539	0
Rectum	732 210	7	3.8	0.91	339 022	10	3.4	0.37	2 066 732	0
Cervix uteri	604 127	8	3.1	1.39	341 831	9	3.4	0.82	1 495 211	0
Oesophagus	604 100	9	3.1	0.78	544 076	6	5.5	0.68	666 388	0
Thyroid	586 202	10	3.0	0.68	43 646	25	0.44	0.05	1 984 927	0
Bladder	573 278	11	3.0	0.64	212 536	14	2.1	0.18	1 720 625	0
Non-Hodgkin lymphoma	544 352	12	2.8	0.62	259 793	12	2.6	0.27	1 544 488	0
Pancreas	495 773	13	2.6	0.55	466 003	7	4.7	0.51	379 958	0
Leukaemia	474 519	14	2.5	0.50	311 594	11	3.1	0.32	1 340 506	0
Kidney	431 288	15	2.2	0.52	179 368	16	1.8	0.20	1 207 547	0
Corpus uteri	417 367	16	2.2	1.05	97 370	20	0.98	0.22	1 415 213	0
Lip, oral cavity	377 713	17	2.0	0.46	177 757	17	1.8	0.22	959 248	0
Melanoma of skin	324 635	18	1.7	0.37	57 043	23	0.57	0.06	1 092 818	0
Ovary	313 959	19	1.6	0.73	207 252	15	2.1	0.49	823 315	0
Brain, central nervous system	308 102	20	1.6	0.35	251 329	13	2.5	0.30	837 152	0
Larynx	184 615	21	0.96	0.25	99 840	19	1.0	0.13	518 380	0
Multiple myeloma	176 404	22	0.91	0.21	117 077	18	1.2	0.13	450 579	0
Nasopharynx	133 354	23	0.69	0.16	80 008	22	0.80	0.10	382 507	0
Gallbladder	115 949	24	0.60	0.13	84 695	21	0.85	0.09	137 466	0
Oropharynx	98 412	25	0.51	0.13	48 143	24	0.48	0.06	258 543	0
Hypopharynx	84 254	26	0.44	0.11	38 599	26	0.39	0.05	132 717	0
Hodgkin lymphoma	83 087	27	0.43	0.09	23 376	28	0.23	0.02	281 112	0
Testis	74 458	28	0.39	0.14	9 334	34	0.09	0.02	296 686	0
Salivary glands	53 583	29	0.28	0.06	22 778	29	0.23	0.03	160 292	0
Anus	50 865	30	0.26	0.06	19 293	30	0.19	0.02	141 378	0

Figura 8. Estadísticas de GLOBOCAN 2020 donde se puede observar la incidencia, mortalidad, prevalencia a 5 años y lugar que ocupa en el ranking mundial el cáncer oral.^(16,18)

Cáncer oral en México.

De acuerdo con los registros obtenidos de la plataforma GLOBOCAN, México tuvo en el año 2020 una incidencia en el número de casos diagnosticados de cáncer oral de 1500, posicionando a esta enfermedad en el lugar número 22 mientras que se presentaron 550 muertes durante ese año colocando al cáncer oral en el lugar 25 en cuanto a causas de muerte por cáncer en nuestro país. La tasa de prevalencia a 5 años fue de 4052 pacientes (Fig.9).(20)

En México no se cuenta con una base de datos sobre el cáncer oral, sin embargo algunas instituciones como el Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la Facultad de Odontología de la UNAM junto con el Instituto Nacional de Cancerología, tienen un papel fundamental en la recopilación de información a través del Registro Nacional de Lesiones

Bucales a nivel nacional lo que permitirá en un futuro contar con datos estadísticos confiables.

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Breast	29 929	1	15.3	4.33	7 931	1	8.8	1.18	99 288	0
Prostate	26 742	2	13.7	5.22	7 457	2	8.3	0.90	90 670	0
Thyroid	11 227	3	5.7	0.81	956	19	1.1	0.08	37 094	0
Colon	11 191	4	5.7	0.92	6 245	6	6.9	0.49	27 582	0
Cervix uteri	9 439	5	4.8	1.29	4 335	9	4.8	0.63	25 026	0
Stomach	8 804	6	4.5	0.70	6 735	5	7.5	0.53	12 690	0
Lung	7 588	7	3.9	0.63	7 100	4	7.9	0.58	8 214	0
Liver	7 536	8	3.9	0.61	7 175	3	8.0	0.59	8 007	0
Leukaemia	6 955	9	3.6	0.44	4 786	7	5.3	0.32	21 288	0
Non-Hodgkin lymphoma	6 840	10	3.5	0.53	3 071	11	3.4	0.24	19 495	0
Kidney	5 925	11	3.0	0.51	3 083	10	3.4	0.27	15 635	0
Corpus uteri	5 508	12	2.8	0.87	1 164	18	1.3	0.20	16 679	0
Pancreas	4 985	13	2.5	0.42	4 720	8	5.2	0.40	4 014	0
Ovary	4 963	14	2.5	0.73	3 038	12	3.4	0.48	13 529	0
Bladder	3 422	15	1.8	0.30	1 339	16	1.5	0.09	9 495	0
Rectum	3 402	16	1.7	0.29	1 429	15	1.6	0.12	9 068	0
Testis	3 337	17	1.7	0.36	670	22	0.74	0.08	11 740	0
Brain, central nervous system	3 189	18	1.6	0.22	2 571	13	2.8	0.20	8 806	0
Multiple myeloma	2 390	19	1.2	0.22	1 538	14	1.7	0.14	5 914	0
Hodgkin lymphoma	2 266	20	1.2	0.15	610	24	0.68	0.04	7 406	0
Melanoma of skin	2 051	21	1.0	0.16	773	21	0.86	0.05	6 032	0
Lip, oral cavity	1 500	22	0.77	0.12	586	25	0.65	0.05	4 052	0
Oesophagus	1 290	23	0.66	0.10	1 238	17	1.4	0.10	1 341	0
Gallbladder	1 285	24	0.66	0.11	792	20	0.88	0.07	1 534	0
Larynx	1 029	25	0.53	0.09	658	23	0.73	0.05	2 995	0
Penis	696	26	0.36	0.10	219	27	0.24	0.04	2 097	0
Kaposi sarcoma	603	27	0.31	0.04	136	31	0.15	0.01	1 765	0
Salivary glands	599	28	0.31	0.04	164	30	0.18	0.01	1 864	0
Vulva	548	29	0.28	0.07	174	29	0.19	0.02	1 546	0
Mesothelioma	367	30	0.19	0.03	330	26	0.37	0.03	466	0
Oropharynx	328	31	0.17	0.03	212	28	0.23	0.02	805	0
Anus	308	32	0.16	0.02	81	33	0.09	0.01	823	0
Vagina	233	33	0.12	0.04	72	35	0.08	0.01	615	0
Nasopharynx	194	34	0.10	0.02	107	32	0.12	0.01	559	0
Hypopharynx	132	35	0.07	0.01	73	34	0.08	0.01	205	0
All cancer sites	195 499	-	-	14.35	90 222	-	-	6.70	530 602	0

Figura 9. El cáncer oral ocupa el lugar 22 en casos diagnosticados en México y el lugar 25 en causas de muerte por cáncer.(20)

1.5. Diagnóstico.

Llegar a un diagnóstico concreto sobre una neoplasia maligna, permitirá dar un tratamiento adecuado para combatir un carcinoma oral, por lo que se recurre a diversos estudios para lograr un resultado favorable.



Figura 10. La revisión bucodental es parte esencial para la detección de neoplasias malignas. Tal es el caso de la fotografía anterior , en la cual se puede apreciar un aumento de volumen con aparente presencia de lesiones eritroleucoplásicas.(5)

Todos los auxiliares de diagnóstico que a continuación se enlistan están precedidas por lo más importante que es la revisión y exploración bucodental ya que es de suma importancia para poder detectar a tiempo alguna lesión en la zona de cabeza y cuello (Fig. 10).

- *Biopsia.*

Es el examen de primera línea para el diagnóstico de neoplasias malignas, se sugiere tomar la muestra de la periferia de la lesión, con la finalidad de evitar obtener tejido necrótico.(4)

- *Escáner (TC cervicofacial y torácica).*

Empleada para la exploración en cuanto a la extensión de las lesiones (invasión), así como la detección de lisis óseas y evaluación ganglionar cervical (Fig.11).(4)

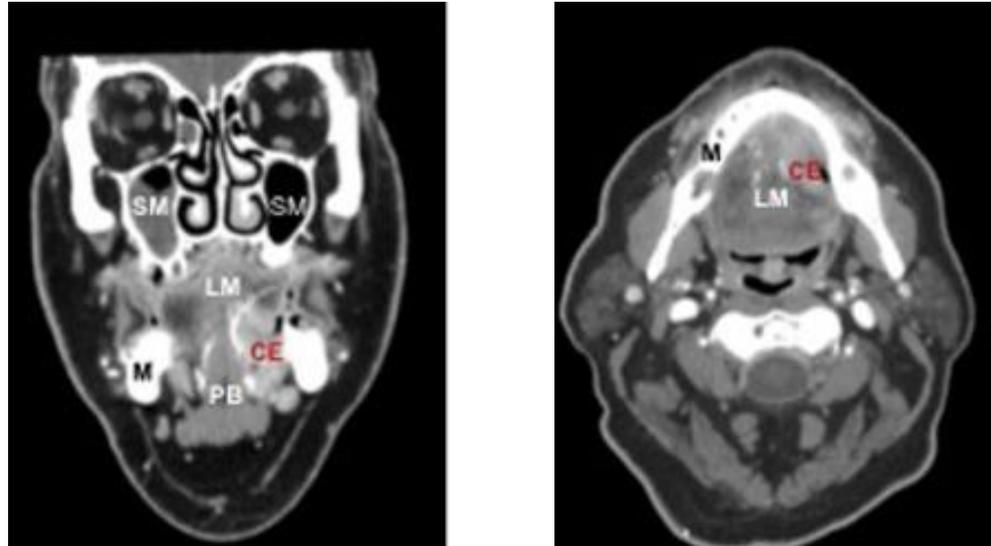


Figura 11. Cortes coronales y axiales de una tomografía computarizada para un carcinoma de células escamosas (Colección Dr. A. Paré, Hospital universitario de Tours). SM: seno maxilar; LM: lengua ; M: mandíbula; PB: piso de boca; CE: carcinoma de células escamosas.(4)

- *Resonancia magnética.*

Examen con mayor afinidad para el estudio de tejidos blandos, empleado en tumores en lengua y piso de boca además de búsqueda de infiltración de médula ósea mandibular (Fig.12).(4,5)

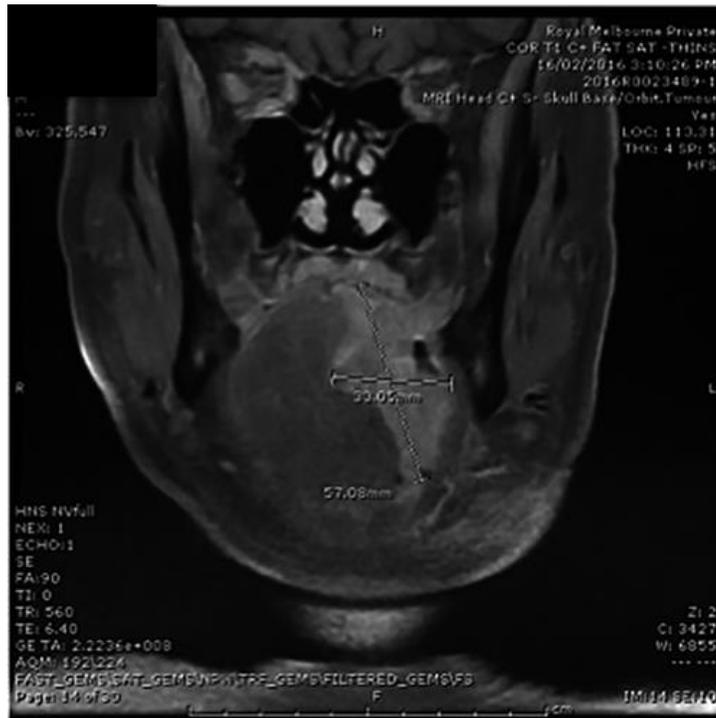


Figura 12. Corte coronal en resonancia magnética donde se muestra profundidad y altura de carcinoma de células escamosas de lengua/ piso de boca.(5)

- *Tomografía por emisión de positrones (PET).*

Este examen es de suma importancia cuando se sospecha de actividad metastásica gracias a la obtención de imágenes de tejidos con mayor actividad metabólica (Fig.13). (4,5)

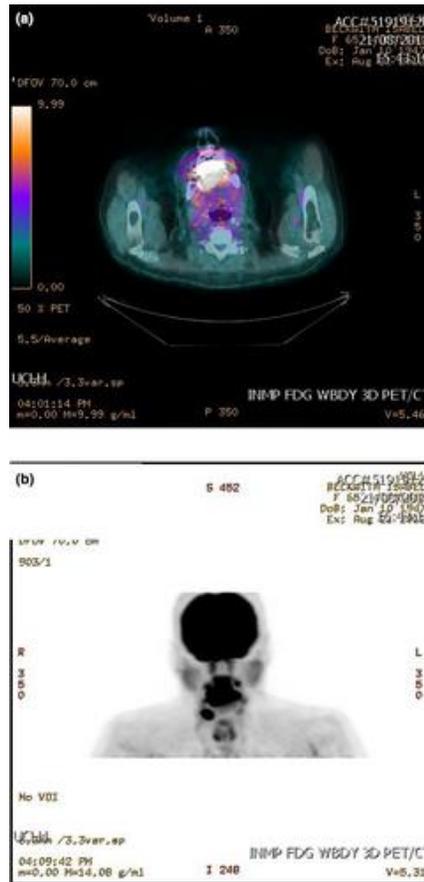


Figura 13. PET-CT carcinoma de células escamosas en piso de boca T-4 con la presencia de extensión hacia los ganglios cervicales.(5)

- *Clasificación TNM.*

La combinación de exámenes para el diagnóstico de una neoplasia maligna permitirá al personal tratante realizar una estadificación de acuerdo con la establecida por la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC). La estadificación TNM es una de las múltiples clasificaciones utilizadas que tiene por objetivo describir el grado del tumor, si se ha diseminado a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo, así como su tamaño.(4)

En el sistema TNM:

- T: Se refiere al tamaño y la extensión del tumor principal.
- N: Hace referencia a la extensión del cáncer que se ha diseminado a los ganglios regionales.
- M: Se refiere a si el cáncer ha hecho metástasis a distancia, es decir, si se ha diseminado a otras estructuras.

Normalmente estas letras vienen acompañadas de números, lo cual será una herramienta útil para describir de una manera más detallada el tumor. En las tablas 3,4 y 5 se describe la clasificación TNM para cáncer oral.(4,21)

TUMOR	CARACTERÍSTICAS
Tx	No hay presencia de tumor.
Es	Carcinoma In situ
T0	Sin signos de tumor primario
T1	T= 2 cm
T2	T= >2cm<4 cm
T3	T= > 4 cm
T4a	Invasión de hueso cortical, seno maxilar o piel facial. Invasión de hueso cortical, NBAI, piso de boca.
T4b	Invasión a espacio masticatorio, procesos pterigoideos, base de cráneo o ACI

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	CARACTERÍSTICAS
Nx	-----
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglio ipsilateral al tumor <3 cm
N2a	Metástasis única ipsilateral ≥ 3 cm ≤ 6 cm
N2b	Metástasis múltiples ipsilaterales al tumor ≤ 6 cm
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos contralaterales al tumor
N3	Metástasis ganglionar > 6 cm

METÁSTASIS	CARACTERÍSTICAS
MX	-----
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Tablas 3,4 y 5 Estadaje TNM para cáncer oral. La descripción de un tumor se realiza mediante la combinación de los códigos que aparecen en los recuadros.

1.6. Tratamientos.

La terapia adecuada contra el cáncer oral depende de varios factores, tales como, el estadio en que se encuentra la enfermedad, así como el estado general del paciente.(4) Todo esto será puesto en un comité multidisciplinario con la finalidad de dar alternativas para el tratamiento de cada paciente.

Cirugía.

El procedimiento quirúrgico es el tratamiento más común en casos de cáncer oral. Con la finalidad de lograr una resección tumoral completa, la cual dependerá de un estudio exhaustivo por parte del patólogo quien permitirá conocer datos como el grado histológico, los márgenes de resección, así como criterios de agresividad al momento del acto quirúrgico (presencia de émbolos vasculares, vainas peri neurales).

La resección tumoral puede ser desde un procedimiento simple hasta una resección completa de estructuras comprometidas (hemimandibulectomía) en donde será necesaria la intervención de cirugía reconstructiva que posteriormente requerirá dar una solución ante las secuelas de dicho procedimiento (Fig.14).(4)

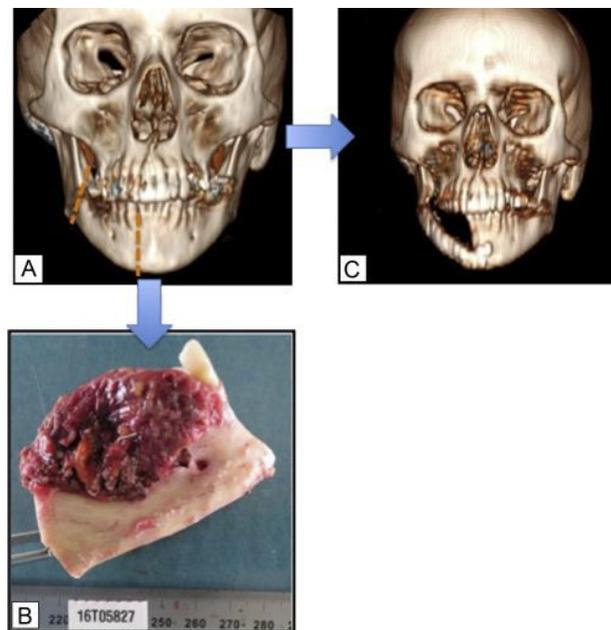


Figura 14.Mandibulectomía con fines de interrupción de carcinoma de células escamosas gingival (A,B y C).(4)

Radioterapia.

Esta terapia se basa en el uso de radiación ionizante con un objetivo: la destrucción de células neoplásicas.(5) La terapia posoperatoria va enfocada al sitio del tumor, ganglios linfáticos cervicales, en casos pT3 O pT4, presencia de émbolos vasculares o si se sospecha de una escisión tumoral deficiente (<5 mm). Su combinación con quimioterapia es común utilizarla en casos de ruptura capsular ganglionar. Otras alternativas como el uso de braquiterapia en presencia de pequeñas tumoraciones (T1 y T2) en labio, carrillos y lengua (superficiales), resultan positivas por ofrecer un menor compromiso de la estética.(4)

Quimioterapia.

Los fármacos empleados en la quimioterapia desempeñan un papel importante en el tratamiento contra cáncer oral. Se puede utilizar como terapia de inducción, en combinación con radioterapia o de manera adyuvante, esto dependerá de las características del paciente determinadas por el curso de la enfermedad. Las características y los fármacos empleados se describen con mayor detalle en el capítulo 2.

Capítulo 2. Quimioterapia empleada contra cáncer oral.

La quimioterapia es empleada en el tratamiento de neoplasias malignas a base de fármacos con el objetivo de detener el proceso de reproducción de células neoplásicas.(22) Dentro de la terapia sistémica empleada para combatir el cáncer oral, encontramos los fármacos utilizados en tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia.(23) Las indicaciones de su uso dependerán de varios factores como son el estado general del paciente, el estadio de la enfermedad siendo un reto multidisciplinario para lograr un adecuado tratamiento para cada paciente. Su uso puede ser desde paliativo hasta formar parte del arsenal con fines curativos de la enfermedad neoplásica.(24)

La quimioterapia, en comparación con la cirugía y la radioterapia, trabaja de manera localizada y a distancia, totalmente diferente a las otras dos opciones de tratamiento cuyo margen de acción se reduce de manera localizada.(22)

La respuesta ante la quimioterapia puede ser completa o parcial, es decir, se puede eliminar todo rastro de la enfermedad o por lo menos lograr una disminución en el tamaño de la lesión, aunque no podemos dejar de lado la progresión, es decir el aumento en cuanto a tamaño de la lesión o la aparición de nuevos casos.(25)

2.1. Aplicaciones de quimioterapia contra cáncer oral.

Las aplicaciones de la quimioterapia varían de acuerdo con la etapa de la enfermedad en que son sometidos los pacientes a tratamiento:

- Quimioterapia paliativa:
Esta opción es viable en pacientes cuyo cuadro de la enfermedad es muy avanzado, donde el principal objetivo es mejorar la calidad de vida, así como intentar prolongar la supervivencia.(23,25)
- Quimioterapia adyuvante:
Utilizada en pacientes que han sido sometidos a cirugía o radiación para el tratamiento del sitio primario de cáncer, con el objetivo de eliminar lesiones que no pudieron ser resecadas o en el caso de sospecha de metástasis a distancia.(23,25)
- Quimioterapia neoadyuvante (inducción):
Esta opción busca reducir el tamaño de la lesión en el sitio primario de cáncer antes del tratamiento definitivo.(25)

2.2. Indicaciones de la quimioterapia.

En la actualidad, la quimioterapia se usa en combinación con la radioterapia, para lograr un retroceso en el avance de la enfermedad, así como un enfoque de conservación de órganos.(25)

- A pesar de estar en amplia discusión el empleo de quimioterapia de inducción, se recurre a ella en busca de prevención de micro metástasis.
- La quimioterapia posoperatoria se indica en situaciones donde exista un 20% de riesgo de reincidencia en la enfermedad neoplásica.
- Si existen márgenes cercanos e involucrados en el sitio primario de resección, así como el compromiso de ganglios linfáticos, diseminación extracapsular y la invasión de tejidos blandos en el cuello. (26)

2.3. Fármacos empleados en la terapia contra cáncer oral.

La quimioterapia tiene como objetivo atacar todas las células de crecimiento rápido, afectando determinadas zonas, limitando la vascularización y nutrición deteniendo de esta manera su crecimiento. Es por ello por lo que existen diferentes grupos de fármacos con propiedades específicas para atacar las células cancerígenas. (27)

En la actualidad existe una amplia gama de fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer oral, tales como la terapia citotóxica tradicional, fármacos dirigidos molecularmente, anticuerpos inmunomoduladores e incluso la utilización de virus oncolíticos. Todos ellos con el mismo objetivo. (26,28)

2.4. Terapia citotóxica contra cáncer oral.

La terapia citotóxica induce una respuesta en cuanto al tamaño tumoral, mediante la alteración de la síntesis y replicación de ADN, además de ser la opción más utilizada en quimioterapia contra cáncer oral, es la más accesible (Fig.15).

Los fármacos que comprenden esta modalidad están divididos en varios grupos:

Agentes alquilantes.

Su mecanismo de acción esta principalmente basado en la interrupción de la reproducción celular, esto a través de la incorporación de grupos alquilo en las cadenas de ADN. A este grupo pertenecen: ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo, derivados de tiazinas etc. (12,29)

Derivados del platino.

Actúan mediante la formación de enlaces covalentes con la guanina y adenina del ADN así como uniones intra e inter catenarias. Ejemplos de estos fármacos son el carboplatino y el cisplatino. (12)

Antimetabolitos.

Actúan como sustituto de componentes del ADN y ARN, limitando de esta manera el proceso de reproducción celular. Dentro de este grupo se encuentran anti-folatos como el metotrexato, análogos de pirimidinas como el 5-Fluoruracilo, análogos de las purinas y análogos de la adenosina como la pentostatina. (12,29)

Antibióticos antitumorales.

Estos fármacos se encargan de entrar directamente a la célula y modificar el ADN con la finalidad de detener la multiplicación celular, su medio de acción es a través de las enzimas. Dentro de este grupo se encuentran fármacos como la bleomicina o antraciclinas como doxorrubicina y epirubicina. (12,29)

Inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca y taxanos).

El objetivo de estos fármacos es detener la división celular y, por lo tanto, que no exista una formación de nuevas células cancerígenas. A este grupo pertenecen vinblastina, vincristina así como docetaxel y paclitaxel pertenecientes a los taxanos. (12,29)

Inhibidores de la topoisomerasa.

Se encargan de modificar la estructura terciaria de doble hélice del ADN. Los fármacos pertenecientes a este grupo son topotecan e irinotecan.(12)

Los avances tecnológicos han permitido el uso de otras opciones como son las terapias dirigidas, que aunque su descripción detallada no es objetivo de esta investigación, es importante mencionarlos.

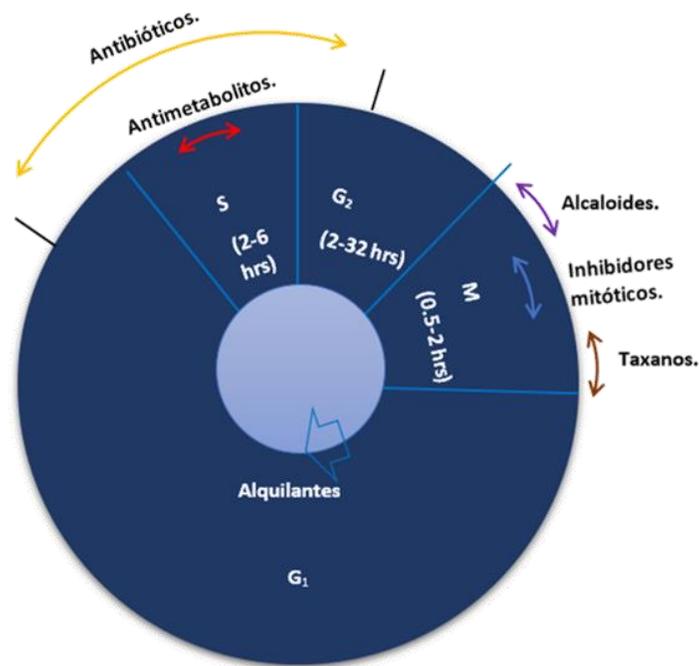


Figura 15. Mecanismo de acción de antineoplásicos y ciclo celular.⁽¹²⁾

Inmunoterapia.

Es una terapia que tiene como objetivo estimular las defensas del organismo para que este sea capaz de combatir el cáncer a través de funciones:

- Intervenir en el mecanismo de crecimiento tumoral.
- Impedir metástasis.
- Destrucción de células tumorales.

La inmunoterapia o terapia biológica está constituida por:

- **Anticuerpos monoclonales:** Actúan ya sea mediante señalización de células tumorales o liberando frenos inmunitarios para lograr una respuesta ante el cáncer. A esta categoría pertenecen ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab.
- **Inmunoterapias no dirigidas:** Su función es apoyar al sistema inmune en la destrucción de células tumorales. Esto es posible mediante la acción de interferones (disminuir crecimiento tumoral) e interleucinas (producción de células para combatir al cáncer).
- **Terapias con virus oncolíticos:** Su mecanismo de acción esta dado por la inoculación de un virus en células tumorales para su destrucción y posteriormente la formación de antígenos que serán blanco del sistema inmunológico. El virus empleado en esta terapia es una variante del virus de herpes simple (*talimogene laherparepvec*)
- **Terapias con células T:** Mediante la modificación de células T extraídas de pacientes para que contengan proteínas receptoras con capacidad de reconocimiento de células tumorales. Esta terapia también se conoce como terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (chimeric antigen receptor). (12)

En la tabla número (6) se puede observar un resumen de los fármacos utilizados en la terapia citotóxica contra cáncer oral.

TIPOS DE MEDICAMENTOS	EJEMPLOS
Derivados del platino.	Carboplatino Cisplatino
Antimetabolitos.	5- Fluoruracilo Capecitabina Gemcitabina Hidroxiurea Metotrexato
Antibióticos antitumorales.	Bleomicina
Inhibidores mitóticos (Taxanos).	Docetaxel Paclitaxel

Tabla 6. Fármacos utilizados con frecuencia en el tratamiento del cáncer oral. (30)

El tratamiento ideal para un paciente oncológico será determinado con base en el estudio detallado de análisis previos, dentro de los cuales están la historia clínica detallada del paciente, estudios histopatológicos, si ha recibido tratamientos previos. Todo ello evaluado por un equipo multidisciplinario.

El tratamiento de cáncer oral con quimioterapia comúnmente recurre a la combinación de cisplatino con 5 fluoruracilo y un taxano (Docetaxel), aunque la combinación de fármacos será resultado de la planeación del equipo multidisciplinario a cargo de cada paciente. (26,28,30)

2.5. Efectos secundarios de la quimioterapia.

Los fármacos empleados en la quimioterapia actúan en las células cancerosas, las cuales tienen un potencial de división acelerado. Las células de la médula ósea, revestimiento en la cavidad oral, intestinos y folículos pilosos también tienen un proceso de división acelerado por lo que se verán afectados causando subsecuentemente efectos secundarios. (31)

Los efectos secundarios de la quimioterapia no se presentan en todos los pacientes, así como no se presentan en la misma intensidad, la dosis y si se combina con radioterapia pueden potenciar la aparición de efectos secundarios como son:

- Náuseas.
- Vómito.
- Erosión dental.
- Úlceras orales.
- Mucositis.
- Erupción cutánea.
- Supresión de la médula ósea.
- Neuropatía.
- Posible toxicidad renal y pulmonar. (26)

La gravedad de la toxicidad que ejercen los fármacos empleados en la quimioterapia se clasifica de acuerdo con su severidad en:

- *Grado 1:* Toxicidad leve. Síntomas leves o ausentes. No se recomienda tratamiento.

- *Grado 2:* Toxicidad moderada. Síntomas evidentes que no interfieren en las actividades diarias del paciente. Intervención mínima o local para tratar los síntomas.
- *Grado 3:* Toxicidad severa. Sintomatología que aunque no pone en riesgo la vida, interfiere en las actividades diarias del paciente.
- *Grado 4:* Toxicidad peligrosa. El paciente sufre consecuencias que ponen en riesgo su vida. la intervención oportuna es necesaria para mejorar las condiciones del paciente.
- *Grado 5.* Muerte relacionada con los efectos adversos.

En la tabla 7 se explican los efectos secundarios expresados en diferentes aparatos del organismo.

Órgano afectado.	Ejemplos de toxicidades.
Boca.	Mucositis, xerostomía, gingivitis y candidiasis.
Piel.	Alopecia, hiperpigmentación de piel y uñas, dermatosis neutrofílica, extravasación, ulceración, vasculitis.
Reacciones de hipersensibilidad.	Urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo.
Ocular.	Maculopatía, diplopía, queratitis, visión borrosa, epífora, fotofobia, hemorragia retiniana, papiledema, edema conjuntival.
Pulmón.	Neumopatía intersticial, daño alveolar, edema o hemorragia pulmonar, derrame pleural.
Tubo digestivo.	Tiflitis, perforación intestinal, diarrea, náusea, vómitos.

Hígado.	Elevación de transaminasas y bilirrubinas.
Riñón- vejiga.	Nefropatía por ácido úrico, síndrome de lisis tumoral, nefropatía tubular, proteinuria, alteraciones hidroelectrolíticas, vasculitis glomerular, hematuria, cistitis hemorrágica.
Nervios periféricos.	Neuropatía periférica (sensitiva/motora), parestesias o disestesias, disfagia, laringoespasma, atrofia muscular, neuropatía autonómica (hipotensión ortostática, diaforesis).
Vascular.	Enfermedades venooclusivas, síndrome de Budd-Chiari, fenómeno Raynaud, trombosis microangiopática, enfermedad tromboembólica.
Gonadal.	Menor espermatogénesis, infertilidad, menopausia precoz.

Tabla 7. Toxicidades asociadas a la terapia antineoplásica.(12)

En el capítulo número 3 se abordaran las manifestaciones orales relacionadas con el uso de quimioterapia en pacientes con cáncer oral.

Capítulo 3. Manifestaciones orales derivadas de quimioterapia en el tratamiento del cáncer oral.

El tratamiento a base de quimioterapia contra el cáncer oral, como lo hemos revisado en los capítulos anteriores, tiene el objetivo de brindar soluciones de alivio al paciente que cursa con la enfermedad. Los ciclos a los que el paciente será sometido dependerán del grado de enfermedad, pero una de las preocupantes de esta terapia, son los efectos secundarios que conlleva. Estos pacientes pueden cursar con pérdida de cabello, fatiga, estreñimiento, algunas de riesgo medio- alto, como son las infecciones hasta lo que conocemos como quimio cerebro. Estas secuelas que cursa el paciente durante o posterior al tratamiento de quimioterapia, pueden ser a corto o largo plazo y su tratamiento puede ser mediante cuidados específicos o incluso pueden ser tratados con medicamentos si el médico tratante así lo considera.

La cavidad oral es susceptible a efectos secundarios derivados de la quimioterapia, ya sea para el tratamiento de cánceres en esta misma estructura o en otros órganos. Cada una de las alteraciones orales dependen de varios factores y es importante resaltar que no todos los pacientes presentan estas secuelas. Los pacientes que desarrollan cambios en los tejidos de la cavidad oral pueden estar presentes desde el tratamiento quirúrgico con la presencia de neuropatías, parestesias e incluso disgeusia. El tratamiento con radiación es responsable de muchos cambios en la mucosa oral en tratamiento solo o en combinación con la quimioterapia. (32)

La mielosupresión juega un papel importante en el tratamiento del paciente con cáncer pues, el descenso en la capacidad de la médula ósea para producir glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, puede ser un factor crítico para el paciente (Fig 16).(27) Específicamente el descenso en la producción de

glóbulos blancos, vuelve susceptible al paciente de contraer infecciones. El punto más alto de mielosupresión o nadir, se alcanza durante el día 10-15.

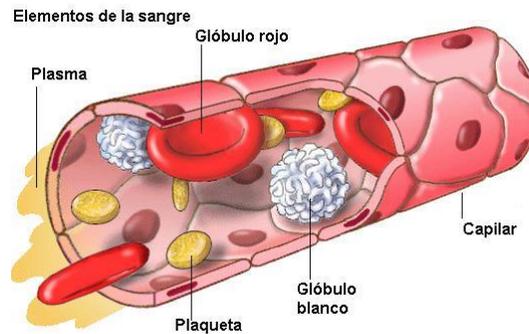


Figura 16. Células presentes en sangre.(33)

3.1. Mucositis oral.

La mucositis oral es una de las complicaciones más comunes como consecuencia del uso de quimioterapia en el tratamiento de cáncer oral lo que conlleva retrasos o suspensión del uso de fármacos y por lo tanto de afectar el pronóstico del paciente. (34,35) El uso de fármacos contra el cáncer oral como el 5-FU, cisplatino, la bleomicina y el metotrexato han reportado mayor incidencia de mucositis oral, además de tener mayor frecuencia de aparición en mujeres con respecto a hombres.(36,37)



Figura 17. Mucositis localizada en área de carrillo izquierdo secundaria a tratamiento de quimiorradiación. La mucosa se caracteriza por apariencia eritematosa con presencia de úlceras. (35)

3.1.1. Patogénesis.

La mucositis oral está conformada por 5 fases que van desde la lesión provocada por la terapia empleada en el paciente, hasta la fase curativa (Fig.18).

- Fase de iniciación (I).

En esta fase hay 3 eventos muy particulares: Una lesión en el ADN por las ruptura de sus hebras que conduce a una muerte en las células epiteliales basales, una serie de reacciones producto del estrés oxidativo, la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de la activación de la respuesta inmune innata y por último, la producción de moléculas de patrón molecular asociadas a quimioterapia y radiación (CRAMP) por parte de las estructuras lesionadas.(38)

- Fase de respuesta al daño primario (II y III).

Los eventos desencadenados por la quimioterapia, la inmunidad innata, los CRAMP, el estrés oxidativo y las ROS pueden activar factores de transcripción como el Factor Nuclear Kappa de activación B (NF- κ B) quien tiene la capacidad de expresar genes asociados con la producción de citocinas proinflamatorias, moduladores de estas últimas como respuesta al estrés. La quimioterapia a través de otras vías como la de las ceramidas, señalización del receptor de reconocimiento de patrones moleculares o la vía de las quinasas, puede continuar con el objetivo de muerte celular epitelial basal. Las metaloproteinasas producidas por los macrófagos inducen un daño tisular como respuesta a la terapia citotóxica. (34,35,38)

- Fase ulcerativa (IV).

En medio de estas reacciones en busca de trabajar sobre el daño ejercido a los tejidos, la constante actividad de las señales biológicas tiene repercusiones en la capacidad del epitelio para una adecuada reparación y así se llega a la fase clínicamente más significativa, en la cual a pesar del empleo de fármacos para prevenir la presencia de mucositis, interviene de manera significativa el microbioma oral, pues tienen una actividad importante al ser factor importante en la larga duración así como la gravedad del cuadro clínico mediante la producción de material que lleven a un daño tisular mayor. (35)

- Fase curativa (V).

Finalmente, el epitelio migra de los márgenes de la úlcera a través de la lesión como consecuencia de vías de señalización originadas en la matriz extracelular. Este proceso se da en la semana 2 a 4 posterior a que el paciente concluye el tratamiento.(35)

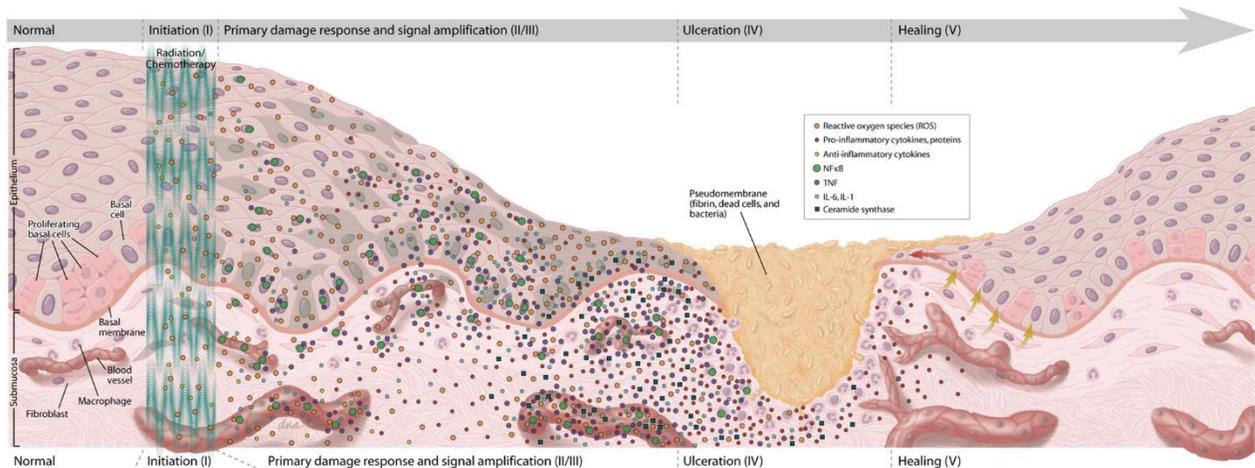


Figura 18. Fisiopatología de la mucositis en sus cinco etapas. Cada fase está caracterizada por una serie de reacciones fundamentales desde el daño al ADN provocado por la quimioterapia, hasta su proceso de reparación. (35)

3.1.2. Características clínicas de la mucositis oral.

La mucositis oral inducida por quimioterapia tiene una frecuencia que oscila entre el 20 y el 50% de probabilidad, siendo esta última cifra dependiente de si el paciente recibe tratamiento de inducción. El cuadro que cursan los pacientes se caracteriza por una inflamación en las mucosas comenzando con una lesión eritematosa a lo que los pacientes refieren sensibilidad y ardor hasta llegar a formar úlceras que pueden llegar a causar dolor en los pacientes. Estas lesiones suelen limitarse a la zona principal de la neoplasia, aunque por el tratamiento, los tejidos se vuelven más frágiles y los pacientes pueden ser más susceptibles a úlceras traumáticas que pueden durar meses (Fig.19).(35,39,40)

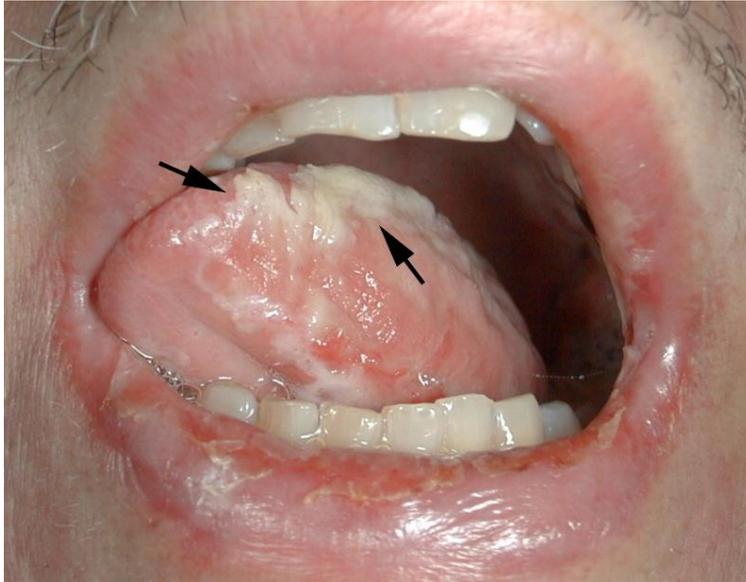


Figura 19. Mucositis en lengua con presencia de capa pseudomembranosa, se pueden observar zonas eritematosas y ulceradas.(40)

3.1.3. Manejo de la mucositis oral inducida por quimioterapia.

Se han dedicado múltiples investigaciones con el objetivo de ofrecer tratamientos efectivos a pacientes que reciben terapia antineoplásica ya que la mucositis oral es una de las secuelas más frecuentes a causa de dichos tratamientos (Fig.20).

Higiene oral.

Los esfuerzos dedicados al tratamiento de la mucositis oral parten desde la prevención, por lo cual, los pacientes deben mantener una higiene bucal adecuada con el uso de soluciones salinas, un cepillado meticuloso y usando hilo dental con la finalidad de disminuir la colonización bacteriana y por lo tanto, disminuir el tiempo para su cicatrización. (35,39)



Figura 20. Es importante el cuidado bucodental, así como visitar periódicamente al odontólogo con la finalidad de recibir opciones de tratamiento adecuados, así como prevención de efectos secundarios asociados con la quimioterapia.(27)

Crioterapia.

Una de las terapias empleadas con frecuencia en casos de pacientes que son sometidos a quimioterapia en bolo, es la colocación de hielo en las mucosas bucales, esto con la finalidad de generar vasoconstricción y el fármaco administrado no alcance las mucosas bucales. Los pacientes que reciben terapia con 5 Fluoruracilo, frecuentemente utilizan esta terapia.(35,39)

Terapia láser.

Esta terapia tiene como objetivo reducir la gravedad de la quimioterapia y la mucositis oral, esto mediante la promoción de angiogénesis; estimulando la producción de serotonina, colágeno y cortisol. Todo esto mediante un tratamiento de baja intensidad.(35)

Fármacos.

Actualmente se utiliza una proteína recombinante del factor de crecimiento de queratinocitos humanos (Palifermina), para lograr una reducción en el proceso de cicatrización.(35,40)

Otra recomendación importante es que los pacientes portadores de prótesis acudan frecuentemente a revisión con el odontólogo para la revisión constante de estas prótesis y evitar que estas tengan bordes que retrasen el proceso de cicatrización de las úlceras provocadas por la mucositis oral.

3.2. Xerostomía.

Las glándulas salivales son estructuras anatómicas que son ampliamente susceptibles ante la terapia con radiación y quimioterapia lo que será un factor determinante para que los pacientes desarrollen una disminución en el flujo de saliva y se presenten cuadros de xerostomía y síntomas de sequedad bucal.(39) La literatura describe que paclitaxel, carboplatino, cisplatino y 5-FU son fármacos asociados con la xerostomía.(41)

Histológicamente hay cambios en estas estructuras caracterizados por fibrosis intersticial, pérdida de la vasculatura fina, así como la afección a la vacuolización de las células acinares serosas, esto provocado por la tasa de renovación constantemente alta que presenta esta última estructura. Este evento es frecuente en el proceso de combinación de la quimioterapia con radiación.(40)



Figura 21. La depapilación es una característica clínica propia de los pacientes que cursan con cuadros de sequedad bucal a raíz de recibir tratamiento antineoplásico.⁽³⁹⁾

3.2.1. Características clínicas de la xerostomía.

Aproximadamente el 50-60% de los pacientes que cursan con terapia contra cáncer, manifiestan signos y síntomas de sequedad bucal. Los primeros signos y síntomas se caracterizan por la presencia de un flujo salival espeso (Fig.21). Posteriormente es importante la búsqueda de más signos que nos indiquen la presencia de hipofunción salival como son grietas en las comisuras labiales, dificultad para realizar ciertas actividades como el tragar alimentos, hablar.^(39,40) Otros efectos que están estrechamente relacionados con la hipofunción salival son la presencia de infecciones bacterianas o micóticas, caries y enfermedad periodontal, esto provocado por una disminución considerable de las funciones bioquímicas, fisiológicas y antimicrobianas de la saliva (Fig.22).

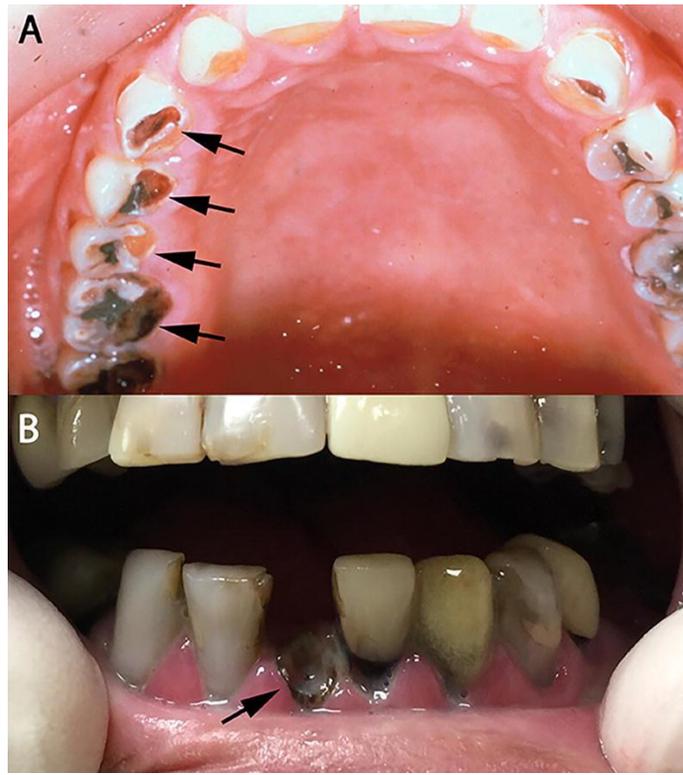


Figura 22. La hiposalivación como efecto secundario a la quimioterapia y radioterapia tiene otros efectos adversos, como son la disminución de las funciones que la saliva tiene en cavidad bucal. Ejemplo de esto es la presencia de caries (A), la cual se presenta con mayor frecuencia debido a la falta de actividad antimicrobiana que proporciona la saliva y por lo tanto llevando a la destrucción y pérdida de piezas dentales (B).⁽⁴⁰⁾

3.2.2. Tratamiento de la xerostomía.

Las opciones para el tratamiento de la xerostomía van encaminados a la disminución de la hiposalivación así como la prevención y tratamiento de las secuelas que conlleva el problema principal.

- Disolver pastillas sin azúcar o mascar chicle sin azúcar.
- Crioterapia con cubitos de hielo o paletas heladas sin azúcar.

- Sialogogos sistémicos (Pilocarpina y Cevimelina).
- Sustitutos de saliva.
- Aplicación tópica de fluoruro (Fig.23). (39,42)

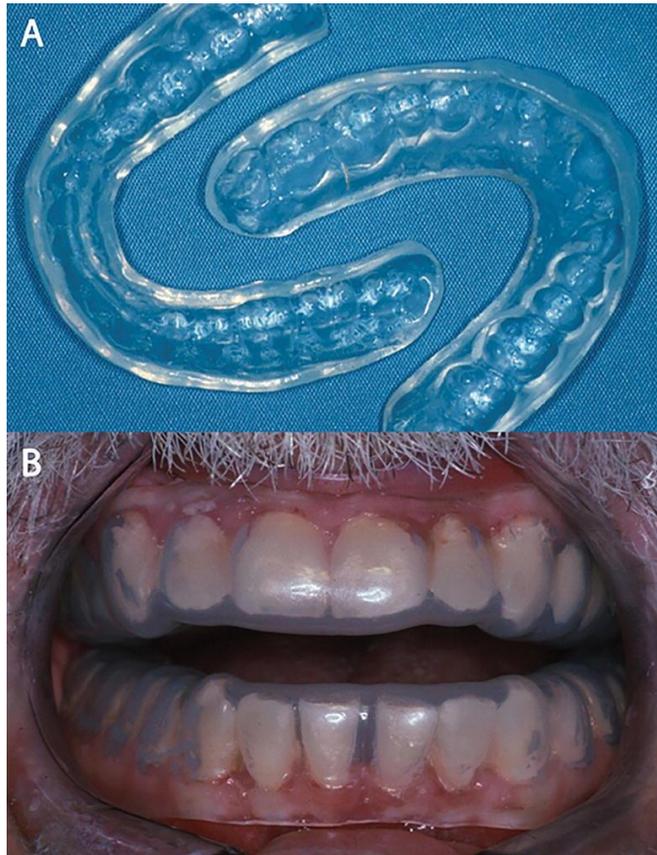


Figura 23. La aplicación tópica de fluoruro en gel mediante el uso de cucharillas (A) es una alternativa para prevenir y contrarrestar el rápido avance de lesiones cariosas en pacientes sometidos a terapia antineoplásica (B). (39,40)

3.3. Disgeusia.

Es común encontrarse con casos clínicos en los que los pacientes cursan con disgeusia, esto asociado al tratamiento con quimioterapia. Los pacientes

pueden presentar desde ageusia (ausencia del gusto), hasta hipergeusia (sensibilidad aumentada). La causa de esta secuela está fundamentada por el efecto de los fármacos administrados y su interacción con estructuras de alta actividad mitótica a nivel celular. La sequedad bucal también está relacionada con este problema, que, aunque es temporal, afecta a los pacientes en su nutrición. (39)

Los fármacos que están mayoritariamente relacionados con cambios en el sentido del gusto son:

- Cisplatino.
- 5 fluoruracilo.
- Paclitaxel.(43)

3.4. Infecciones.

Las infecciones en la cavidad bucal son una respuesta a la interacción de una o más alteraciones que puede detonar la administración de fármacos contra el cáncer oral. La alteración de la flora bacteriana y la inmunosupresión que los fármacos ejercen, vuelven susceptibles a los pacientes a infecciones en donde las más comunes son la candidiasis oral y la infección por virus de Herpes simple.

3.4.1. Candidiasis oral.

La candidiasis por *C. albicans* es la infección más frecuente en pacientes que están bajo tratamiento contra el cáncer oral. La frecuencia de este padecimiento oscila entre el 20-40%. A pesar de que la especie *C. albicans* forma parte de la microbiota oral así como en otras estructuras, alterar su entorno la puede volver en una especie bastante agresiva.

Si bien, el tratamiento con quimioterapia contribuye a la aparición de candidiasis oral, esta alteración esta precedida por otros factores como son la disminución del flujo salival, siendo favorable la adhesión de microorganismos, presencia de prótesis mal ajustadas, déficit en la dieta de los pacientes entre otros (Fig.24). (44,45)

El proceso de adhesión y colonización de los tejidos hasta una respuesta inflamatoria aguda son procesos de la enfermedad que darán paso a diversas características clínicas.



Figura 24. Las infecciones por *Candida albicans* son frecuentes en pacientes que reciben quimioterapia. La imagen nos muestra presencia de placas blancas en la lengua que al ser removidas mecánicamente, dejan un área eritematosa.(44)

3.4.1.1. Características clínicas de la candidiasis oral.

Un gran porcentaje de pacientes son asintomáticos. La mayoría de los casos se caracteriza por la presencia de placas blanquecinas (pseudomembrana) de aspecto cremoso que al desprenderse deja una superficie eritematosa y sangrante (Fig.25). Su clasificación aguda o crónica dependerá primordialmente del tratamiento a fin de evitar una diseminación y un panorama más crítico para el paciente.(44)



Figura 25. Las superficies afectadas por la presencia de candidiasis presentan áreas blanquecinas, eritematosas y ulceradas, esto como resultado de la proliferación de microorganismos oportunistas depositados en las mucosas.(40)

3.4.1.2. Tratamiento.

El abordaje de estas lesiones será tratado con medicamentos tópicos antifúngicos de los cuales, los usados con mayor frecuencia son el Clotrimazol y la Nistatina cuyas ventajas es disminuir de cierta manera los efectos a nivel sistémico, aunque en presencia de diseminación de la candidiasis se recurre al uso de medicación sistémica. Las opciones tópicas que tienen los pacientes

se presentan en forma de colutorios, cremas y comprimidos, además se recomienda su uso durante 2 semanas posteriores al cese de los signos de la enfermedad.(46)

3.4.2. Herpes simple.

La reincidencia de infección por virus del Herpes simple (VHS) en pacientes sometidos a tratamiento contra cáncer es común, si en algún momento de la vida se ha cursado con dicha infección. Esta infección se caracteriza por su alto potencial para ser contagioso principalmente a través del contacto directo con materiales inoculados con el virus (Fig.26).

El herpes simple de afectación labial es una de las formas más frecuentes que podemos encontrar de la expresión de VHS-1. Los pacientes que son tratados con quimioterapia son blanco de estas infecciones por la disminución en las barreras de defensa en la cavidad oral.

3.4.2.1. Características clínicas.

Antes de que aparezcan las lesiones características por herpes virus, el paciente cursa con un cuadro de picor en la zona afectada para dar paso a erupciones con ampollas alrededor de los labios o la encía. Días después de la aparición de las erupciones, las ampollas se rompen dejando visible una costra de color blanquecina-amarillenta dejando una zona con tejido de tipo cicatrizal.

En la cavidad oral, la manifestación más clara de infección por herpes simples es la presencia de gingivoestomatitis caracterizada por la presencia de vesículas alrededor de las mucosas orales, úlceras y placas blanquecinas. Además los pacientes presentan fiebre, odinofagia, sialorrea, malestar general y un marcado malestar en la cavidad oral.(44)

La infección suele tener zonas de asentamiento:

- Velo del paladar.
- Encías.
- Labios.
- Lengua.



Figura 26. La mielosupresión como efecto secundario de la quimioterapia es un factor para la presencia de infecciones por herpes simple.⁽³⁹⁾

3.4.2.2. Tratamiento.

El herpes virus es una infección autolimitante, por lo que su evolución tiene un rango de 10 días con o sin tratamiento, aunque el uso de medicamentos como Aciclovir es recomendado para evitar que las lesiones se logren extender además de proporcionar una sensación de alivio a los pacientes.^(39,44)

La tabla 8 hace un resumen sobre las manifestaciones orales más comunes asociadas al tratamiento con quimioterapia contra cáncer oral.

Manifestación oral.	Sitio donde se presenta.	Síntomas.	Signos.	Objetivos del tratamiento.	Tratamiento.
Mucositis oral.	Toda la mucosa oral.	Dolor.	Áreas eritematosas y ulceradas.	Aliviar el dolor.	Crioterapia Higiene oral Fármacos Terapia láser
Xerostomía.	Zonas cercanas al tumor primario.	Sequedad bucal. Saliva más densa.	Hipo salivación. Caries rampante.	Aumentar el flujo salival. Prevención de efectos secundarios.	Sustitutos de saliva. Estimulantes salivales.
Disgeusia.	Lengua.	No percepción de los sabores.	Ninguno.	Prevención de problemas nutricionales.	Cuadro autolimitante al terminar el tratamiento.
Candidiasis.	Toda la mucosa oral.	Ardor. Quemazón.	Manchas blancas desprendibles al raspado.	Erradicar lesiones por candidiasis.	Antimicóticos.
Herpes simple.	Encía. Mucosa labial.	Comezón. Ardor. Dolor.	Ampollas. Úlceras.	Limitar la lesión por herpes virus.	Aciclovir. Lesiones autolimitantes.

Tabla 8. Manifestaciones orales asociadas a tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer oral. Un adecuado manejo de estas manifestaciones, será fundamental para el estado general del paciente.⁽⁴⁰⁾

4. Conclusiones.

Lo expuesto anteriormente nos permite concluir que además de una buena exploración bucodental por parte del cirujano dentista, es de suma importancia promover en la población la cultura de prevención así como hábitos que le permitan identificar alteraciones a nivel bucal en etapas tempranas que le permitan al odontólogo dar alternativas de tratamiento ante una posible neoplasia maligna.

Contar con una base datos estadísticos confiable sobre el cáncer oral en México como lo hace el Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la Facultad de Odontología de la UNAM junto con el Instituto Nacional de Cancerología a través del Registro Nacional de Lesiones Bucales será en un futuro una herramienta fiel para el conocimiento de la incidencia de esta enfermedad en nuestro país.

Además, es importante un adecuado monitoreo de los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, con la finalidad de aportar tratamientos ante las múltiples manifestaciones orales a las que se encuentran expuestos durante o posterior al uso de quimioterapia. Las opciones de tratamiento ante las principales manifestaciones orales asociadas a quimioterapia han ido incrementando con el paso de los años en busca de que los pacientes tengan una amplia variedad a su alcance. La detección oportuna así como el manejo pertinente de estas manifestaciones orales son esenciales para mejorar no solamente sus actividades básicas como la alimentación o la función bucal, sino también mejorar su estado de ánimo y en general, su calidad de vida.

5. Bibliografía.

1. Kumar, V. Abbas, A. Aster J; Robbins.Cotran.Patologia.Estructural.y.Funcional.9a_Ed_booksmedicos.org.pdf. 2015. 298–303 p.
2. Información completa sobre el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/>
3. Shyamsundar V. Color Atlas of Oral Cancer. Color Atlas of Oral Cancer. 2016.
4. Paré A, Joly A. [Oral cancer: Risk factors and management]. Presse Med. 2017 Mar;46(3):320–30.
5. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. Aust Dent J. 2018 Mar;63 Suppl 1:S91–9.
6. Calderillo Ruiz Miguel Quintana Quintana G. ONCOLOGÍA GENERAL PARA PROFESIONALES DE LA SALUD DE PRIMER CONTACTO [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: www.permanyer.com
7. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018 Jun;125(6):582–90.
8. Leucoqueratosis nicotínica del paladar | Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-leucoqueratosis-nicotinica-del-paladar-articulo-13026859>
9. Disqueratosis congénita [Internet]. [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://biblat.unam.mx/es/revista/dermatologia-mexico-d->

f/articulo/disqueratosis-congenita

10. Valencia Mayoral PF, Ancer Rodríguez J. Patología [Internet]. México, D.F., MEXICO: McGraw-Hill Interamericana; 2014. Available from: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbmhe/detail.action?docID=3216161>
11. Definición de displasia - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/displasia>
12. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: https://www.smeo.org.mx/wp-content/uploads/2018/11/Libro_Oncologia_Basica_SMeO_.pdf
13. 6.7 - Seis sellos del cáncer | Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root) [Internet]. [cited 2021 Mar 15]. Available from: <http://eatthisroot.blogspot.com/2015/05/67-seis-sellos-del-cancer.html>
14. Wagner VP, Webber LP, Curra M, Klein IP, Meurer L, Carrad VC, et al. Byrne's grading system predicts poor disease-specific survival of oral squamous cell carcinoma: a comparative study among different histologic grading systems. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017 Jun;123(6):688–96.
15. Panarese I, Aquino G, Ronchi A, Longo F, Montella M, Cozzolino I, et al. Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2019 Feb 1;19(2):105–19. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1561288>
16. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>

17. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon.* 2020 Dec;66(12):100988.
18. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-factsheet.pdf>
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb;
20. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
21. Estadificación del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>
22. ¿Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 17-12-2019. 2019. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>
23. Hartner L. Chemotherapy for Oral Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018 Jan;62(1):87–97.
24. D'souza S, Addepalli V. Preventive measures in oral cancer: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov;107:72–80.

25. Wolfe SA. Petersons Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, Second Ed., Volumes I and II. Vol. 116, Plastic and Reconstructive Surgery. 2005. 332 p.
26. Nandini DB, Rao RS, Hosmani J, Khan S, Patil S, Awan KH. Novel therapies in the management of oral cancer: An update. Dis Mon. 2020 Dec;66(12):101036.
27. Guía de Quimioterapia [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: [https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/patients-and-family/becoming-our-patient/while-youre-here/pe-booklets/chemotherapy/Chemotherapy-Guide-\(Spanish\).pdf](https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/patients-and-family/becoming-our-patient/while-youre-here/pe-booklets/chemotherapy/Chemotherapy-Guide-(Spanish).pdf)
28. Szturz P, Vermorken JB. Management of recurrent and metastatic oral cavity cancer: Raising the bar a step higher. Oral Oncol. 2020 Feb;101:104492.
29. How Chemotherapy Drugs Work [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8418.00.pdf>
30. Treating Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8766.00.pdf>
31. Chemotherapy Side Effects [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8419>
32. Levi LE, Lalla R V. Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. Dent Clin North Am. 2018 Jan;62(1):121–30.
33. genomasur [Internet]. [cited 2021 Mar 15]. Available from: http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_06.htm

34. Epstein JB, Miaskowski C. Oral Pain in the Cancer Patient. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019 Aug;2019(53).
35. Lalla R V, Brennan MT, Gordon SM, Sonis ST, Rosenthal DI, Keefe DM. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019 Aug;2019(53).
36. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr;17(7).
37. Chabner BA, Lynch Thomas J. J, Longo DL. Harrison. Manual de Oncología [Internet]. México, D.F., MEXICO: McGraw-Hill Interamericana; 2009. Available from: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbsp/detail.action?docID=3221899>
38. Chen C, Zhang Q, Yu W, Chang B, Le AD. Oral Mucositis: An Update on Innate Immunity and New Interventional Targets. *J Dent Res.* 2020 Sep;99(10):1122–30.
39. Villa A, Akintoye SO. Dental Management of Patients Who Have Undergone Oral Cancer Therapy. *Dent Clin North Am.* 2018 Jan;62(1):131–42.
40. Kim RH-K, Yang P, Sung EC. Managing Intraoral Lesions in Oral Cancer Patients in a General Dental Practice: An Overview. *J Calif Dent Assoc.* 2016 Feb;44(2):85–92.
41. Campos de Araujo TL, Martins Mesquita LK, Mendonça Vitorino R, Nobre de Macedo AKM, do Amaral RC, Fonseca Silva T. Manifestações bucais em pacientes submetidos a tratamento

quimioterápico / Oral manifestations in patients undergoing chemotherapy / Manifestaciones orales en pacientes sometidos a quimioterapia. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2015 Dec 1;52(4).

Available from:

<http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edssci&AN=edssci.S0034.75072015000400004&lang=es&site=eds-live>

42. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Jun;102:47–54.
43. Cambios en el gusto | Cancer.Net [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.cancer.net/es/asimilación-con-cáncer/efectos-físicos-emocionales-y-sociales-del-cáncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-físicos/cambios-en-el-gusto>
44. Marimón. Maria. Medicina bucal I – ECIMED [Internet]. 2008 [cited 2021 Feb 25]. p. 58–61. Available from: <http://www.ecimed.sld.cu/2008/12/17/672/>
45. Diaz PI, Hong B-Y, Dupuy AK, Choquette L, Thompson A, Salner AL, et al. Integrated Analysis of Clinical and Microbiome Risk Factors Associated with the Development of Oral Candidiasis during Cancer Chemotherapy. J fungi (Basel, Switzerland). 2019 Jun;5(2).
46. Tratamiento del paciente sometido a radioterapia o quimioterapia- ClinicalKey [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/book/3-s2.0-B9788491136354000198>

