



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

RESPUESTA INMUNE EN PACIENTES CON  
MUCOSITIS ORAL POST QUIMIOTERAPIA Y  
RADIOTERAPIA.

**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:

STEPHANIE HINOJOSA JUÁREZ

TUTORA: Dra. SANTA PONCE BRAVO



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.

---

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A mi mamá:***

Por haberme ayudado y apoyado durante la carrera, por cada esfuerzo y sacrificio que hiciste por mí, sé que no fue fácil pero siempre hiciste lo necesario para verme feliz, por nunca dejarme sola y por darme todo tu amor todos los días, nada de esto hubiera sido posible sin tu ayuda, te amo.

### ***A mi papá:***

Por siempre estar conmigo a pesar de las circunstancias, por motivarme para ser mejor dentro de esta profesión, por tu paciencia, ayuda, acompañamiento y sobre todo tu amor, te amo.

### ***A mis hermanos:***

Gracias por confiar en mi siendo de mis primeros pacientes en la facultad, y gracias por su apoyo en todo momento, sin duda son los mejores, los adoro.

### ***A mis tíos, María Guadalupe y Ricardo:***

Gracias por ser dos de los pilares más importantes en mi vida, por cuidarme desde pequeña, por verme crecer, por siempre estar conmigo, por apoyarme en cada decisión y por darme las mejores enseñanzas para la vida, siempre estaré agradecida con ustedes, nada de lo que soy ahora hubiera sido posible sin su ayuda, los amo.

### ***A Lizzete, Ricardo y Erick:***

Gracias por ser como mis hermanos desde que era pequeña, por ayudarme, por siempre apoyarme, por alentarme a tomar las mejores decisiones y por ser un ejemplo a seguir, los admiro y estoy orgullosa de lo que cada uno ha logrado, sin duda quiero ser igual de exitosa que ustedes, los amo.

### ***A mi tutora:***

Por haberme apoyado desde el principio con este trabajo y desde inicios de mi carrera, es una excelente doctora, maestra y tutora, gracias por enseñarme tanto.

### ***A Claudia Mota:***

Por siempre darme los mejores consejos, por motivarme y nunca dejarme sola... “en

---

las buenas, en las malas y en las peores”, más que mi mejor amiga, eres una hermana para mí, no sabes lo afortunada que me siento de tenerte en mi vida, te amo.

***A Guillermo Ramírez:***

Mi amor, gracias por apoyarme desde el día uno, por brindarme tu ayuda, tu amor, paciencia y entendimiento, porque a pesar de la distancia o de las circunstancias siempre estás conmigo en cada paso importante que doy y me motivas diario para no darme por vencida, te amo mucho.

---

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA.....</b>	<b>5</b>
a. Tejido linfático.....	5
b. Funciones.....	9
c. Células NK.....	10
d. Nódulos linfáticos de cabeza y cuello.....	10
<b>3. CÁNCER.....</b>	<b>14</b>
a. Generalidades.....	14
b. Célula neoplásica.....	15
c. Mecanismos de regulación de la célula tumoral.....	22
<b>4. CÁNCER ORAL (COCE).....</b>	<b>25</b>
a. Manifestaciones clínicas.....	25
b. Localización.....	25
c. Características histológicas.....	27
<b>5. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA.....</b>	<b>29</b>
a. Radioterapia.....	29
b. Quimioterapia.....	31
c. Inmunoterapia.....	33
<b>6. MUCOSA ORAL.....</b>	<b>36</b>
<b>7. GLÁNDULAS SALIVALES.....</b>	<b>43</b>
<b>8. MANIFESTACIONES ORALES POST-TERAPIA     ANTINEOPLÁSICA.....</b>	<b>50</b>
a. Mucositis.....	50
b. Candidiasis.....	58
c. Síndrome de boca ardorosa o dolorosa.....	64
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>68</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>70</b>
<b>11. REFERENCIAS DE LAS IMÁGENES.....</b>	<b>78</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La respuesta inmune de un paciente que recibe quimioterapia o radioterapia da como consecuencia el desarrollo de la mucositis oral, esta se acompaña de candidiasis eritematosa o pseudomembranosa en la mayoría de los casos. Esta manifestación clínica está íntimamente desarrollada por la disminución de la secreción salival y por consiguiente una baja autoclisis de la cavidad oral.

La mucositis se caracteriza clínicamente por el enrojecimiento de la mucosa oral, depilación de la superficie dorsal de la lengua y desarrollo de *Candida sp.* como patógeno oportunista, la sintomatología puede ser diversa, pero principalmente se presenta el síndrome de boca ardorosa o dolorosa.

Otra de las manifestaciones en los pacientes con terapia antineoplásica es el desarrollo de enfermedad periodontal y caries rampante.

En el presente trabajo el enfoque está dado a la mucositis oral, un padecimiento difícil de tratar y controlar en este tipo de pacientes.

## 2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA

### a. TEJIDO LINFÁTICO

El tejido o sistema linfático, se compone por varios grupos celulares, tejidos y órganos que vigilan las superficies corporales y los compartimentos internos con fluidos, y a su vez reaccionan ante la presencia de sustancias extrañas o nocivas. Los linfocitos son las principales células que constituyen el tejido linfático, estos se encargan principalmente de la respuesta inmunitaria ante sustancias nocivas. El tejido linfático a su vez se compone del tejido linfático difuso, los nódulos y ganglios linfáticos, la medula ósea y el timo. El conjunto de los diferentes órganos y tejidos linfáticos se conoce como el sistema inmunitario.<sup>1</sup>

Nuestro organismo está constantemente expuesto a organismos patógenos, sustancias extrañas y peligrosas, toxinas o microorganismos infecciosos del medio externo. De igual manera en las células se pueden producir cambios, como la transformación de una célula normal a cancerosa, por lo tanto, para nuestro sistema inmunitario éstas son células extrañas. La respuesta inmunitaria, se da a partir de un antígeno específico, este puede ser una sustancia soluble, como una toxina extraña, o un organismo infeccioso, la mayoría de estos antígenos deben de ser procesados por las células del sistema inmunitario, antes de que otras células puedan dar lugar a la respuesta inmunitaria.<sup>1</sup>

La respuesta inmunitaria, se puede dividir en: **inmunidad innata** e **inmunidad adaptativa**.

La **inmunidad innata** es la primera línea de defensa contra la agresión microbiana, estas defensas consisten en barreras físicas como la piel y las membranas mucosas, que impiden que organismos extraños invadan los tejidos, también barreras químicas, como un pH bajo, que van destruyendo

microorganismos invasores, por otro lado hay sustancias secretoras como el tiocianato en la saliva, lisozimas, fibronectina, entre otras, que neutralizan las células extrañas, a su vez se encuentran las células fagocíticas como los macrófagos, neutrófilos y monocitos, y por último las células Natural Killer (NK) (Figura 1).<sup>1</sup>

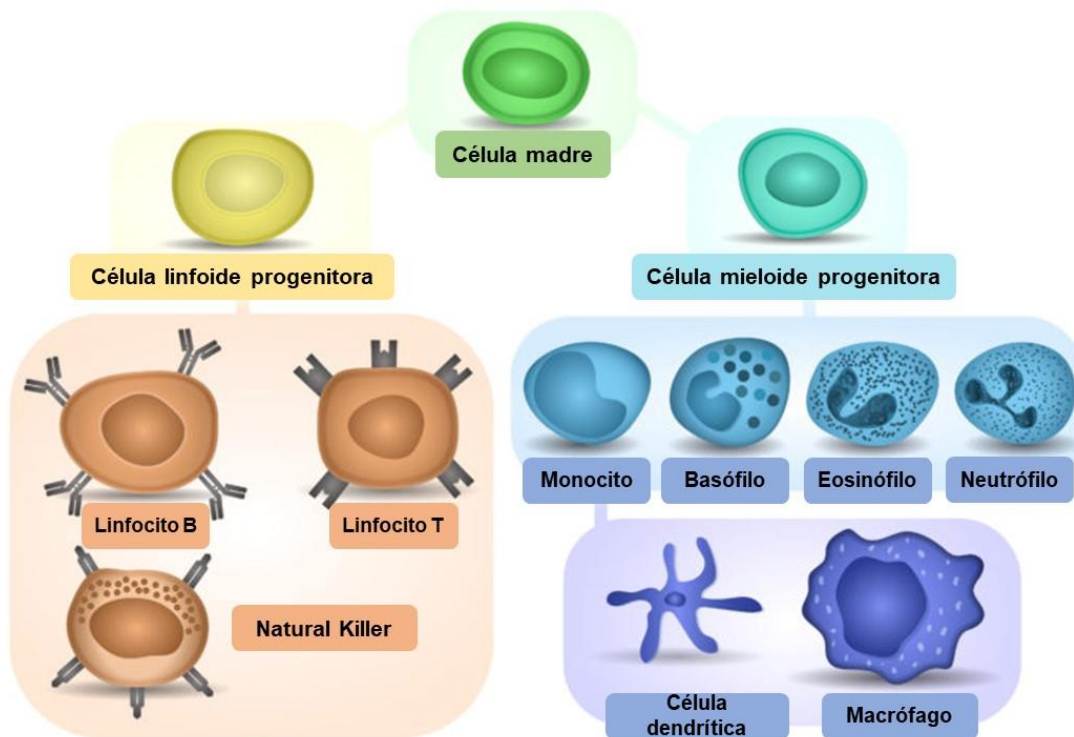


Figura 1. En el dibujo se encuentran identificados los tipos de células que constituyen a las series linfóide y mieloide que forman al grupo de células de la inmunidad adaptativa y de la inmunidad innata.<sup>1</sup>

Con la **inmunidad adaptativa**, si por alguna razón falla la respuesta inmunitaria innata, el sistema inmunitario provee de ciertas defensas adaptativas que atacan a los invasores específicos. El contacto inicial con un antígeno específico, inicia una cadena de reacciones en la que participan células efectoras del sistema inmunitario y esto desencadena un estado de memoria inmunitaria. La inmunidad adaptativa induce la resistencia adquirida



contra la agresión microbiana, así mismo durante las respuestas de este tipo de inmunidad los linfocitos B y T específicos se activan para la destrucción de los organismos invasores. Se han identificado dos tipos de defensas adaptativas, la respuesta humoral y la respuesta celular. La primera consiste en la producción de anticuerpos que son proteínas que marcan los invasores para que otras células inmunitarias las destruyan y la segunda identifica células transformadas o infectadas por virus para que las destruyan células asesinas específicas.<sup>1</sup>

Los linfocitos y las células de sostén comprenden las células del sistema inmunitario, se reconocen tres principales tipos de linfocitos: linfocitos T y B y linfocitos NK. Las células de sostén son las que van a interactuar en conjunto con los linfocitos y cumplen importantes funciones en la presentación de antígenos a los linfocitos y la regulación de las respuestas inmunitarias; dentro de las células de sostén se encuentran los monocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, células reticulares, células dendríticas, células de Langerhans y células del epitelio reticulares.<sup>2</sup>

Además de todas las células ya mencionadas, también se encuentran una serie de células epiteliales y del estroma especializadas que proveen un ambiente para que se produzcan las reacciones inmunitarias mediante la secreción de ciertas sustancias, para regular el crecimiento, la migración y la activación de las distintas células ya mencionadas.<sup>1</sup>

Los linfocitos T, reciben este nombre porque se diferencian en el timo y participan en la inmunidad por mediada por células. Estos linfocitos representan entre el 60 y 80% los linfocitos circulantes. Estos se van a clasificar de acuerdo con la expresión de marcadores en su superficie, los más importantes son el CD4 y CD8 (Figura 2).<sup>2</sup>

Los linfocitos T CD4 (también llamados cooperadores), se van a subdividir en dos, según su capacidad de secretar citocinas, es decir, los linfocitos cooperadores que sintetizan interleucina 2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral, y se denominan células TH1, y el otro grupo es de linfocitos cooperadores que sintetizan Interleucina 4, 5, 10 y 13, y las células se denominan células TH2. El primer grupo va a interactuar con los linfocitos T CD8 (citotóxicos), los linfocitos NK, y los macrófagos, son esenciales para el control de patógenos intracelulares como los virus y ciertos microorganismos. El segundo grupo van a interactuar con los linfocitos B y son esenciales para el inicio de las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos que controlan los agentes patógenos extracelulares (Figura 2).<sup>2</sup>

Los linfocitos T CD8 (también llamados citotóxicos), intervienen en la destrucción de células diana, como células infectadas por virus, células transformadas por cáncer, parásitos, células infectadas con microorganismos intracelulares y células trasplantadas (Figura 2).

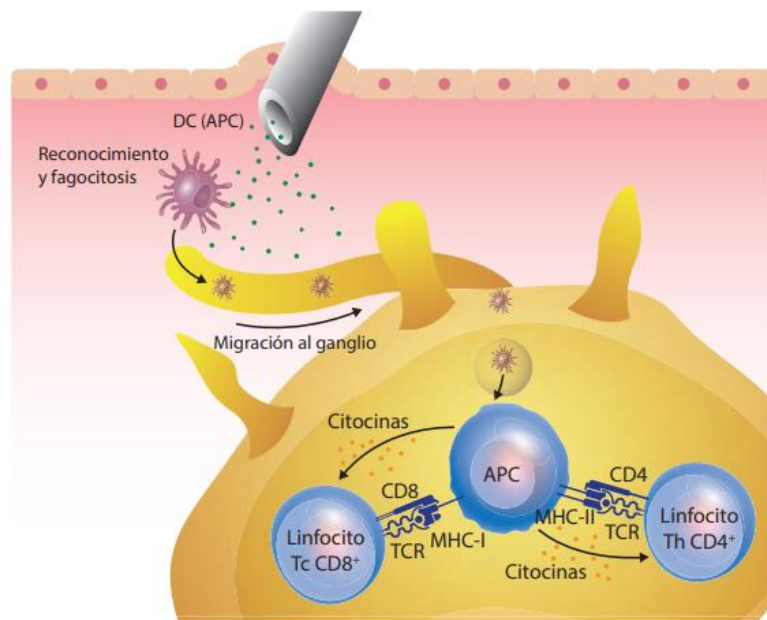


Figura 2. En la imagen se aprecia la activación del Linfocito T CD4 y Linfocito T CD8. <sup>2</sup>

Los linfocitos T reguladores (conocidos también como supresores), estos van a suprimir una respuesta inmunitaria a los antígenos extraños y propios mediante su influencia sobre la actividad de otras células del sistema inmunitario y también pueden funcionar en la supresión de la diferenciación de linfocitos B y en la regulación de la maduración de los eritrocitos en la médula ósea.<sup>1</sup>

Los linfocitos T gamma/delta, son una pequeña población de linfocitos T, se desarrollan en el timo y migran hacia varios tejidos, como la piel, la mucosa, entre otros. Estos se posicionan de manera estratégica en las interfases de los medios internos y externos y funcionan como la primera línea de defensa contra los organismos invasores.

Otro tipo de linfocitos, son los B, constituyen entre el 20% y 30% de los linfocitos circulantes. Estos participan en la producción y en la secreción de los distintos anticuerpos, también llamados inmunoglobulinas, éstas son proteínas que se asocian a la inmunidad humoral ya antes mencionada. También expresan inmunoglobulinas limitadas por membrana, denominadas receptores de linfocitos B (BCR), que van a servir como sitio de fijación para antígenos específicos.<sup>1</sup>

## **b. FUNCIONES**

El sistema linfático es el conjunto de órganos que se encargan de la recolección de la linfa, que es rica en proteínas. La linfa deriva del líquido que se encuentra ocupando el espacio extracelular de una gran variedad de organismos multicelulares, así mismo se encarga de la recolección de los diferentes tipos de linfocitos y también ayudando al reconocimiento inmunitario, al llevar los diferentes tipos de antígenos a los órganos donde se encuentran las células de reconocimiento antigénico.<sup>2</sup>

### c. CÉLULAS NK

Las células Natural Killer (NK) son parte de la inmunidad innata, constituyen entre el 5% y el 10% de los linfocitos circulantes. Estas células reciben su nombre de “asesinas naturales” porque tienen la capacidad de destruir ciertos tipos de células diana. Durante su desarrollo se programan genéticamente para reconocer a las células transformadas, por ejemplo, una célula tumoral o una célula infectada por algún virus. Las células NK destruyen células diana semejante a la de los linfocitos T CD8 citotóxicos, ya que después de que hay reconocimiento de una célula transformada, las células NK se activan y liberan sustancias como perforinas y granzimas, y estas crean conductos en la membrana plasmática celular e inducen la fragmentación del ADN, por lo tanto, estos fenómenos conducen a la apoptosis y lisis de la célula diana (Figura 1).<sup>1</sup>

### d. NÓDULOS LINFÁTICOS DE CABEZA Y CUELLO

Los ganglios linfáticos en la parte superior del cuello, en su unión con la cabeza, se disponen en una banda bilateral desde el mentón hasta la protuberancia occipital externa, aquí se encuentra el anillo ganglionar pericraneocervical, drenado por cadenas linfoganglionares cervicales principales y accesorias (Figura 3).

El anillo ganglionar pericraneocervical de atrás hacia adelante está formado por los siguientes grupos linfoganglionares:

- **Nódulos occipitales:** estos se disponen en tres grupos; superficial que se encuentran debajo de la piel a la altura de la línea nucal superior, subfasciales, que se encuentran sobre el esplenio y el submuscular, debajo del esplenio. Estos drenan la parte posterior del cuero cabelludo y la región de la nuca.<sup>3</sup>
- **Nódulos mastoideos:** son tres o cuatro ganglios que se sitúan en la

cara lateral de las inserciones superiores del esternocleidomastoideo, drenan la región parietal, el conducto auditivo externo y el pabellón auricular.

- **Nódulos parotídeos:** se dividen en superficiales y profundos. Los superficiales son dos o tres ganglios superficiales a la glándula parótida, de ubicación periauricular, y los profundos se dividen en preauriculares e infraauriculares en la región superficial de la parótida, también en intraglandulares, en la profundidad de la glándula.<sup>3</sup>

Sus aferentes de los ganglios antes mencionados, provienen de la región frontoparietal del oído externo, de la cavidad timpánica, de la nariz, de la cavidad nasal y de la glándula parótida (Figura 3).

- **Nódulos submandibulares:** situados en el borde inferior de la mandíbula, drenan la cara, las encías, los dientes, los labios y bordes de la lengua.
- **Nódulos submentonianos:** se encuentran ubicados sobre el músculo milohioideo y entre los vientres anteriores de los dos digástricos. Drenan el labio inferior, el mentón, la encía inferior, el piso de boca y la cara inferior de la lengua.
- **Nódulos retrofaríngeos:** situados a la altura de las masas laterales del atlas, delante de la hoja prevertebral de la fascia cervical, en contacto con el borde lateral de la pared posterior de la faringe.
- **Nódulos yugulodigástricos:** ubicados en el cruce entre la vena yugular interna y el vientre posterior del digástrico. Es el grupo más superior de los ganglios laterales profundos del cuello.<sup>3</sup>

Los ganglios linfáticos del cuello están agrupados en ganglios cervicales anteriores y ganglios cervicales laterales.

Los **nódulos cervicales anteriores**, están situados por debajo del hueso hioides y son los siguientes:

- **Nódulos superficiales:** son los ganglios de la vena yugular anterior, que están en relación con la vena.
- **Nódulos profundos:** los ganglios infrahioides (debajo del hioides), los ganglios prelaríngeos (delante de la laringe), ganglios tiroideos (delante de la glándula tiroidea), ganglios pretraqueales (delante de la tráquea), ganglios paratraqueales (a los lados de la tráquea).<sup>3</sup>

Por último, se encuentran los **nódulos cervicales laterales**, que están situados lateralmente en el cuello, se distinguen (Figura 3):

- **Nódulos superficiales:** son los ganglios de la vena yugular externa, estos rodean a la vena y recogen la linfa del pabellón auricular y la parte inferior de la glándula parótida.
- **Nódulos profundos:** todos estos drenan en el tronco linfático yugular, se dividen en ganglios profundos superiores que son, los ganglios yugulodigástricos, ganglio lateral (lateral a la vena yugular interna) y ganglio anterior (delante de la yugular interna). Los ganglios profundos inferiores son, el ganglio yuguloomohioideo (entre la yugular interna y el omohioideo), ganglio lateral (lateral a la vena yugular interna) y el ganglio anterior (delante de la yugular interna). Todos estos ganglios reúnen sus eferentes en la parte inferior de un colector linfático que es el tronco yugular. (Latarjet, 2019).

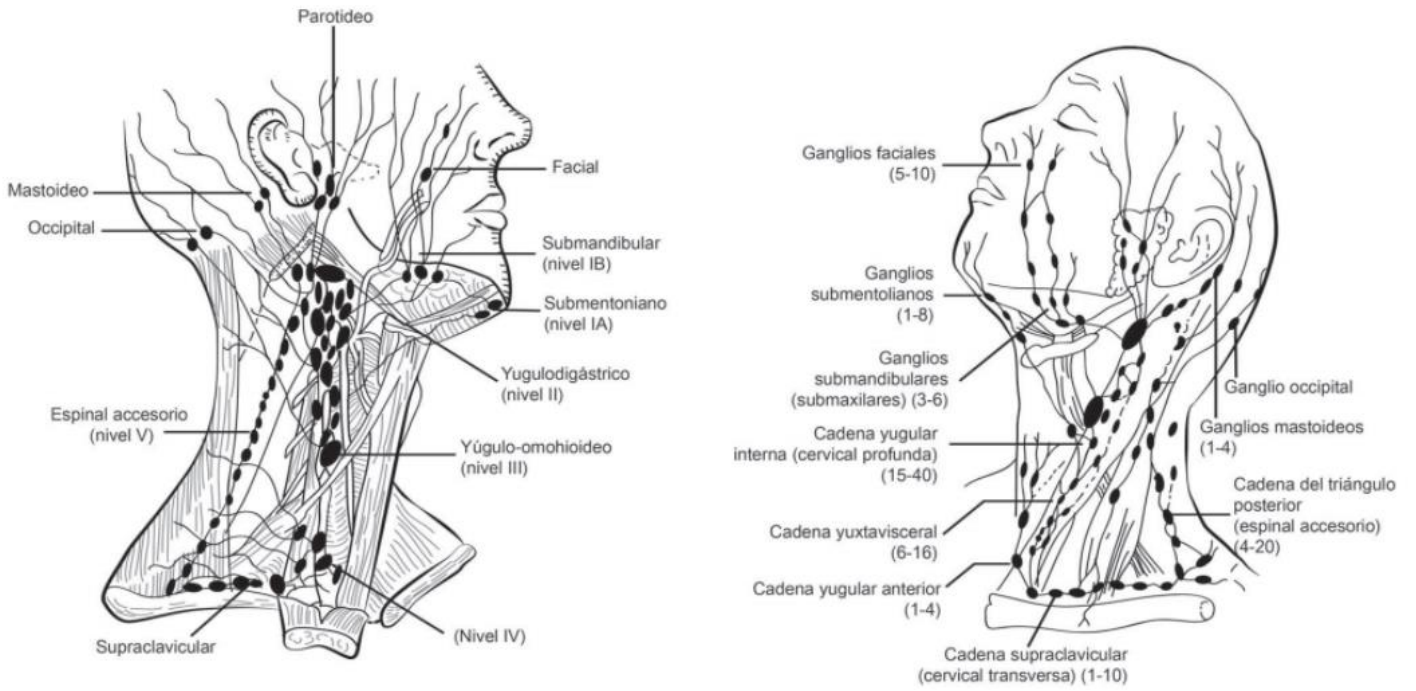


Figura 3. Nódulos linfáticos de cabeza y cuello, así como el trayecto del drenaje.<sup>3</sup>

### **3. CÁNCER**

#### **a. GENERALIDADES**

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 hubo cerca de 10 millones de muertes y cerca del 70% de estas muertes se registraron en países de bajo y mediano ingreso, los tipos de cáncer que causaron mayores fallecimientos en ese mismo año fueron pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico y de mama, siendo el pulmonar el de mayor incidencia con 1.8 millones de defunciones.<sup>4</sup>

Las neoplasias ubicadas en la cabeza y el cuello representan el 17.6% de la totalidad (108,064) de las neoplasias malignas reportadas al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM) en el año 2015.

De estas neoplasias, el grupo más importante por su frecuencia lo constituyen los carcinomas no melanocíticos de la piel, con 11,803 casos, lo que significa el 62% de los tumores malignos de esta región en cuestión. El siguiente grupo está constituido por las neoplasias malignas de las vías aero-digestivas superiores, que representan el 12% de las lesiones malignas en cabeza y cuello, con 2269 casos. Los sitios específicos se distribuyen de la siguiente forma: cáncer laríngeo, 42%; cáncer bucal, 37%; cáncer de fosas nasales y senos paranasales, 9%; cáncer de la bucofaringe, 6%; cáncer de la nasofaringe, 3%, y el cáncer de hipofaringe también con un 3%. El tercer grupo lo constituyen las neoplasias malignas de la glándula tiroides con 1937 casos, que significan el 10% de las neoplasias de la cabeza y el cuello.<sup>5</sup>

El cáncer, se describe como un conjunto de células que tienen una morfología diferente y se dividen de manera anormal, esto ayuda a la formación de agregados que crecen y dañan tejidos, estos se nutren del organismo y por consiguiente alteran su fisiología. Estas células también pueden invadir



tejidos adyacentes lejanos, donde encuentran un sitio apropiado para seguir con su crecimiento, a esto se le conoce como metástasis.

El origen de las células tumorales se debe a un proceso llamado carcinogénesis, donde las células normales, a través de mutaciones en el material genético se transforman en células cancerosas. Estas mutaciones le dan la oportunidad a la célula de dividirse más de lo normal por la pérdida del control mitótico y generar más células que llevan esta mutación, conocidos como **clones**. A su vez estos clones, acumulan varias mutaciones y vuelven a dividirse generando nuevos clones con mayor capacidad de crecimiento y de sobrevivida. Nuestro sistema inmune tiene un proceso llamado inmunovigilancia tumoral, que es capaz de eliminar las células tumorales, sin embargo, hay algunas células que adquieren nuevas capacidades que les permite evadir este tipo de mecanismos y es cuando se desarrolla una neoplasia.<sup>6</sup>

## b. CÉLULA NEOPLÁSICA

Para entender un poco más acerca de la célula neoplásica, hay que hablar acerca del ciclo celular, concretamente de la mitosis, que es la división de una célula progenitora, y esta a su vez se divide en dos células idénticas (Figura 4).

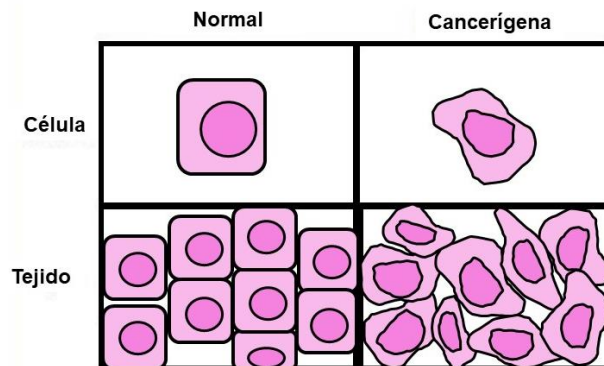


Figura 4. En el esquema se puede apreciar la diferencia de una célula normal y una célula cancerígena, por su forma y organización. <sup>4</sup>

No podemos olvidar las fases que son de gran importancia previas a la mitosis, como es la fase G<sub>1</sub>, que es la primera fase del ciclo celular, en esta existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ARN, en este tiempo la célula duplica su tamaño y masa debido a que sigue sintetizando sus componentes, este punto es importante, ya que si las células presentan ADN dañado deben de ser arrestadas en esta fase para que no se sintetice el ADN dañado. Después viene la segunda fase, que es de síntesis o S, en esta se produce la síntesis de ADN y así se dará la formación de las cromátidas hermanas. Posteriormente se encuentra la fase G<sub>2</sub>, en esta continúa la síntesis de las proteínas y de ARN y esta termina cuando la cromatina comienza a condensarse al inicio de la mitosis (Figura 5).<sup>7</sup>

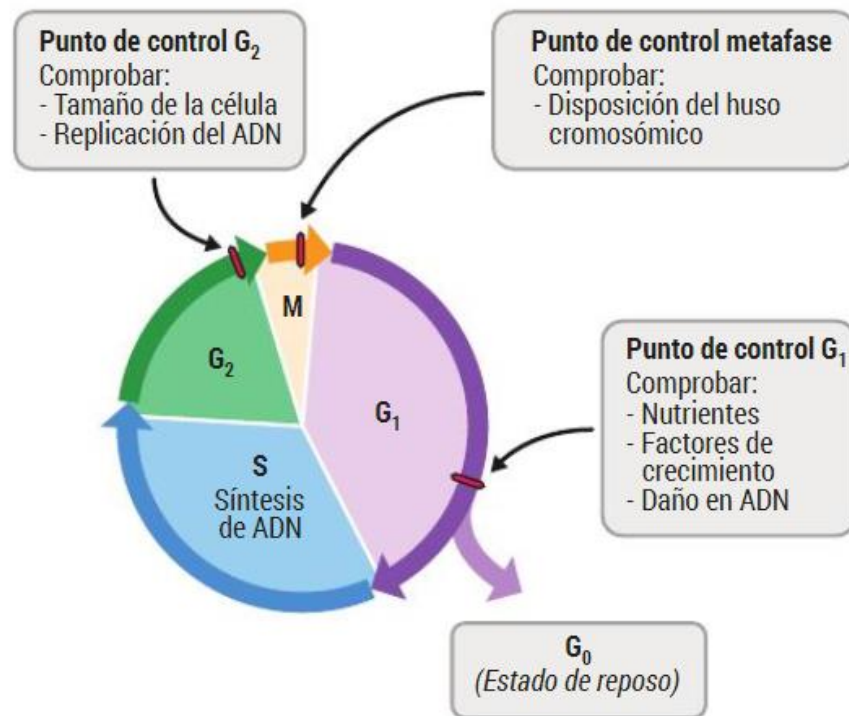


Figura 5. Fases del ciclo celular, con sus diferentes acontecimientos.<sup>5</sup>

La mitosis también se conoce como fase M, y como ya se mencionó es la división celular en la que una célula progenitora se divide en dos células

idénticas. Esta fase se divide en **profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis** (Figura 6), que se van a describir brevemente a continuación:

- **Profase:** esta es la transición entre las etapas mencionadas anteriormente y la mitosis, en esta etapa la cromatina se condensa para formar cromosomas, se forma el huso mitótico (una de sus funciones es organizar los cromosomas y moverlos durante la mitosis) y desaparece la envoltura nuclear.
- **Metafase:** en esta etapa la condensación cromosómica continúa de la fase anterior y la cromatina ya está perfectamente empaquetada, y el huso ha alineado todos los cromosomas en el centro de la célula, lo que permite que el material genético mantenga su integridad durante el estrés mecánico de los movimientos de la siguiente fase y puedan dividirse.
- **Anafase:** en esta parte las cromátidas hermanas se van a separar una de la otra y se localizarán hacia los polos opuestos de la célula. Las proteínas que mantienen juntas a estas cromátidas hermanas se van a degradar logrando que se separen, lo que resulta a que cada una es su propio cromosoma y como ya se mencionó, cada par es jalado hacia extremos opuestos de la célula,
- **Telofase:** en esta etapa la célula ya casi ha terminado de dividirse, y comienza a reestablecer sus estructuras normales, es decir, el huso mitótico se desordena en componentes básicos, se forman dos núcleos, al igual que su membrana y nucléolo de cada uno.
- **Citocinesis:** se puede o no considerar como una etapa de la mitosis, ya que esta parte llamada citocinesis que es la división del citoplasma para formar dos nuevas células, puede comenzar desde la telofase, dependiendo de la célula.<sup>8</sup>

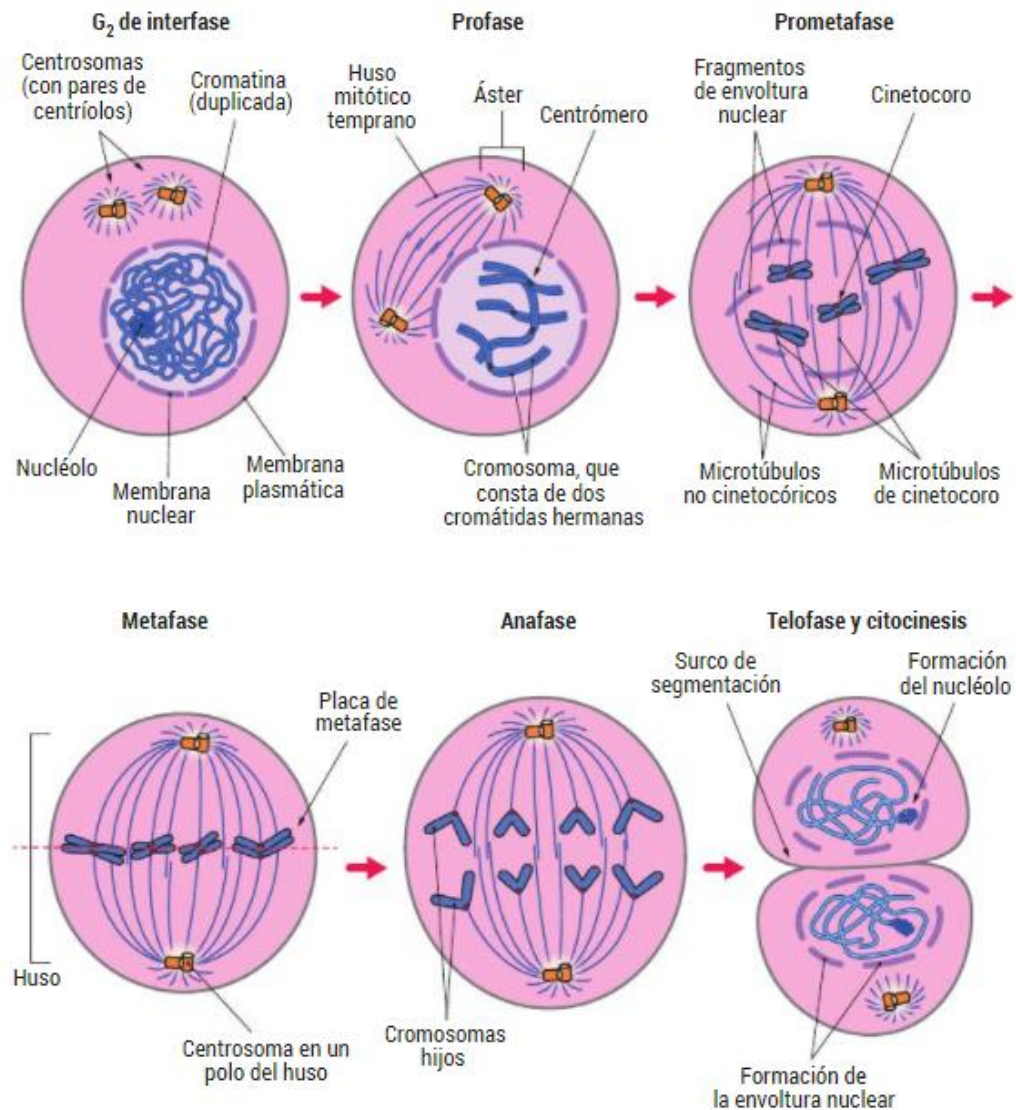


Figura 6. Fases de la mitosis, en donde se aprecian las características de los eventos que se presentan en cada una de ellas. <sup>5</sup>

Las células tumorales, rompen las reglas básicas de un buen comportamiento celular, presentan defectos en las fases reguladoras que controlan la proliferación celular normal y su homeostasis. Éstas presentan dos características fundamentales: se reproducen sin ajustarse a las restricciones normales del ciclo y división celular, invaden y colonizan tejidos o sitios que corresponden a otras células.<sup>9</sup>

**Carcinogénesis.** Proceso por el cual las células normales se transforman en células cancerosas. Este proceso va de cerca con la acumulación de mutaciones y alteraciones genéticas, que permiten a las células sobrevivir, replicarse de manera descontrolada y evadir mecanismos esenciales reguladores de apoptosis, proliferación y directamente del ciclo celular.

El cáncer comienza en una célula, es decir, es de origen monoclonal. Hay que recordar que a la célula no solo la afectan las mutaciones que son inducidas por carcinógenos (físicos, químicos o biológicos), sino también, en cada división celular se producen errores en cada duplicación que se van sumando, lo que da lugar a un factor intrínseco de riesgo. Un ejemplo son los radicales libre, estos son productos normales del metabolismo celular, pero un exceso de estos puede crear efectos genotóxicos.

Las **mutaciones genéticas** conducen a la modificación de lo que codificaría un gen normal, esto dará origen a cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales y los cánceres esporádicos, donde las alteraciones genéticas van a depender de mutágenos externos, tales como virus, radiaciones o sustancias químicas.

Existen dos mecanismos por los cuales los genes pueden alterarse:

1. **Genética**, donde se producen alteraciones estructurales del genoma por cambios en la disposición de los genes o de sus bases.
2. **Epigenética**, en acciones moleculares por alteraciones de las enzimas o de los sustratos de éstas.<sup>10</sup>

El rol de las alteraciones genéticas en la carcinogénesis se puso en auge al descifrarse el genoma humano y se encontraron:

- **Genes homólogos o retrovirales** relacionados con el desarrollo de

tumores, en las “células humanas normales” se denominaron **protooncogenes**, estos se relacionan directamente con el crecimiento y proliferación celular (Figura 7).

- **Oncogenes**, son llamados cuando los protooncogenes tienen alguna mutación, de tipo dominante, lo que se transcribe en que solo es necesario que uno de los alelos sufra alguna alteración para que la proteína que codifica gane funcionalidad, es decir, que hay un aumento de supervivencia y proliferación celular (Figura 7).<sup>6</sup>

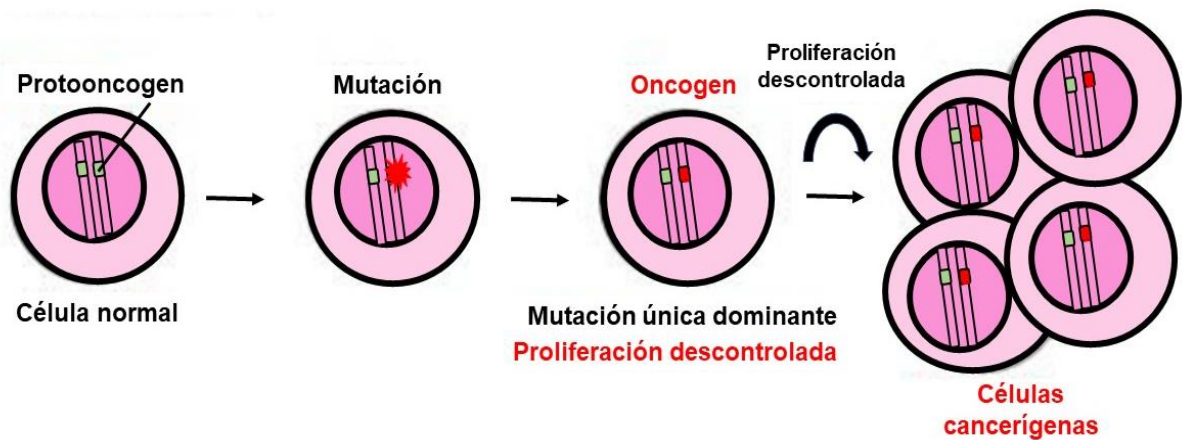


Figura 7. En la imagen se puede observar la localización de los protooncogenes y oncogenes, así como sus sitios de acción.<sup>4</sup>

**Mutaciones:** éstas pueden ser heredadas, también se presentan por la exposición a carcinógenos y virus oncogénicos. Para que las mutaciones logren persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral, deben darse dos eventos esenciales: **la inestabilidad genómica y la inflamación tumorogénica.**

- **Inestabilidad genómica:** es una característica común de la mayoría de las células tumorales, se puede manifestar como aberraciones

cromosómicas y cambios en la ploidía o a nivel de los nucleótidos (deleciones o sustituciones). Las aberraciones ocurren de manera temprana durante la transformación de célula normal a célula tumoral, de manera que la inestabilidad genómica va a aumentar la probabilidad de que ocurran ciertas mutaciones en los oncogenes que van a generar capacidades que mejorarán su sobrevida.<sup>6</sup>

- **Inflamación tumorogénica:** los tejidos normales del organismo se componen de distintos tipos celulares, en el caso de los tumores, las células cancerosas van a interactuar con células que favorecen el crecimiento tumoral, creando un microambiente tumoral, dando el soporte funcional y nutricional necesario para su sobrevivencia. Las células pueden ser fibroblastos, células endoteliales y del sistema inmune innato y adaptativo.<sup>6</sup>

En el proceso de inmunovigilancia tumoral y eliminación de los clones tumorales, se produce un estado de inflamación crónico, que normalmente es mediado por macrófagos y células cebadas, que infiltra en el tumor factores que promueven el crecimiento tumoral en todas sus etapas. En este caso, la inflamación tumorogénica, promueve la iniciación tumoral al generar un estrés genotóxico, lo que va a favorecer nuevas mutaciones, también participará en la promoción cuando induce la proliferación y la progresión tumoral, al incrementar la angiogénesis alrededor del tumor, y de igual manera la invasión tisular, al favorecer la extravasación celular, lo que va a facilitar el desarrollo de una metástasis (Figura 8).<sup>6</sup>

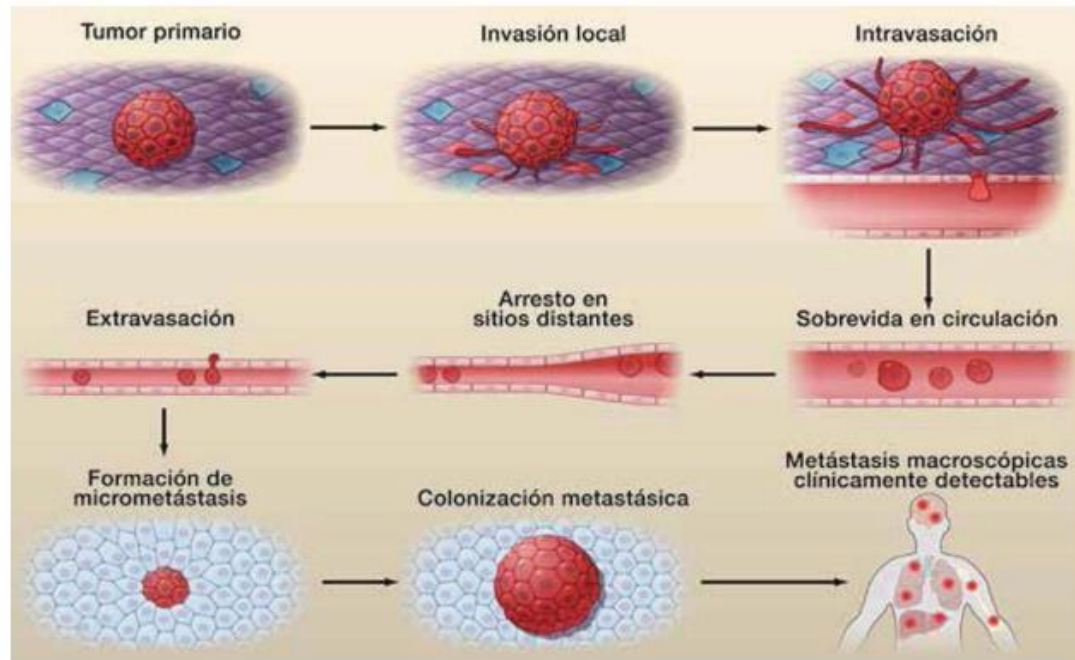


Figura 8. Cascada invasión-metástasis, en la figura se identifican las etapas a través de las cuales se va presentando la diseminación de la célula neoplásica, del sitio de origen por vía hemática o linfática según la estirpe tumoral a diferentes órganos.<sup>6</sup>

A lo largo de toda la **carcinogénesis**, las células tumorales van a adquirir una variedad de características especiales, de las cuales una de las más importantes, son las alteraciones en las vías de señalización intracelular, lo que les da la capacidad de ignorar señales de un microambiente que normalmente mantienen la proliferación celular bajo estricto control, por lo tanto, estos cambios van a incrementar la capacidad de que las células tumorales sobrevivan, crezcan y se dividan en el tejido original y luego puedan metastatizar. Las células tumorales, continúan su crecimiento pese a la ausencia de señales que estimulan el crecimiento que normalmente se requieren.<sup>11</sup>

### c. MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA CÉLULA TUMORAL.

Existen puntos de control que evitan la progresión del ciclo celular en presencia del ADN dañado, dando tiempo para que la reparación se produzca



al mismo tiempo y se puedan prevenir las alteraciones genéticas capaces de propagarse en las generaciones posteriores, estos puntos de control son importantes ya que proporcionan una barrera para el desarrollo del cáncer.<sup>11</sup>

En las células normales, existen varios mecanismos que controlan la acumulación de mutaciones, dentro de las cuales se encuentran la detención del ciclo celular, la reparación del ADN, y la destrucción de una célula muy dañada mediante la apoptosis. En estos, participan las proteínas de los genes reparadores de ADN y los **genes supresores de tumores** y en particular cumple un rol fundamental la proteína **p53**, denominada por su función “el guardián del genoma”, este sirve para identificar e impedir la multiplicación de las células cuyo ADN ha sido alterado por factores que tienen la capacidad de producir cambios en su estructura (agentes mutagénicos), y que por este mismo mecanismo inducen el fenómeno de la transformación maligna (Figura 9).<sup>6,11</sup>

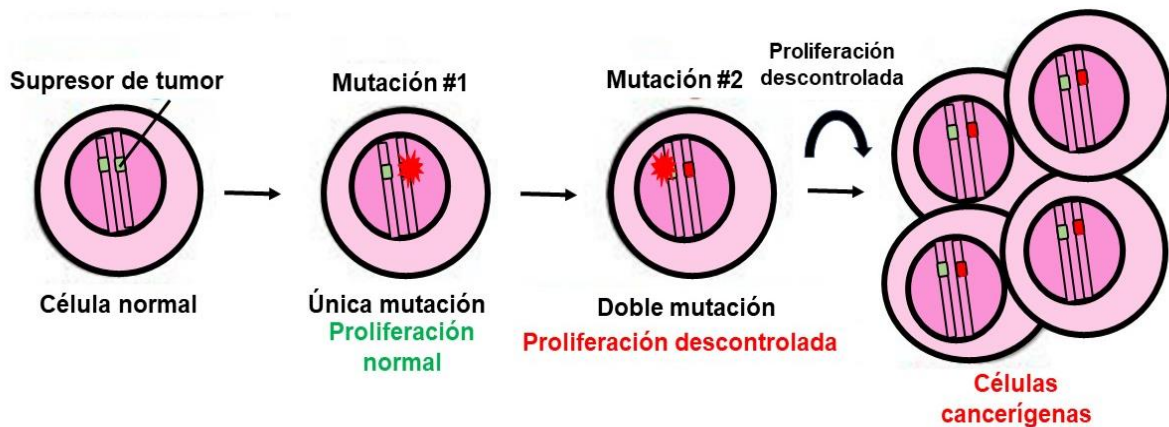


Figura 9. Gen supresor de tumor, que regula las mutaciones.<sup>4</sup>

**p53.** Gen supresor tumoral, se considera un factor de transcripción, se localiza en el brazo corto del cromosoma 17, este regula el metabolismo, las

señales de estrés, la supervivencia celular, el control del ciclo celular y la estabilidad del genoma. Los niveles de este van a incrementar cuando las células están sujetas a la acción de agentes como la luz ultravioleta, radiaciones, o agentes químicos que tienen la capacidad de crear daño en la molécula del ADN. El factor de transcripción p53 es un sensor de este daño, y si el daño no es grave induce la reparación y permite continuar el ciclo celular, por el contrario, si el daño es mayor, p53 induce la **muerte celular o la apoptosis**.

Hay posibilidad de que p53, presente ciertas mutaciones y por lo tanto no se pueden llevar a cabo las funciones normales de este factor de transcripción, lo que da lugar a una mutación de p53 en la línea germinal (células gaméticas), que son responsables del síndrome de Li-Fraumeni, que se caracteriza por cáncer de mama, con patrón de transmisión hereditario autosómico dominante.<sup>11</sup>

#### **4. CÁNCER ORAL (COCE)**

El cáncer oral de células escamosas (COCE), también se conoce como cáncer epidermoide, carcinoma escamocelular, o carcinoma espinocelular. Es una neoplasia maligna, que representa el 90% de todas las neoplasias malignas en la cavidad oral, ya que es el más frecuente y se presenta mayormente en hombres de 60 años en adelante.<sup>12</sup>

Hay muchos factores que aumentan la probabilidad de presentar algún tipo de cáncer, en este caso, los factores más asociados al COCE, son el tabaquismo y el alcoholismo, los cuales de forma sinérgica aumentan el riesgo hasta un 50%, sin embargo, también existen otros factores como sífilis, infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), liquen plano bucal, VIH, irritantes mecánicos, condiciones bucales (fracturas dentales), factores hereditarios, entre otros.<sup>13,14</sup>

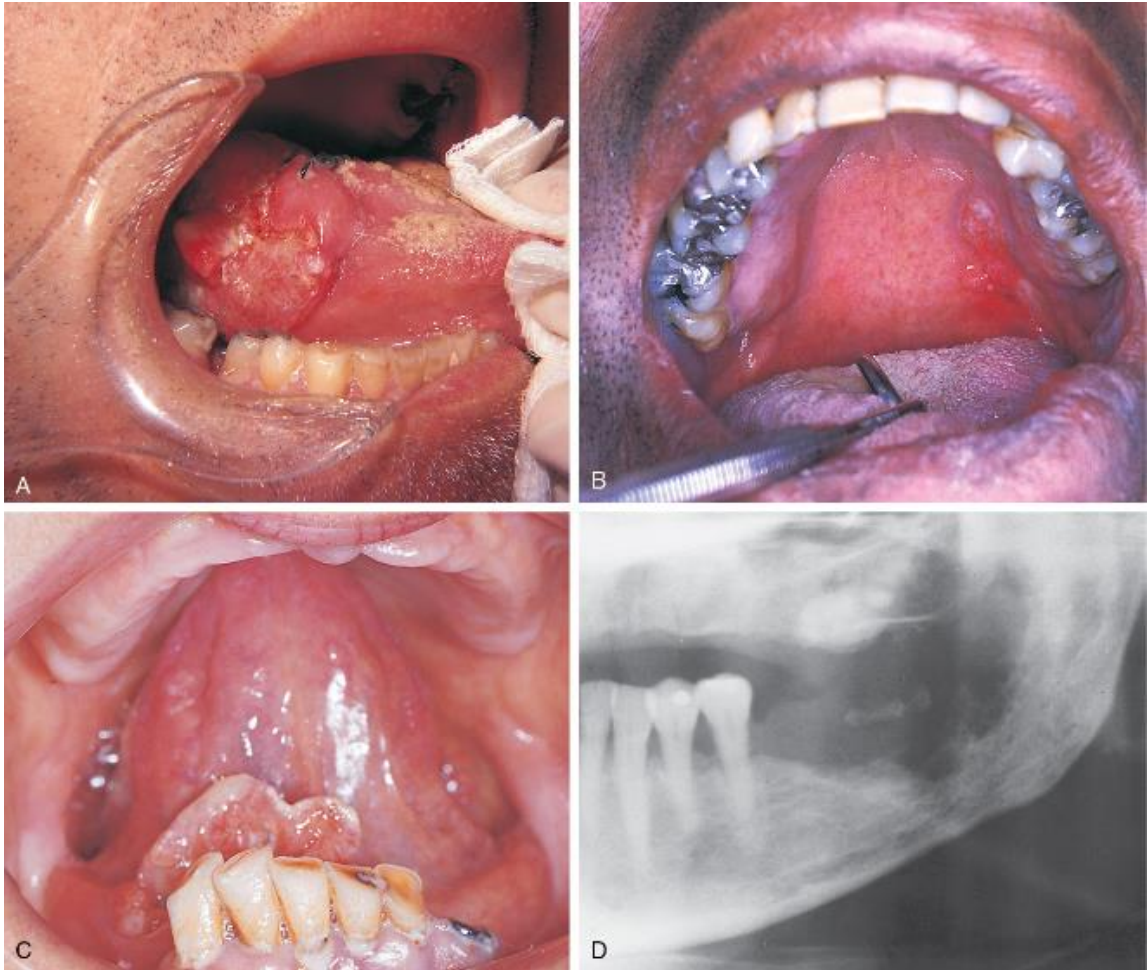
##### **a. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Esta neoplasia, tiene varias presentaciones clínicas. En estadios precoces o tempranos puede aparecer como una lesión roja, eritematosa, conocida como eritroplasia que es asintomática, o una lesión blanca referente a una leucoplasia, de igual forma se pueden presentar las dos, mejor llamada eritroleucoplasia. También se puede manifestar como una erosión, una úlcera pequeña, o una lesión periodontal y en estadios más avanzados se llega a presentar una masa exofítica grande con o sin ulceraciones, también una úlcera profunda con bordes elevados y un infiltrado duro de los tejidos bucales (Figura 10).<sup>12</sup>

##### **b. LOCALIZACIÓN**

En la cavidad bucal, el COCE tiene diferentes localizaciones anatómicas, se puede presentar en el labio inferior, labio superior, lengua, piso de boca,

paladar blando, paladar duro, en las encías y en la mucosa oral; siendo más frecuente en la lengua, principalmente en los bordes laterales y superficie ventral (Figura 10).<sup>12,13</sup>



**Figura 10.** En las fotografías clínicas se pueden ver los diversos sitios de desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (COCE); A. en la región posterolateral de la lengua. B. Lado izquierdo del paladar blando. C. en piso de boca y D. en la imagen de la ortopantomografía se observa la destrucción de la mandíbula en la zona de molares y del ángulo izquierdo por un COCE central.<sup>7</sup>

### c. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Las características histológicas del COCE, depende de su grado de diferenciación, sin embargo, en una misma lesión se pueden encontrar diferentes grados, lo que explicaría las diferentes manifestaciones clínicas.<sup>12</sup>

Se han propuesto varias clasificaciones, la más aceptada, divide al COCE en tres grados de malignidad: bien diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados.

- **Bien diferenciados:** de forma histológica, son muy similares al epitelio del que derivan, además las células tumorales conservan la capacidad de formar queratina de manera individual. En esta parte, las mitosis son moderadas y la mayoría de ella son atípicas, y las masas celulares crecen hacia el tejido conectivo de manera normal (Figura 11).<sup>12</sup>

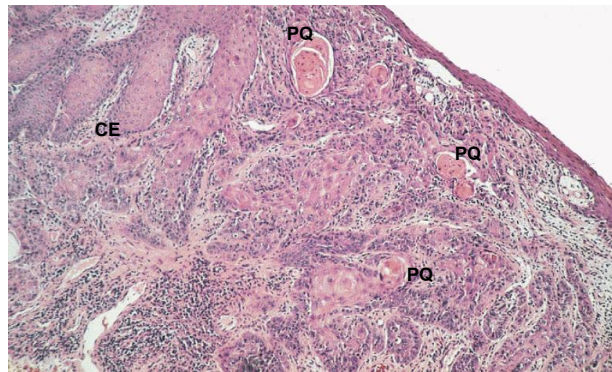


Figura 11. Aspecto histológico de un COCE bien diferenciado, con perlas de queratina (PQ), clavos epiteliales en forma de gota (CE); así como la infiltración hacia tejido conectivo.<sup>7</sup>

- **Moderadamente diferenciados:** el número de mitosis aumenta y la queratinización de las células disminuye, ya no se forman globos o perlas, a su vez las células sufren queratinización individual de forma aislada (Figura 12).<sup>15</sup>

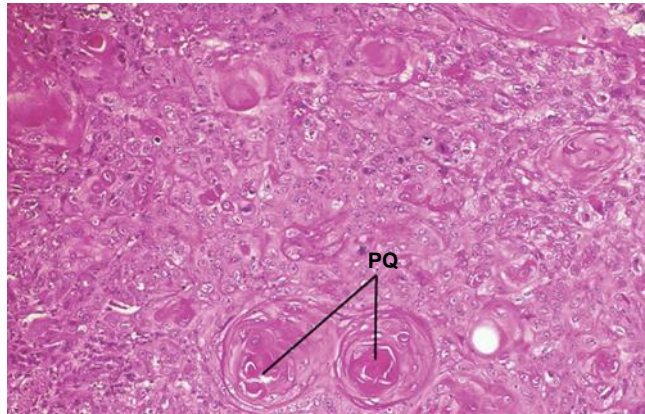


Figura 12. COCE moderadamente diferenciado, que muestra una queratinización anormal y perlas de queratina (PQ).<sup>7</sup>

- **Indiferenciados:** en esta etapa desaparece la queratinización de las células. Los clones celulares pierden su semejanza con las células de las que derivan y se rompe la adhesión intercelular facilitando las metástasis (Figura 13).<sup>15</sup>

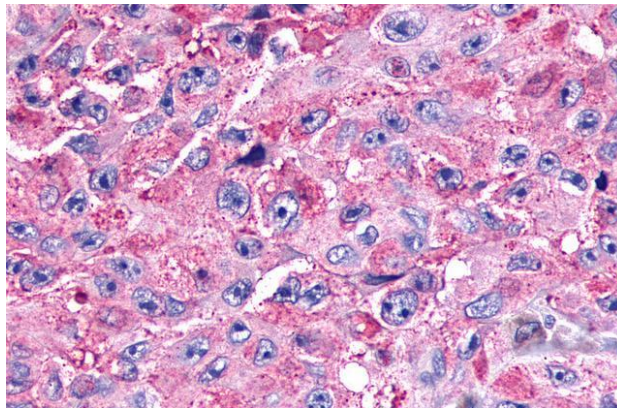


Figura 13. Microfotografía a gran aumento de un COCE indiferenciado, que muestra la pérdida de relación núcleo-citoplasma.<sup>8</sup>

## **5. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

### **a. RADIOTERAPIA**

La radioterapia es una de las opciones de tratamiento contra el cáncer, se trata de usar radiación ionizante para provocar la muerte de las células tumorales de forma específica. La unidad de medición de esta radiación es el Gray (Gy), que es la cantidad de energía depositada por unidad de masa. Este tratamiento tiene múltiples beneficios, pero uno de los más importantes es que preserva la funcionalidad de los órganos.

La radioterapia ha tenido una importante evolución, desde el descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhem Conrad Roentgen, posteriormente en 1934 se otorgó un Nobel por el descubrimiento de la radiactividad artificial, después gracias a los trabajos de Jones y Cunningham, el cobalto 60 fue una fuente alternativa de rayos gamma de alta energía para telerradioterapia. Posteriormente en 1953 empieza a funcionar el primer acelerador lineal de megavoltaje para su uso médico, y en la década de los 70's se empiezan a utilizar los simuladores 2D que permitían la toma de proyecciones radiográficas de la estructura ósea y así poder localizar los tumores de mejor manera y con más precisión. Así mismo, llega la incorporación de los Sistemas de Planificación de Tratamiento que eran algoritmos y estos permitían una dosis más exacta. En 1971 aparece la Tomografía Computarizada, usando colimadores de multilamina y la radioterapia pasa a ser 3D, lo que permite que las dosis estén más conformadas. Finalmente, en el año 2000, aparece y se incorpora la modulación del haz de radiación, lo que conlleva a la radioterapia con intensidad modulada, la cual es la técnica de elección hoy en día para tratar neoplasias en cabeza y cuello, porque permite tener dosis exactas de acuerdo con el tumor que se presente y brinda una mayor protección a los tejidos sanos adyacentes.<sup>16</sup>

El mecanismo principal de la radioterapia son un conjunto de átomos ionizados que tienen la capacidad de causar un daño mortal celular, ya que generan lesiones en sus cadenas de ADN, esto produce la muerte de la célula por una acumulación de radiación.

**Tipos de Radioterapia.** Hay diferentes formas para la administración, como son las siguientes:

- **Externa:** son radiaciones de bajo voltaje como los rayos x, supervoltaje, megavoltaje y el haz de electrones que va directamente al tumor y tejidos normales de la periferia.
- **Interna:** también conocida como **braquiterapia**, esta es un implante de radiación ionizante que se coloca dentro o cerca del tumor, también en zonas postquirúrgicas con el fin de eliminar las células tumorales residuales, se aplican rayos gamma.<sup>17</sup>
- **Sistémica:** se utilizan radiofármacos líquidos por vía oral o inyectables, los cuales se desplazan a lo largo del organismo, se acumulan y actúan de forma específica contra las células tumorales.

**Efectos secundarios.** Como todo tratamiento, la radioterapia presenta diversas manifestaciones durante, posteriores a la administración o al término del tratamiento y se pueden clasificar en:

- **Agudos:** aparecen durante la terapia y son efectos reversibles.
- **Diferidos precoces:** que se manifiestan a las pocas semanas o hasta 3 meses después de la aplicación de la radiación y
- **Diferidos tardíos:** que aparecen a los 3 y hasta 12 años posteriores de la radioterapia, y los efectos son irreversibles.<sup>17</sup>



## b. QUIMIOTERAPIA

Es la administración de ciertos fármacos, que son capaces de destruir e impedir el crecimiento y la reproducción de las células tumorales en fases específicas del ciclo celular, para así disminuir su resistencia y sobrevida, pero a su vez destruyen células que tienen un desarrollo normal.<sup>17,18</sup>

Paul Ehrlich, médico y bacteriólogo alemán, su concepto fue el principio de la medicina moderna: de los antibióticos y de la quimioterapia. Estableció el principio de **“Toxicidad selectiva”**, significa que una **sustancia química será nociva para un tipo de materia viva pero no para otras formas de vida**, si bien las dos pueden coexistir cercanamente. Desafortunadamente no todos los agentes químicos empleados en las diversas terapias cumplen con este principio provocando diversos efectos secundarios en la persona.<sup>19</sup>

**Clasificación de la quimioterapia.** De acuerdo con sus finalidades, puede ser:

- **Curativa**, ya que su objetivo es el control total del tumor.
- **Coadyuvante**, esta es posterior a la cirugía y consiste en esterilizar las células residuales y así reducir la metástasis a distancia.
- **Quimioterapia previa**, esta funciona para reducir el tamaño del tumor para su posterior eliminación quirúrgica.<sup>17</sup>

**Medicamentos quimioterapéuticos**, son diversas sustancias químicas utilizadas para terapia antineoplásica, como son los siguientes:

- a) Agentes alquilantes:** no son específicos de las fases del ciclo celular. Dañan directamente el ADN de la célula tumoral y así evita su reproducción. Algunos ejemplos de estos son la altretamina, bendamustina, bursufán, ciclofosfamida, oxaliplatino, entre otros.
- b) Antimetabolitos:** actúan sobre la fase S del ciclo celular, por lo tanto, estos van a interferir en la duplicación del ADN y ARN, ya que

sustituyen elementos fundamentales de los ácidos nucleicos. Algunos de ellos son, la azacitidina, 5-fluoracilo, 6-mercaptopurina, capecitabina, citarabina, floxiridina, gemcitabina, pemetrexed, etc.<sup>18</sup>

**c) Antraciclinas:** estos medicamentos actúan en todas las fases del ciclo celular, e interfieren con las enzimas involucradas en la replicación del ADN. Algunos de ellos son daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina y valrubicina.

**d) Inhibidores de la topoisomerasa:** estos impiden que las hebras del ADN se separen y se puedan copiar. Estos son el irinotecán, topotecán, etopósido, mitoxantrona y tenipósido.<sup>18</sup>

**e) Inhibidores de la mitosis:** estos tienen su acción principal en la fase M del ciclo celular, pero pueden dañar células normales en todas las fases, con consecuencias indeseables. Este tipo de medicamentos van a detener la mitosis y evitan que las enzimas sinteticen las proteínas necesarias para una buena reproducción celular. Estos son el capazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, vinblastina, vincristina o vinorelbina.<sup>18</sup>

**Efectos secundarios,** se pueden dividir en dos tipos: **tempranos y tardíos.**

1. **Efectos tempranos,** entre estos se pueden encontrar la mucositis oral, alteración a las glándulas salivales y mayor riesgo de infecciones orales.
2. **Efectos tardíos,** se encuentran ciertos cambios en la vascularidad de tejidos duros y blandos, caries, o incremento en la producción de colágeno, dando lugar a fibrosis u osteonecrosis.<sup>17</sup>

Para poder comprender acerca de cómo actúa la quimioterapia en el organismo con los diferentes fármacos, hay que entender el principio de **“toxicidad selectiva”**, como se mencionó en un inicio. Este término se refiere a que una sustancia química produce lesión a una clase de materia

viva sin dañar a otra forma de vida, aun cuando las dos pueden existir en contacto íntimo. La materia viva que queda lesionada se denomina forma no económica (o indeseable) y la materia viva protegida se denomina forma económica (deseable).

La selectividad originada por diferencias de la distribución depende de disimilitudes de la absorción o excreción del tóxico, de igual manera una razón clara e importante por la cual las sustancias químicas son tóxicas para un tipo de tejido, pero no para otro, es por la diferencia de acumulación del compuesto tóxico final en los diferentes tejidos. Esto a su vez puede deberse a diferencias de la habilidad de los tejidos para biotransformar la sustancia química hacia el producto final.<sup>19</sup>

### **c. INMUNOTERAPIA**

La inmunoterapia en el cáncer se refiere a los tratamientos o fármacos que buscan tener un efecto antitumoral y que mejoren la respuesta inmunológica del paciente frente a algún tipo de tumor, reconociendo y destruyendo de manera eficiente a las células cancerosas, a diferencia de la radioterapia y quimioterapia, que tratan de afectar directamente al tumor.<sup>21</sup>

La estimulación del sistema inmunológico para el tratamiento contra el cáncer tiene sus orígenes hacia finales del siglo XIX, gracias a los experimentos del cirujano y oncólogo William Coley 1981 (Nueva York), quien utilizaba toxinas derivadas de bacterias *Streptococcus sp* para el tratamiento de un tipo de sarcoma inoperable.<sup>22</sup>

La inmunoterapia va a estimular al sistema inmunológico para que tenga una reacción ante los tumores, utilizando diferentes métodos, como el uso de moléculas no específicas, vacunas, virus, terapia celular adaptativa y anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control.<sup>21</sup>

## Tipos de inmunoterapia

- **Moléculas no específicas**, son las citocinas, proteínas solubles que median la comunicación entre células, como es la interleucina-2, se puede utilizar sola o con un complejo de anticuerpos inhibidores específicos, y así amplificar las respuestas de los linfocitos T CD8, o inducir la expansión de poblaciones celulares, favoreciendo la estimulación o supresión inmunitaria. Por otro lado, el interferón (IFN), causa apoptosis de las células tumorales de una manera dependiente de caspasas.<sup>21</sup>
- **Vacunas**, tienen como objetivo inducir la respuesta inmune antitumoral, lo cual genera respuestas potentes en las células T específicas para cada tumor, y así se evita que las células normales sean afectadas. Actualmente existen dos tipos de vacunas para el cáncer, una que es dirigida a prevenir la aparición y atacar el factor detonante; la segunda va dirigida a tratar directamente el tumor, incrementando la respuesta del sistema inmunitario contra las células cancerosas.
- **Virus**, se basa en la capacidad oncolítica de estos por replicación selectiva en el tejido tumoral, lo que lleva a una potente respuesta inflamatoria en el microentorno tumoral. Los virus desarrollan mecanismos para evadir e interactuar con el sistema inmunológico, una inyección local de estos virus oncolíticos en un sitio tumoral puede inducir un efecto abscopal, es decir, los tumores distantes no infectados también sufren un rechazo mediado por el sistema inmunitario. Este efecto ocurre a través de actividad gradual, lo que resulta en liberación de antígenos y factores que promueven respuestas inmunitarias antitumorales innatas y/o adquirida.<sup>21</sup>

- **Terapia celular adaptativa**, los linfocitos T son los involucrados en este tipo de terapia. Esta consiste en la recolección y uso de células inmunitarias de los pacientes para tratar el cáncer. Las células cancerosas inducen tolerancia de linfocitos T específicos mediante la expresión de ligandos que interaccionan con receptores inhibidores y amortiguan su función. Una de las formas para combatir esto, es con terapias de anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control, que son las vías inhibitorias activadas por células cancerígenas y para su desarrollo es importante la activación de los linfocitos T, estos requieren dos señales importantes: el reconocimiento de antígenos específicos por los linfocitos T, y la existencia de señales inhibitorias de IL-2 e IFN.<sup>21</sup>

## 6. MUCOSA ORAL

La cavidad oral, esta tapizada por una membrana mucosa que es de superficie húmeda, a lo que conocemos como mucosa oral, está integrada por dos capas de tejidos, el epitelio y el corion que es tejido conectivo y ambos están conectados por la membrana basal. El epitelio de la mucosa oral es un **epitelio estratificado plano**, este puede ser **queratinizado** o **no queratinizado**, esto va a depender de su localización.

El **epitelio estratificado plano queratinizado** está constituido por dos tipos de poblaciones celulares, las que son propias del epitelio que son los queratinocitos y estos representan el 90%, de origen ajeno al epitelio las células que lo forman son células permanentes o residentes como las células de Merkel, los melanocitos y las células de Langerhans y estas representan el 9%, también hay células de forma transitoria, que representan el 1%, estas células son los granulocitos, linfocitos y monocitos que infiltran de manera ocasional al epitelio.

Los queratinocitos reciben este nombre, porque su función es queratinizarse. Estos integran el epitelio oral y se disponen formando cuatro capas, también llamados estratos: **basal**, **espinoso**, **granuloso** y **córneo** (Figura 14).<sup>23</sup>

- **Estrato basal:** está constituido por una única capa de células forma cilíndrica, los queratinocitos de este estrato sintetizan colágeno tipo IV y tipo VII, ya que son importantes para la formación de la lámina basal, también es importante mencionar que estos queratinocitos basales expresan integrinas, y estas desempeñan un papel fundamental en la migración celular, y por lo tanto en la organización espacial de los epitelios, tanto en el desarrollo como reparación de las heridas. En este estrato basal, se encuentran de manera inmersa los melanocitos, células de Merkel y las células de Langerhans ya antes mencionadas.

- **Estrato espinoso:** está formado por varias hileras de queratinocitos, éstos van a ser de forma poligonal. Los citoplasmas de estas pueden presentar una gran cantidad de inclusiones de glucógeno, y es una característica clásica de las células en vías de queratinización.
- **Estrato granuloso:** se constituye de dos o tres capas de células aplanadas, los tonofilamentos son muy abundantes y están en íntima relación con los gránulos de queratohialina, los cuales van a formar la sustancia interfibrilar que unen los haces de tonofilamentos en el proceso de queratinización. En este mismo, existen unos organoides característicos de los epitelios queratinizados, los cuerpos de Odland o también llamados queratinosomas, estos contienen ácidos grasos, colesterol y fosfatasa acida, en el espacio intercelular, el componente lipídico contribuye a formar una barrera impermeable al agua y a sustancias solubles en ella. En esta capa de células comienza la degeneración del núcleo y de todos los organoides.
- **Estrato córneo:** está constituido por células planas, se denominan corneocitos y no presentan gránulos de queratohialina. La célula queratinizada se torna a un tipo de “escama” muy compacta y deshidratada, cubre un área de mayor superficie que la célula basal de la cual se formó. El proceso final de diferenciación queratinocítica que conduce a la descamación, se considera un proceso vinculado a la apoptosis o muerte celular programada de la línea queratinocítica. La queratina es el componente principal del estrato corneo y es importante diferenciar entre dos procesos la queratinización y la cornificación. El primero consiste en la formación de las tonofibrillas con la participación de los gránulos de queratohialina y la cornificación es la transformación de la célula granulosa en célula cornificada, respectivamente.<sup>23</sup>

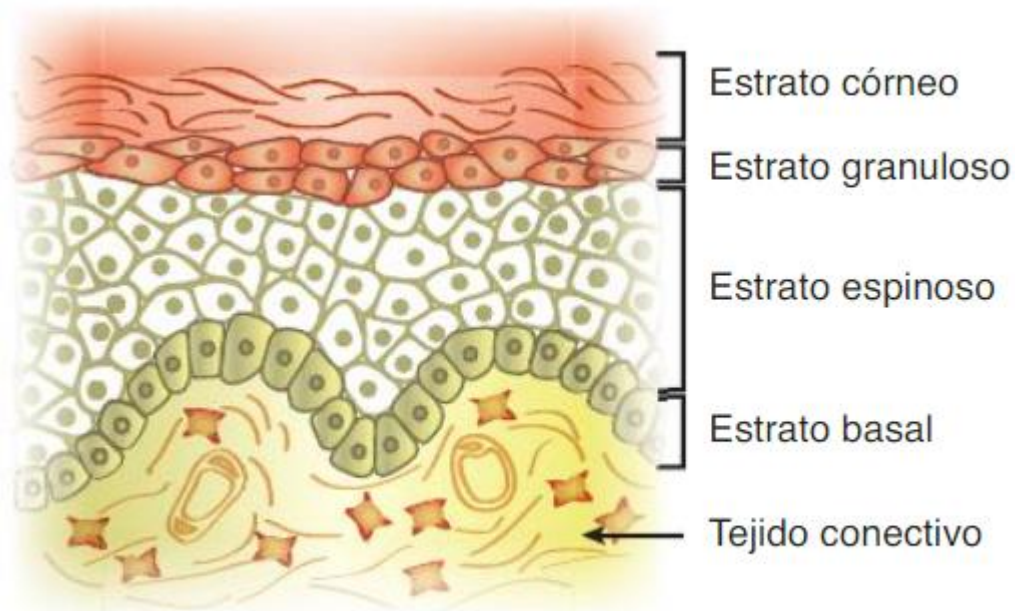


Figura 14. Esquema que corresponde al tipo de epitelio plano queratinizado, con las diferentes capas que lo constituyen.<sup>9</sup>

Es importante señalar que la población epitelial queratinocítica que reviste la mucosa oral, se renueva de forma permanente. Existe un equilibrio entre las células que se descaman en la superficie y las que se forman en la capa basal. Este ciclo de renovación dura de nueve a dieciséis días, aproximadamente.

Por otro lado, se encuentra el **epitelio plano no queratinizado**, se diferencia con el anterior, ya que no se produce el estrato córneo y carece del estrato granuloso. En este epitelio las capas o estratos son: **basal, intermedio y superficial** (Figura 15).<sup>23</sup>

- **Estrato basal:** células cúbicas, con núcleo central, acomodado en empalizada.
- **Estrato intermedio:** células de forma poliédrica y en su citoplasma eosinófilo presenta una gran cantidad de glucógeno.



- **Estrato superficial:** está constituida por células aplanadas y de aspecto normal, estas de igual forma se van a descamar.

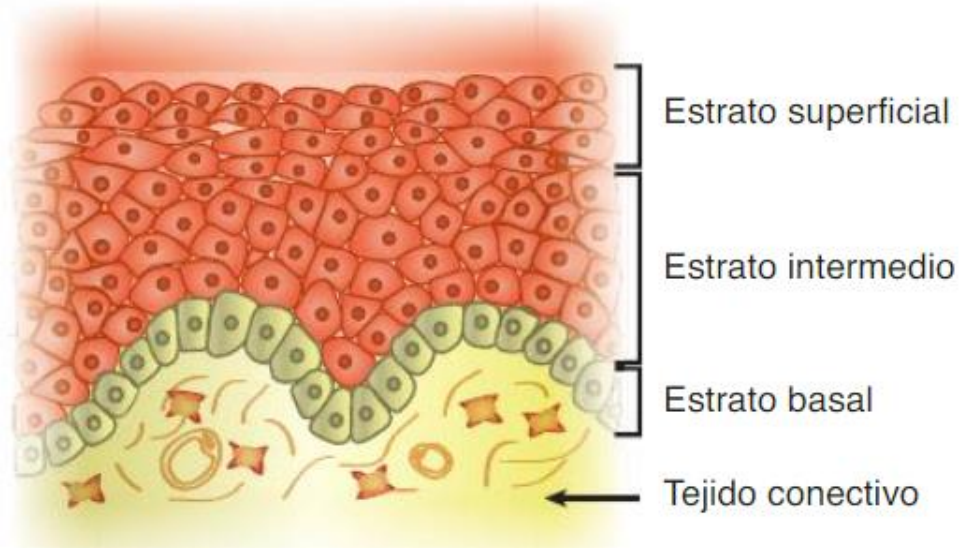


Figura 15. Esquema que corresponde al tipo de epitelio plano no queratinizado, con las diferentes capas que lo constituyen.<sup>9</sup>

Por otro lado, se encuentra la **membrana basal** (Figura 16), que es la unión entre el epitelio y el tejido conectivo. Esta cumple importantes funciones, como adhesión mecánica, y también funciona como guía para las células epiteliales, durante la reparación o regeneración tisular. Está formada por dos partes: la **lámina basal** y la **lámina reticular**.

La **lámina basal** a su vez se divide en lámina **lúcida** y **lámina densa**.

La **lámina densa**, tiene una red que es muy abundante, a diferencia de la que existe en la **lámina lúcida**, en esta última se detectan laminina y entactina y en la **lámina densa** se detecta colágeno tipo IV, heparansulfato y fibronectina; la laminina se asocia a las integrinas que se ubican en la superficie de la célula epitelial y por otro lado el colágeno tipo IV y el

heparansulfato ayudan a fijar a la célula epitelial a la lámina basal.

La **lámina reticular**, está constituida por fibras que se encuentran inmersas en una matriz de glucosaminoglicanos, el espesor de esta lámina varía según el grado de fricción del epitelio y es más gruesa en los epitelios queratinizados. Las fibras que se encuentran en esta lamina son: fibras de anclaje, de colágeno tipo VII y fibras reticulares, de colágeno tipo III o reticulina.

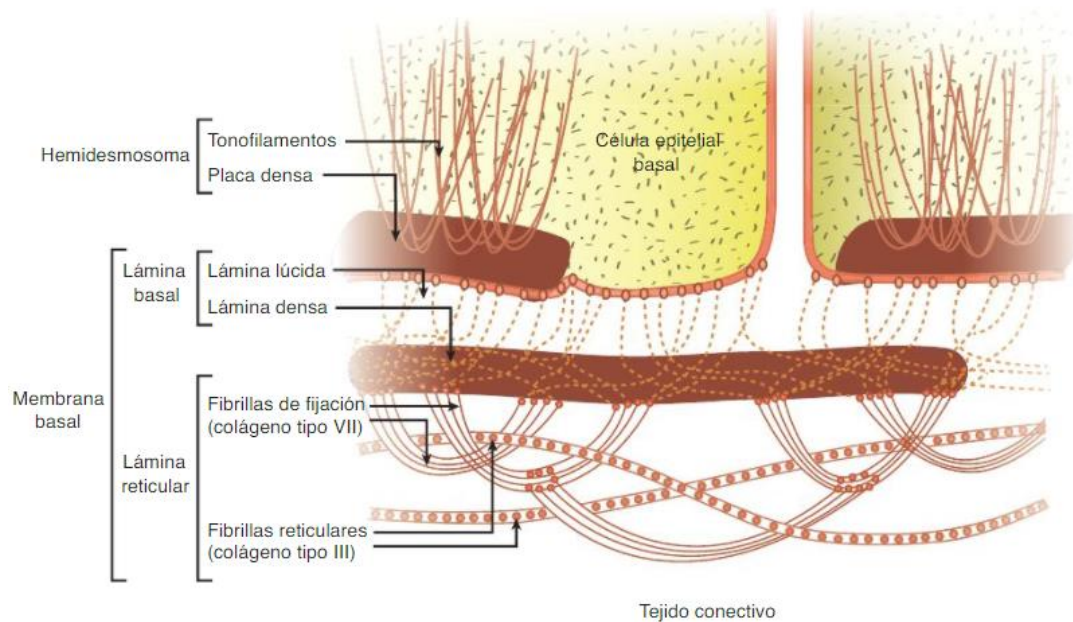


Figura 16. Esquema de la ultraestructura de la membrana basal y sus componentes.<sup>9</sup>

Por último, se encuentra el **corion**, que es una lámina de tejido conectivo, que confiere sostén y nutrición al epitelio. Este tejido puede ser laxo, denso o semidenso, según su localización y de igual manera su distribución está relacionada con las necesidades específicas de las diversas regiones de la cavidad oral. Presenta células, fibras y sustancias fundamentales, como los fibroblastos, macrófagos, leucocitos, células cebadas y células plasmáticas, también hay fibras colágenas, que resisten las fuerzas de tracción y tensión y evitan la deformación de la mucosa, las fibras elásticas, que son las

encargadas de devolver el tejido a la normalidad después de que la tensión haya actuado sobre él y las fibras reticulares que van a reforzar la pared de los vasos sanguíneos. Se menciona que existe colágeno maduro e inmaduro, este último se encuentra en la región gingival y representa un elemento importante en la cicatrización y reparación.<sup>23</sup>

De igual forma en el corion, se encuentra una inervación con terminaciones nerviosas sensoriales que recogen información sobre la **percepción del dolor** (nocirreceptores), de la **temperatura** (termorreceptores), el **tacto** y la **presión** (mecanorreceptores). Las terminaciones mecanorreceptoras son el corpúsculo de Meissner y el complejo de Merkel y las terminaciones nocirreceptoras y termorreceptoras, son las terminaciones libres que se ubican bajo la lámina basal y entre las células del epitelio (Figura 17).

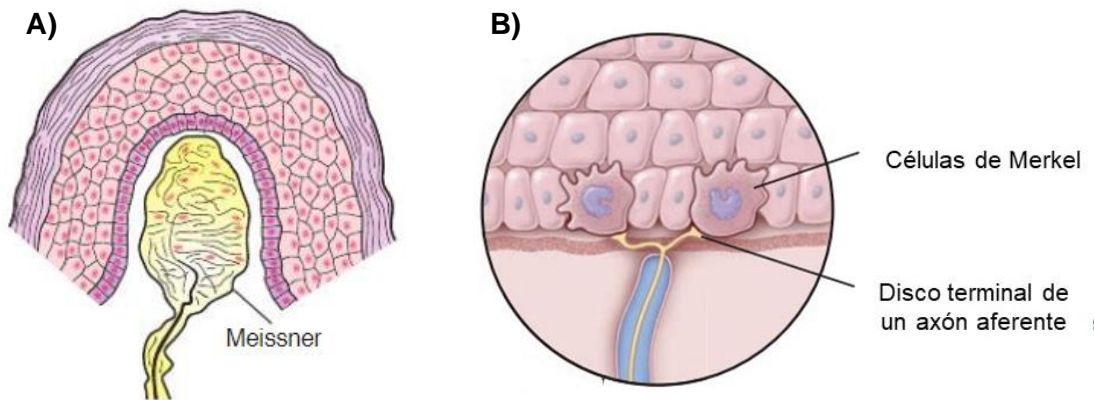


Figura 17. Esquema de las terminaciones mecanorreceptoras del corion; A) Corpúsculo de Meissner y B) Las células de Merkel, así como el disco terminal de un axón aferente.<sup>10</sup>

El corion o lamina propia, puede tener **submucosa**, esta es formada por tejido conectivo laxo, y es destinado a unir la mucosa con los demás tejidos. Esta puede existir como una capa separada y definida o no existir cuando el corion esta unido directamente al hueso. En esta, puede haber glándulas salivales, vasos, nervios y tejido adiposo.<sup>23</sup>

Ya que se describió en general el epitelio de la mucosa oral, es importante señalar que dependiendo de la adaptación funcional a la influencia mecánica que actúa sobre las diferentes regiones de la cavidad oral, se va a dividir en **mucosa de revestimiento, mucosa masticatoria y mucosa especializada.**

La **mucosa de revestimiento** cumple con funciones de protección y permite la interacción directa con los estímulos del exterior y la microbiota bacteriana. El epitelio es de tipo no queratinizado, el corión es laxo y presenta submucosa, este tipo de mucosa se encuentra en la cara interna del labio, en el paladar blando, en la cara ventral de la lengua, mejillas y en el piso de boca. (Gómez de Ferraris, 2019).

Por otro lado, la **mucosa masticatoria**, está sometida directamente a las fuerzas de fricción y presión que se originan en el impacto masticatorio, esta suele estar fija en el hueso y no experimenta elasticidad, el epitelio es queratinizado y el corion semidenso, este tipo de mucosa corresponde a la encía y al paladar duro, por lo que carece de submucosa en la encía, pero si suele estar presente en la parte lateral del paladar duro.

Por último, se encuentra la **mucosa especializada**, recibe su nombre, porque tiene botones gustativos intraepiteliales que como función principal es la recepción de estímulos gustativos, por lo que este tipo de mucosa se observa solo en la cara dorsal de la lengua.<sup>23</sup>

## 7. GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales, son glándulas exocrinas que vierten su contenido en la cavidad oral, elaboran saliva la cual humedece y protege la mucosa oral.

Estas glándulas se clasifican de acuerdo con su tamaño e importancia funcional y se pueden clasificar en:

- **Glándulas salivales menores**, que se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa oral y se designan según su ubicación como **labiales, bucales, palatinas y linguales** (Figura 18).

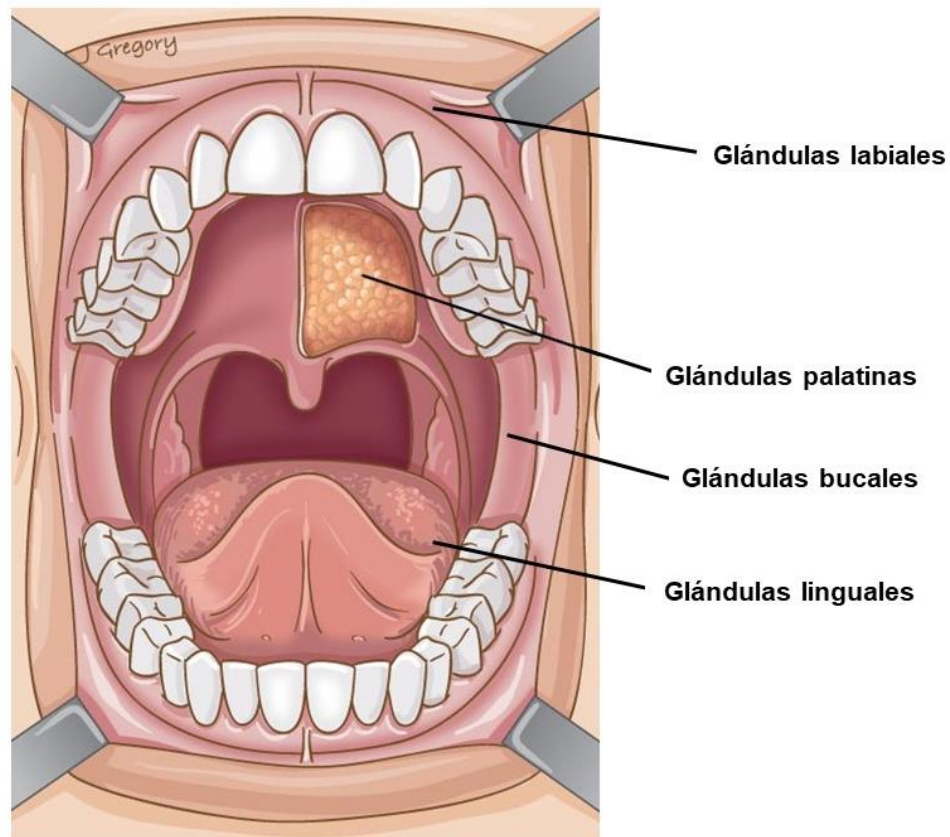


Figura 18. Esquema de la localización de las glándulas salivales menores.<sup>11</sup>

- **Glándulas salivales mayores**, se encuentran fuera de la cavidad oral, pero desembocan en ella, estas son las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales (Figura 19).

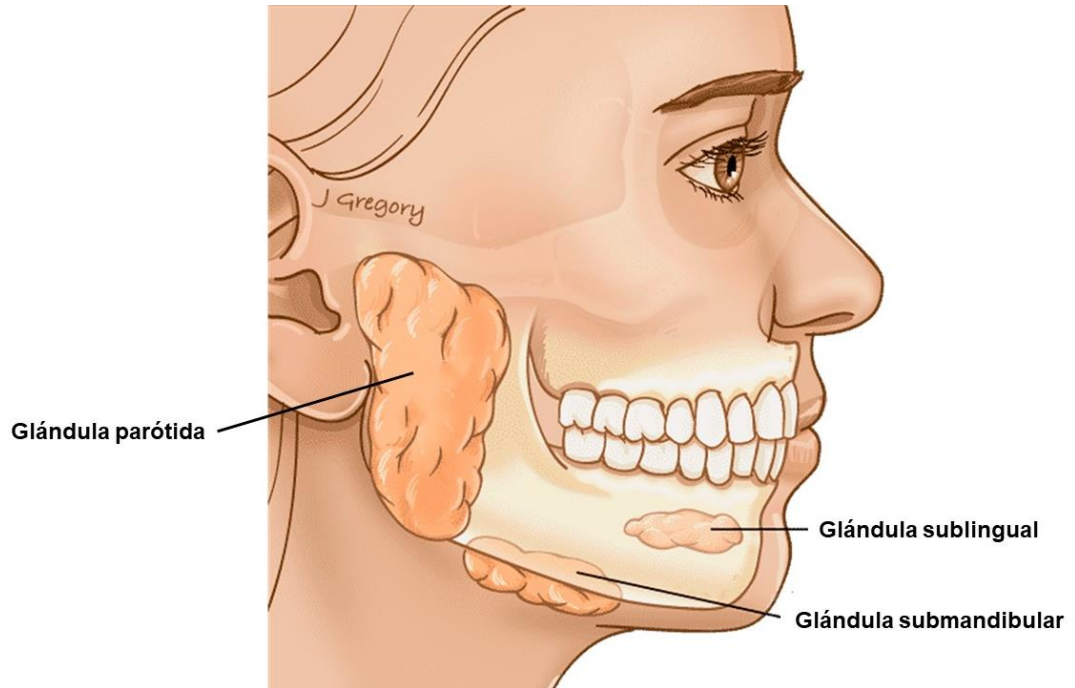


Figura 19. Esquema de las glándulas salivales mayores y su localización.<sup>11</sup>

Las glándulas salivales tienen unidades secretoras llamadas **adenómeros** y vierten su contenido en la cavidad bucal a través de un sistema de **conductos excretores**, ambos constituyen la porción funcional de las glándulas, también llamado **parénquima** (Figura 20) y este derivada del epitelio oral y está acompañado del **estroma** que es tejido conectivo, es importante señalar que en las glándulas mayores el tejido conectivo es una cápsula periférica de la cual parten tabiques que dividen al parénquima en lóbulos y lobulillos.<sup>23</sup>

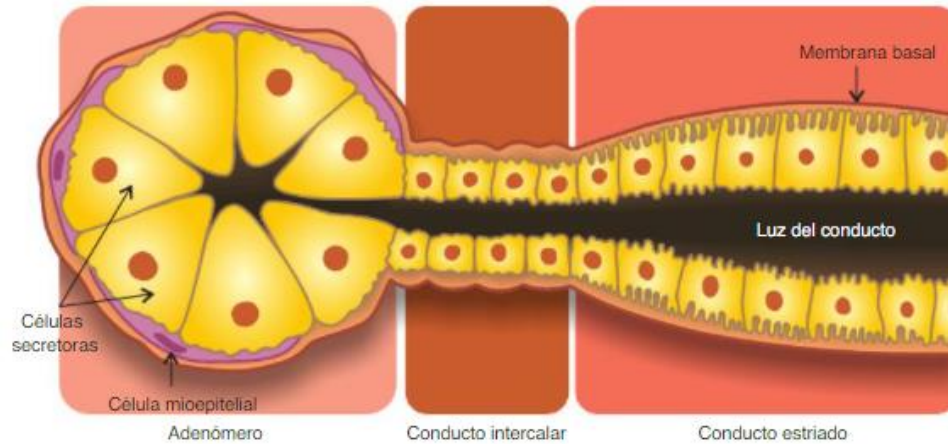


Figura 20. Parénquima de una glándula salival.<sup>9</sup>

Iniciando con los **adenómeros**, son una agrupación de células secretoras de forma cilíndrica o piramidal, a partir de cada adenómero se origina un conducto, que está formado por células epiteliales de revestimiento. Hay tres tipos de adenómeros, de acuerdo con su organización y secreción: **acinos serosos, mucosos y mixtos**.<sup>23</sup>

- **Acinos serosos**, son pequeños y esféricos, que están constituidos por células piramidales, se denominan serosas porque su secreción es acuosa rica en proteínas, similar al suero. La proteína más abundante aportada a la saliva por los acinos serosos, principalmente desde la parótida y la porción serosa de la submandibular, es la amilasa salival, que degrada el almidón y el glucógeno (Figura 21).
- **Acinos mucosos**, que están constituidos por células de tipo globoso, su morfología es más voluminosa que la de los anteriores. Sus células están cargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno, una mezcla de mucosustancias, que son denominadas en general mucinas. Estas actúan como lubricantes, por lo tanto, colaboran con la masticación, la deglución y fonación, además de que protegen al

epitelio oral de traumatismos mecánicos y químicos (Figura 21).

- **Acinos mixtos**, se encuentran formados por un acino mucoso, que es provisto de uno o más casquetes de células serosas en forma de semiluna (Figura 21).

Todos los adenómeros, se encuentran rodeados por una **membrana basal**, donde se encuentran **células mioepiteliales** (Figura 20) y su principal función es contraerse para facilitar la expulsión de las células acinares.<sup>23</sup>

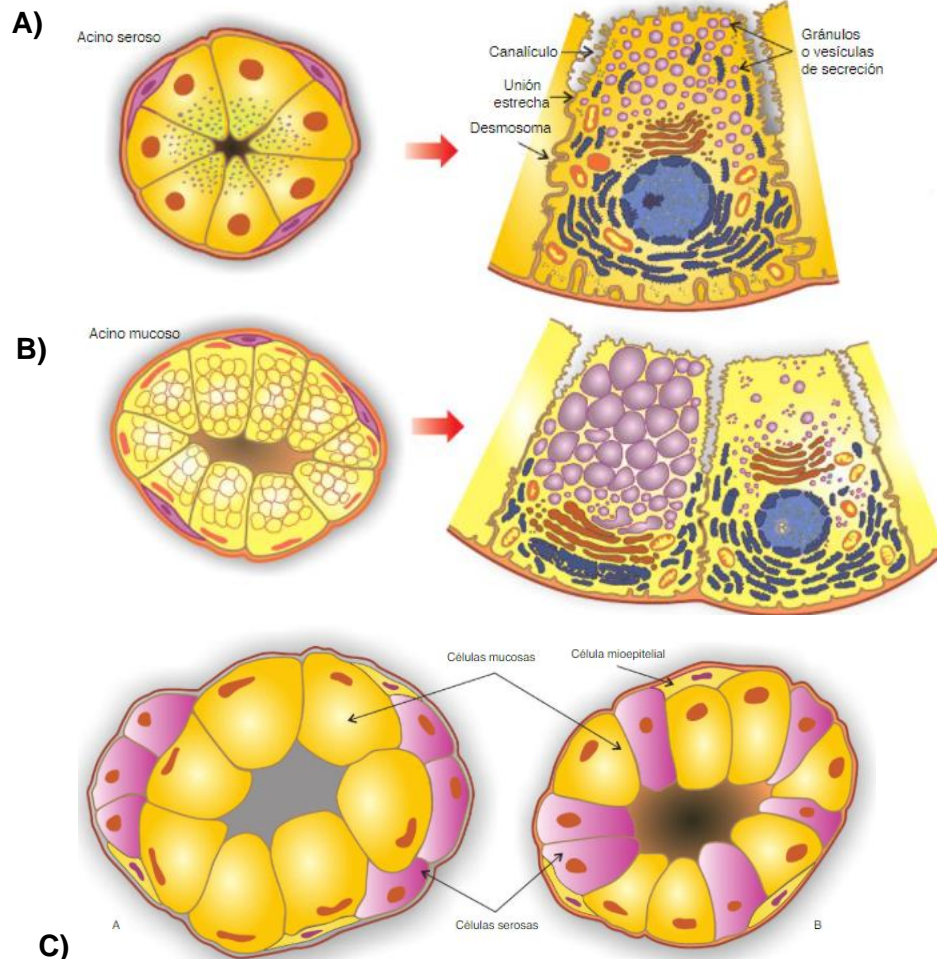


Figura 21. A) Acinos serosos, B) Mucosos y C) Mixtos con semilunas serosas.<sup>9</sup>



Es importante mencionar, que de acuerdo con el predominio de uno u otro tipo de acinos en la composición de las glándulas salivales, estas se pueden denominar serosas puras, mucosas o mixtas.

Otra parte importante de las glándulas salivales, son los **conductos excretores**. Existen diferentes tipos y son los siguientes:

- **Conductos intercalares:** son los primeros que se originan de cada acino, su pared está formada por una sola capa de células cubicas bajas, están rodeados por células mioepiteliales y envueltas en una membrana basal. Estos conductos son largos en las glándulas de secreción predominante serosa como la parótida y la submandibular. Estos conductos cumplen una función pasiva en el transporte de la saliva primaria formada por las células acinares.
- **Conductos estriados:** se originan por la unión de dos o más conductos intercalares, están revestidos por una hilera de células epiteliales cubicas altas. Estos conductos también se denominan excreto-secretorios, ya que no solo transportan la saliva primaria, sino que también sus células intervienen en los intercambios iónicos, lo que la transforma en saliva secundaria.<sup>23</sup>
- **Conductos excretores:** sus porciones iniciales son de ubicación interlobulillar y corren por los tabiques de tejido conectivo que separan a los lobulillos glandulares, están revestidos de epitelio cilíndrico simple. Se cree que estos conductos participan en los intercambios iónicos y modifican la saliva por reabsorción de electrolitos ( $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ ), y al ser impermeables al agua, estos contribuyen a mantener hipotónica la saliva.

Por último, se encuentra el **parénquima glandular**, este es un tejido conectivo de sostén y recibe el nombre de estroma, y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la inervación de las glándulas salivales. En las glándulas parótidas y submandibulares, la capsula de tejido conectivo es denso y fibroso, en cambio en las sublinguales es muy delgada. En las glándulas menores, no hay una verdadera cápsula. Además de fibroblastos, el tejido conectivo estromático contiene abundantes mastocitos, macrófagos, y numerosos linfocitos que algunas veces migran al epitelio ductal, y en el caso de las glándulas parótidas y submandibulares, se observan adipocitos que aumentan con la edad.<sup>23</sup>

Como ya se mencionó, las glándulas salivales se dividen en mayores y menores, la glándula parótida, submandibular y sublingual corresponden a las mayores. La **glándula parótida**, en su porción secretora se compone de acinos serosos, contiene gránulos de secreción de proteínas y actividad elevada de amilasa, esta actividad causa hidrólisis de una gran cantidad de hidratos de carbono que ingerimos. El tejido conjuntivo de esta contiene muchos plasmocitos los cuales secretan IgA y forma un complejo con un secretor que sintetizan las células acinosas, este se libera en la saliva, y constituye un mecanismo de defensa inmunitaria contra agentes patógenos de la cavidad oral.

Por otro lado, la **glándula submandibular** su porción secretora es mixta, pero las células serosas son el componente principal de esta glándula en un 90% y el otro 10%, son de túbulos mucosos con semilunas serosas. Las células que componen las semilunas de la glándula submandibular secretan lisozima, lo que ayuda a hidrolizar las paredes de ciertas bacterias.

La última glándula mayor es la **sublingual**, es mixta de igual forma que la anterior, pero en esta predominan los acinos mucosos y secreta lisozima.

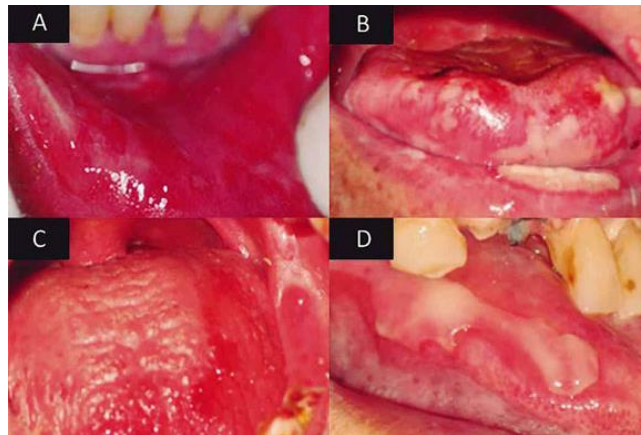
Las **glándulas salivales menores**, son glándulas que no están encapsuladas y se distribuyen por toda la mucosa y submucosa. La saliva se va a producir en unidades secretoras pequeñas y la conducen a la cavidad oral, y en estas glándulas por lo general, se encuentran aglomeraciones de linfocitos que se asocian con la secreción de IgA.<sup>24</sup>

## 8. MANIFESTACIONES ORALES POST-TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

### a. MUCOSITIS

La **mucositis oral** asociada al tratamiento contra el cáncer de cabeza y cuello es una manifestación oral muy común, que se caracteriza principalmente por inflamación, dolor y ulceración en la mucosa oral. Esta se presenta de manera secundaria al tratamiento con radioterapia como de la quimioterapia. La acción de estas no es específica, por lo que en los tratamientos antineoplásicos es frecuente observar daños a tejidos que tienen altas tasas de replicación celular, por eso es por lo que se puede observar un daño importante en la mucosa oral.<sup>25, 26</sup>

En la mucositis oral, las lesiones iniciales sufren una decoloración blanquecina debido a la falta de descamación de queratina, la cual posteriormente se desprende y es reemplazada por mucosa atrófica, edematosa, eritematosa y friable, la que finalmente progresa a múltiples erosiones y úlceras, de gran tamaño, poca profundidad, fondo necrótico y halos eritematoso en su periferia (Figura 22).<sup>27</sup>



**Figura 22.** Pacientes con tratamiento oncológico, que desarrollaron mucositis, en distintas zonas de la cavidad oral, se observa la mucosa eritematosa con ulceración y fibrina; así como la deshidratación de la mucosa.<sup>12</sup>

Los pacientes que son sometidos a quimioterapia, la severidad de la mucositis oral va a estar determinada por el tipo de droga, la dosis, la vía que la frecuencia de administración, apareciendo dentro de 3 a 7 días después de que se inició la quimioterapia y se prolonga entre 2 y 3 semanas.

Por otro lado, los pacientes que están en tratamiento con **radioterapia** directa en la región de cabeza y cuello, la severidad de la mucositis oral dependerá del volumen de radiación, esquema de aplicación y si esta se combina con la quimioterapia. En este caso, la mucositis oral va a aparecer 2 semanas después del inicio del tratamiento y de igual forma dependerá de la dosis que se administre, los primeros síntomas aparecen con dosis de 10-20 Gy y los cambios más significativos ocurren con dosis acumuladas mayores a 30 Gy.<sup>27</sup>

Hablando de quimioterapia, las drogas que afectan la síntesis de ADN tienen la mayor incidencia de mucositis, como por ejemplo los antimetabolitos como el metotrexato, 5-fluoracilo y los análogos de purinas como la citarabina. Otros antineoplásicos asociados con la mucositis oral son el etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, docetaxel y paclitaxel. El metotrexato y el etopósido se secretan en la saliva, con lo que su toxicidad oral aumenta.<sup>25</sup>

La mucositis oral que se presenta por tratamiento contra el cáncer es un proceso patológico complejo producto de una exacerbada respuesta inflamatoria, lesión en las células endoteliales, fibroblastos y matriz extracelular del tejido conectivo, además de los queratinocitos orales.

La patogénesis de la mucositis oral (Figura 23), se ha dividido en cinco etapas o fases que se explican a continuación:

**Fase de iniciación:** esta fase comprende entre el día uno y los dos días posteriores a la administración de la terapia antineoplásica, en este caso los quimioterapéuticos, que tienen la capacidad de producir estrés oxidativo de la célula. Cuando el estrés oxidativo es leve, se activa el factor de transcripción nuclear (FN- $\kappa$ B), el cual se localiza dentro del citoplasma, y este inicia la activación en el núcleo de genes que codifican la producción de moléculas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), e interleucina-1  $\alpha$  y  $\beta$ . Y si este estrés oxidativo es más intenso, se produce un daño al ADN, en los lípidos y proteínas celulares que trae como consecuencia necrosis o mecanismos inducidos por el gen supresor tumoral p53, como la apoptosis. El blanco principal de esta afección inicial, son las células endoteliales, que revisten los vasos sanguíneos del corion y luego se extiende a los fibroblastos, lo que a su vez produce una disminución en la secreción del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y endotelial vascular, lo cual afecta a la proliferación de los queratinocitos de la mucosa oral.

**Fase de transcripción o señalización:** esta se presenta entre el segundo y tercer día iniciado el tratamiento, en esta parte, la transcripción del factor FN- $\kappa$ B estimulará más la apoptosis y la síntesis de citocinas inflamatorias, como es la interleucina-6. Así mismo esta citocina contribuye a la angiogénesis y el aumento de permeabilidad vascular, lo que trae como consecuencia que las drogas son citotóxicas y hay una mayor difusión de estas, además de que se estimula la mayor cantidad de moléculas de adhesión celular y esto contribuye a la migración inicial de macrófagos y neutrófilos hacia el sitio inicial del daño.

También se estimula la síntesis de metaloproteinasas (MMP-3, -9, -12) éstas van a degradar el colágeno, y por lo tanto habrá una alteración en la estructura de la matriz extracelular del tejido conectivo de la mucosa y submucosa oral y al estar desorganizada esta matriz extracelular, la vía de

señalización no es la correcta entre el epitelio y el mesénquima, así que interfiere con la correcta proliferación, migración y diferenciación de los queratinocitos.<sup>28</sup>

**Fase de amplificación:** esta fase comprende del tercer al quinto día, aquí hay una magnificación de la respuesta inicial causado por el tratamiento antineoplásico. En esta parte hay una retroalimentación positiva, porque aumentan los niveles del FNT- $\alpha$  y la IL-1 $\alpha$  y  $\beta$ , y a su vez estos incrementan la transcripción del factor NF- $\kappa$ B, con el aumento de sus efectos apoptóticos, en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, en el aumento de la permeabilidad vascular y en la migración y activación de células inflamatorias como los macrófagos y neutrófilos que van a sintetizar especies de oxígeno reactivas y lisozimas que se vierten hacia la mucosa oral, creando un daño tisular que no se detiene y derivada en una respuesta inflamatoria exacerbada y es en esta parte donde hay aparición de los primeros signos clínicos de la mucositis oral como el eritema, que causa dolor.

**Fase de ulceración:** esta ocurre entre el séptimo y décimo día y hay una acumulación de los efectos de las fases anteriores. Se continúan inhibiendo la proliferación de los queratinocitos y aumenta la actividad apoptótica, lo que causa la pérdida de continuidad del epitelio y la exposición al medio oral del tejido conectivo, a su vez se favorece la colonización secundaria de lesiones por microorganismos que estimulan aún más la respuesta inflamatoria, a lo que conduce un incremento de la migración de neutrófilos y macrófagos al sitio de infección.<sup>28</sup>

**Fase de cicatrización:** esta fase se da entre la segunda y tercera semana, inicia el proceso de cicatrización de las úlceras de forma completa, aquí participa la ciclooxigenasa 2, como un factor angiogénico que ayuda a la reparación del daño causada en la matriz extracelular del tejido conectivo de

la mucosa y submucosa oral, a su vez el proceso reparativo del tejido conectivo se da a través del factor de crecimiento fibroblástico y el factor endotelial vascular, ambos envían señales a los queratinocitos de la capa basal del epitelio adyacente a las úlceras para que proliferen y migren, así reparando la lesión y reestableciendo la estructura normal del epitelio de la mucosa oral.<sup>28</sup>

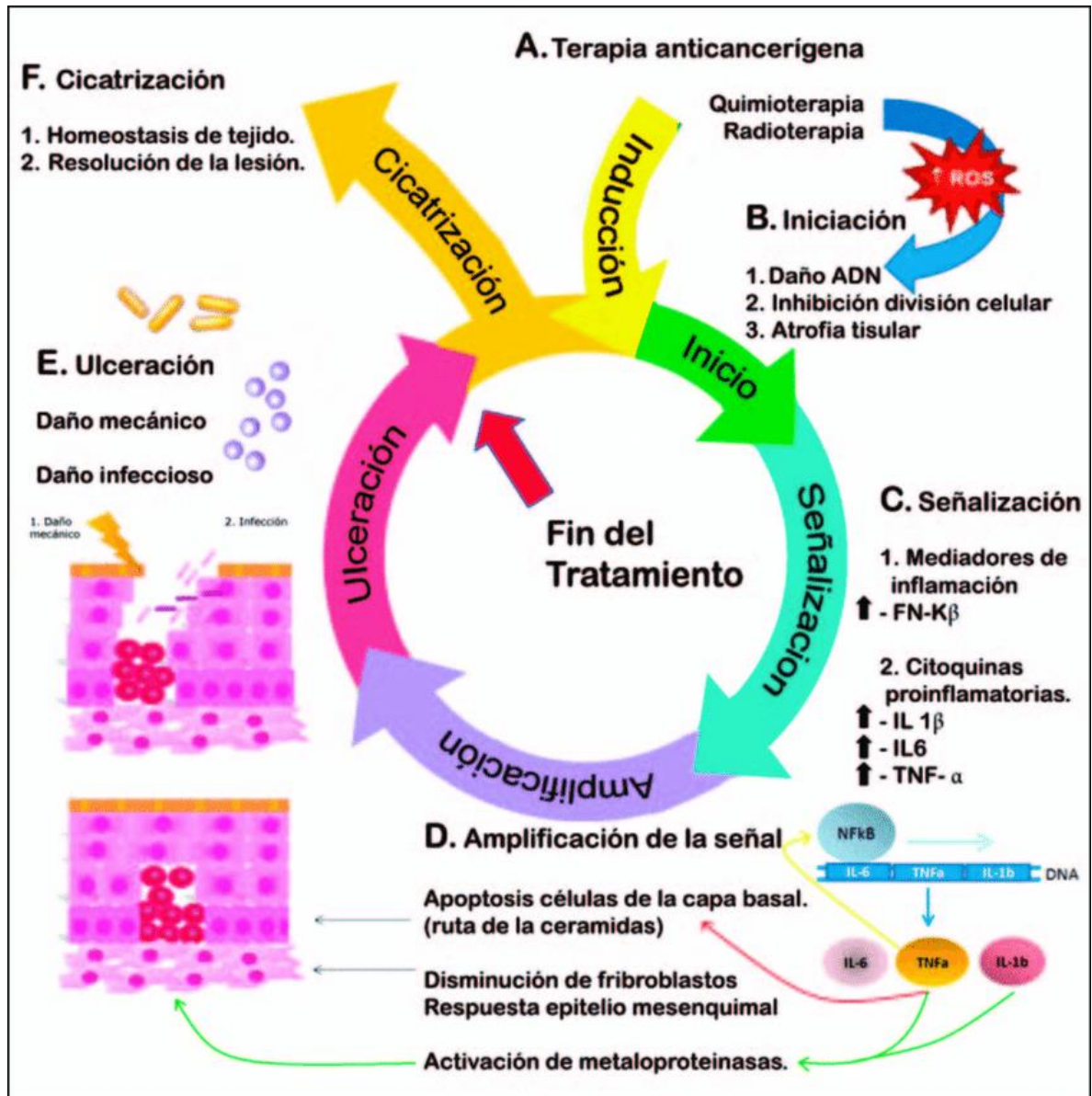


Figura 23. Fases de la patogénesis de la mucositis oral.<sup>13</sup>



Los **signos y síntomas** más tempranos de la mucositis oral incluyen eritema y edema, sensación de quemadura, aumento de la sensibilidad a los alimentos calientes o picantes. Las áreas eritematosas progresan a zonas blanquecinas descamativas elevadas y posteriormente se convierten en úlceras dolorosas. Las áreas de la mucosa, como son el paladar blando, las mejillas, los labios, la superficie ventral de la lengua y el piso de boca, son los más vulnerables al daño toxico por la terapia antineoplásica, ya que es una mucosa no queratinizada. Las lesiones que aparecen en la mucosa oral desaparecen sin cicatrices, pero pueden quedar otras secuelas como hiperplasia epitelial, displasia y degeneración glandular y del tejido conectivo.<sup>29</sup>

Se han identificado múltiples factores relacionados con el huésped que puede aumentar el riesgo de sufrir mucositis oral, son los siguientes:

- **Edad:** en personas muy jóvenes el riesgo se incrementa por el aumento en la tasa de recambio celular y en ancianos debido al descenso en la tasa de curación.
- **Salud e higiene oral:** una cavidad oral limpia y en buen estado disminuye el riesgo de problemas relacionados con la mucositis.
- **Función secretora salivar:** la xerostomía aumenta el riesgo de mucositis debido a la disminución en la producción de saliva y la capacidad de su efecto buffer, además, aumenta su viscosidad y acidez y se disminuyen los niveles de inmunoglobulina A, lo que favorece el crecimiento de flora patógena y el desarrollo de caries.
- **Factores genéticos:** algunos individuos exhiben resistencia al desarrollo de mucositis.

- **Índice de masa corporal:** individuos con pobre estado nutricional presentan mayor incidencia de mucositis y retraso en la curación.
- **Función renal:** niveles elevados de creatinina pueden aumentar la toxicidad en la mucosa.
- **Tabaquismo:** afecta la microcirculación y retrasa la curación.
- **Tratamiento antineoplásico previo:** el antecedente de mucositis secundaria a tratamientos antineoplásicos aumenta el riesgo de sufrir nuevos episodios.<sup>29</sup>

La severidad de la mucositis oral es expresada por un número en escala de valoración, las dos escalas más usadas son las desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América, estos se muestran en las siguientes tablas:

**Tabla 1. Grados de la mucositis oral, según la OMS.<sup>29</sup>**

Grado	Descripción
0	Normal
1	Doloroso con o sin eritema, no ulceración
2	Ulceración y eritema, el paciente puede deglutir dieta sólida
3	Ulceración y eritema, el paciente no puede deglutir dieta sólida
4	Ulceración o formación de pseudomembranas de tal severidad que la alimentación no es posible.

**Tabla 2. Grados de la mucositis oral, según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América.<sup>29</sup>**

Valoración	Grado	Descripción
Funcional y sintomática	0	No mucositis
	1	Capaz de comer sólidos
	2	Requiere dieta líquida
	3	La alimentación no es posible
	4	Síntomas asociados con consecuencias que puedan poner en peligro la vida
Clínica	0	No mucositis
	1	Eritema de la mucosa
	2	Ulceración en parches o pseudomembranas
	3	Ulceraciones confluentes o pseudomembranas
	4	Necrosis tisular

Existen múltiples opciones terapéuticas para la mucositis oral y su efecto, ya que aún no se cuenta con algún tratamiento para prevenir este efecto secundario, algunos son los siguientes:

- **Fármacos protectores de la mucosa:** se emplean fármacos citoprotectores para utilizarlos en forma de colutorio, en donde se combinan con anestésicos y/o antihistamínicos, los cuales forman una capa protectora sobre la mucosa e incrementan la síntesis de prostaglandinas E2, lo que favorece la reparación tisular. El uso de benzidamina es el más usado ya que disminuye la severidad de la lesión y el dolor. También se utilizan enjuagues a base de fosfato de calcio o clorhexidina, y también está la solución filadelfia, sus principales componentes son los antihistamínicos, antifúngicos y anestésicos y su efecto se enfoca en la disminución de la severidad de las lesiones y mejora la ingesta de alimentos del paciente.<sup>30</sup>
- **Crioterapia:** es un método alternativo que provoca vasoconstricción y evita que el medicamento llegue a la mucosa oral causando daño, y genera una sensación de adormecimiento.
- **Factores de crecimiento:** El factor de crecimiento epidérmico es una opción terapéutica, ya que ayuda a mantener la homeostasia tisular al regular la proliferación celular y promover la angiogénesis.
- **Terapia láser:** el láser de baja potencia se utiliza como bioestimulador del tejido, con acción analgésica y antiinflamatoria.<sup>30</sup>
- **Aloe vera:** se utiliza desde la antigüedad para el tratamiento de heridas y ayudar con la cicatrización.
- **Miel de abeja:** por sus propiedades antiinflamatorias, antibióticas y

antioxidantes es una opción en el tratamiento de la mucositis.<sup>30</sup>

Elegir un tratamiento para reducir la sintomatología de la mucositis oral, siempre va a depender del tipo de lesiones y en que etapa se encuentre, además del recurso económico con el que el paciente cuente. Se recomienda el uso de soluciones magistrales en conjunto con una buena higiene y una dieta restringida de los alimentos irritantes, como una opción de tratamiento accesible y eficaz.

## **b. CANDIDIASIS**

En la cavidad oral, hay una presencia constante de microorganismos, y esto es un factor de riesgo para la aparición de infecciones durante el tratamiento antineoplásico. Desde hace décadas, los hongos, han sido reconocidos como patógenos oportunistas que causan múltiples infecciones, especialmente en pacientes que presentan inmunosupresión, como es el caso del cáncer.

La **candidiasis oral** es la enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de las colonias de *Candida*; es la infección micótica más frecuente y la especie que con mayor frecuencia ocasiona candidiasis es la *C. albicans*.<sup>31, 32, 33</sup>

La cavidad oral se considera muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la radiación y quimioterapia, los efectos de estos sobre el sistema inmunológico de los pacientes ocasionan sensibilidad a la infección, y a su vez cambios en la cavidad oral, como la disminución del flujo salival, lo que en conjunto favorecen la infección por *Candida*. Se ha evidenciado que una condición oncológica predispone a una infección por *C. albicans*, además de que esta especie es considerada patógena para producir enfermedades, sin embargo, otras especies de *Candida* no se les conoce del todo su relación con procesos oncológicos.<sup>33, 35</sup>

La candidiasis se clasifica de acuerdo con su aspecto clínico en:

- **Candidiasis pseudomembranosa:** también la llaman “muguet”. Se puede presentar de forma aguda, menos de 15 días de evolución o de forma crónica, persistiendo en el tiempo debido a que persisten los factores predisponentes. Se caracteriza por la presencia de placas blanco-amarillentas, de consistencia blanda, al ser raspadas se desprenden fácilmente y dejan una zona eritematosa, y en ocasiones es dolorosa. Estas lesiones son más comunes en los carrillos, bordes laterales de la lengua y orofaringe. Este signo clínico permite realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones blancas de aspecto similar, como la leucoplasia o el liquen plano (Figura 24).<sup>32,36</sup>



Figura 24. Presencia de placas blanquecinas desprendibles sobre un fondo ligeramente inflamatorio.<sup>14</sup>

- **Candidiasis eritematosa:** también la llaman atrófica, se presenta como áreas de eritema, de mayor o menor tamaño, en la mucosa oral. Cualquier parte de la mucosa oral puede verse afectada, aunque, presenta cierta afinidad por localizarse en el dorso lingual. Cuando

afecta al dorso de la lengua se produce una depapilación de la mucosa lingual y existe una imposibilidad para ingerir alimentos ácidos, picantes o calientes; esta es la única forma de candidiasis oral que produce dolor (Figura 25).<sup>32</sup>



Figura 25. Presencia de candidiasis eritematosa en lengua.<sup>7</sup>

- **Candidiasis hiperplásica:** también la llaman leucoplásica, y es una forma muy poco frecuente, se trata de placas blancas que no se desprenden con el raspado, por lo general se localizan en mucosas yugales, lengua, labios y paladar. En esta se identifican dos formas, la forma homogénea, que se presenta como una placa blanca, uniforme, adherente y es asintomática, y la forma nodular es dolorosa, y se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos blanquecinos en una mucosa eritematosa (Figura 26).<sup>32</sup>



Figura 26. Candidiasis hiperplásica en zona retrocomisural.<sup>14</sup>

Algunos autores (Rebolledo-Cobos et. al) mencionan que los patrones clínicos de candidiasis pseudomembranosa y eritematosa (atrófica) son muy comunes y característicos de los pacientes oncológicos.<sup>35</sup>

Hay otro tipo de lesiones, que se asocian a la candidiasis oral, como las siguientes:

- **Queilitis angular:** son lesiones generalmente bilaterales en las comisuras, caracterizadas por pequeñas erosiones, fisuras y grietas con formaciones costrosas a su alrededor. Puede estar relacionada con factores como anomalías del envejecimiento y arrugas, disminución de la dimensión vertical, defectos protésicos dentales, xerostomía, deficiencias nutricionales de vitaminas o hierro (Figura 27).<sup>32,36</sup>



Figura 27. Queilitis angular, lesión eritematosa, ulcerada de bordes irregulares.<sup>14</sup>

- **Estomatitis protésica:** se caracteriza por un enrojecimiento persistente del área de soporte de una prótesis removible parcial o total. Es un proceso multifactorial en los que se incluyen prótesis removible desajustadas, mala higiene bucal y protésica, utilización nocturna de la prótesis, xerostomía, entre otros. La mucosa cubierta por la prótesis ofrece un aspecto eritematoso. Se distinguen tres tipos, que son:

**Newton tipo I:** inflamación circunscrita e hiperemias puntiformes.

**Newton tipo II:** eritema difuso (Figura 28).

**Newton tipo III:** mucosa hiperémica con superficie granular o nodular (Figura 29).<sup>37</sup>





Figura 28. Estomatitis protésica clase II de Newton, se caracteriza por eritemas difusos.<sup>14</sup>



Figura 29. Lesiones granulares características de una estomatitis protésica clase III de Newton.<sup>14</sup>

- **Glositis romboidal:** este proceso aparece como una zona hiperplásica o depapilada eritematosa de forma romboidal, localizada en la porción media o ligeramente posterior al dorso lingual (Figura 30).<sup>36</sup>



Figura 30. Glositis romboidal media.<sup>14</sup>

Los fármacos antimicóticos orales tópicos parecen tener eficacia variable en la prevención y el tratamiento de infecciones micóticas en los pacientes con inmunosupresión. El clotrimazol, miconazol y las soluciones orales de anfotericinas tienen alta eficacia en la reducción de la colonización en el paciente con cáncer, cuyo sistema inmunitario está debilitado.

Es importante mencionar que las infecciones por *Candida* de forma sistémica representan un riesgo considerable para el paciente con mielosupresión. Cuando hay riesgo de diseminación sistémica de estas infecciones, deben tratarse con los fármacos sistémicos apropiados. Los fármacos tópicos suelen no absorberse bien y resultan ineficaces contra las infecciones micóticas invasoras más profundas.<sup>38</sup>

### **c. SÍNDROME DE BOCA ARDOROSA O DOLOROSA**

El **síndrome de boca ardorosa (SBA)**, también es conocido como boca ardiente o glosodinia, y este se caracteriza por una sensación de ardor o

quemazón en la lengua o en cualquier otra parte de la mucosa oral, pero esta no tiene lesiones orales específicas.<sup>39, 40</sup>

El término “síndrome”, se debe a que muchas veces el dolor bucal va asociado a otros síntomas como xerostomía o disgeusia. En la mayoría de los pacientes, los síntomas de quemazón o ardor comienzan de modo espontáneo y la magnitud puede variar de una molestia ligera a la interrupción completa de la función. Los pacientes refieren la sintomatología en la lengua, labios, y el paladar.

Los síntomas más comunes del SBA son los siguientes:

- Ardor o quemazón en áreas de la mucosa oral, predominando la lengua.
- Sensación de boca seca, conocida como xerostomía, que no siempre corresponde con una reducción del volumen salival y su flujo.
- Sensación de un cuerpo extraño en el interior de la boca.
- Incremento de la intensidad de los síntomas a medida que transcurre el día.
- Alteración de las sensaciones gustativas.<sup>41</sup>

Basándose en la variación diaria de los síntomas se clasificó al SBA en tres tipos:

- **Tipo I:** pacientes cuyos síntomas empeoran a lo largo del día y llegan a un máximo a última hora de la tarde.
- **Tipo II:** pacientes con molestias importantes desde la mañana, que suelen mantenerse así a lo largo de todo el día.

- **Tipo III:** se alternan días libres de molestias o bien, ardor intermitente.<sup>42</sup>

Este síndrome tiene un curso evolutivo crónico, aunque muchas veces puede haber una remisión espontánea de los síntomas, de igual manera la mucosa oral puede presentar un aspecto normal, por eso es muy complicado realizar un diagnóstico.

Existen múltiples factores que pueden desarrollar este síndrome, por eso se considera una entidad de origen multifactorial. Hay desde factores locales como físicos (mecánicos, térmicos y eléctricos), químicos (como el alcohol o el tabaco), biológicos (bacterios y hongos), también se considera un factor local, los hábitos parafuncionales, la xerostomía, sustancias de uso diario como pastas dentales y otros cosméticos.<sup>43</sup>

También hay factores sistémicos, como carencia de vitaminas como la vitamina B12, B6, ácido fólico y vitamina C, esto puede desarrollar un ardor bucal como sintomatología concomitante. Respecto al sistema endocrino, hay dos trastornos que se relacionan con el SBA, uno de ellos es la disminución hemática de los estrógenos, por eso se menciona o se cree que las mujeres peri y posmenopáusicas son las más afectadas en este síndrome, también la diabetes mellitus no controlada, cuyos síntomas desaparecen al normalizar la glicemia del paciente.

Por otro lado, los factores psicológicos, generalmente han asociado al SBA a un estado de ansiedad, no se ha podido explicar con claridad esta fisiopatología de esta relación, por lo que no se sabe si el ardor bucal que aparece sea a causa de algún trastorno psicológico o este sea por otro factor.<sup>43</sup>

De igual manera existe una gran cantidad de fármacos, que dentro de sus efectos secundarios producen xerostomía, lo que está en íntima relación con el ardor bucal, también se encuentran los antihistamínicos, antihipertensivos y benzodiacepinas. Es fundamental realizar una historia clínica completa y exhaustiva, para detectar y tratar a cualquier paciente con SBA. Debido a que es una entidad multifactorial, no existe un tratamiento establecido para este síndrome, por lo que solo se da un tratamiento para mejorar la sintomatología.

Algunos de los medicamentos utilizados para controlar la sintomatología son los antidepresivos tricíclicos, que en bajas dosis actúan sobre este dolor crónico como analgésicos, también está la capsaicina tópica, que se usa como agente desensibilizante, pero no es muy aceptada ya que su sabor es desagradable.<sup>43</sup>

Identificar el factor principal que presenta el paciente al tener SBA, es fundamental ya que es una guía para poder dar un adecuado tratamiento y minimizar la sintomatología.

## 9. CONCLUSIONES

- Nuestro sistema inmune, consta de diferentes mecanismos que bloquean la transformación de nuestras células normales en células neoplásicas malignas con la participación de varios grupos celulares, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.
- El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna que se presenta con mayor frecuencia en la cavidad oral.
- Existen, diversas neoplasias malignas que se desarrollan en la zona de cabeza y cuello que son inoperables, por lo tanto, se tiene que recurrir a tratamientos alternativos o complementarios como es la quimioterapia y radioterapia, sin embargo, sus efectos adversos son tóxicos para la mucosa oral y los tejidos que la conforman.
- La mucositis oral es una de las principales manifestaciones que se desarrolla durante el tratamiento antineoplásico, se presenta al inicio lesiones leves como: decoloración de la mucosa oral, hasta úlceras severas.
- Los efectos de la radioterapia sobre la mucosa oral dependen de: la frecuencia, y la dosis que se le administre; así como también de la condición inmunológica en que se encuentre el paciente.
- El tratamiento con quimioterapia consta de medicamentos que no cumplen con el principio de toxicidad selectiva, provocando con ello efectos secundarios en el paciente.
- Algunos medicamentos empleados durante la quimioterapia se secretan por saliva, por lo tanto, su toxicidad y capacidad de producir alguna lesión, aumenta de manera significativa.

- Existen múltiples tratamientos para reducir la sintomatología de la mucositis oral, pero no para prevenirla, y elegir un tratamiento adecuado va a depender del tipo de lesiones y en que etapa se encuentre, además del recurso económico con el que el paciente cuente.
- La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la radiación y quimioterapia, el sistema inmunológico del paciente es débil y también se producen cambios en la cavidad oral, como la xerostomía por el daño provocado en el tejido glandular y esto a su vez favorece una infección por *Candida sp.*
- Es importante conocer los efectos secundarios que se presentan en la cavidad oral con el tratamiento antineoplásico, para brindarle al paciente una mejor calidad de vida durante el tratamiento y poder reducir su sintomatología.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross M. and Pawlina W. Sistema Linfático. 1st Edition. Lippincott Williams & Wilkins;2015. Disponible en: <https://ovid-es-pubid.unam.mx:2443/discover/result?logSearchID=83173715&pubid=1070-ovid-esp%3AB02097367-C14>
2. Ponce Bravo S. Histología básica: fundamentos de biología celular y del desarrollo humano [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2016 [consultado el 16 de enero del 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001875142&lang=es&site=eds-live>
3. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana [Internet]. 5.a edición. Editorial Médica Panamericana; 2019 [consultado el 18 de enero del 2022]. (Colección Latarjet). Disponible en: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=0&sid=6cebe6c8-4e20-47df-bc26-9353c0cc41b6%40redis&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=lib.MX001002058735&db=cat02025a>
4. WHO | World Health Organization [Internet]. Cáncer; [consultado el 8 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
5. Tirado y Granados, Epidemiología y Etiología del Cáncer de la Cabeza y el Cuello Cancerología 2 (2007): 9-17 (Internet): Disponible en: <http://incanmexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/181662434.pdf>
6. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Rev. Clin. Condes. [Internet]. 2013 [consultado el 8 de enero de 2022];24(4):553-62. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S071686401370659X?token=A52E91BB71C78CA618AFE7FCCB45EAB1232EB8F40648739216A6FDF8FC52B19C5823464659B3D403389EA5EA8A8CF86D&originRegi>



[on=us-east-1&originCreation=20220111175430](#)

7. Lagunas Cruz MD, Valle Mendiola A, Soto Cruz I. Ciclo celular: Mecanismos de regulación. Revista Especializada en Ciencias de la Salud [Internet]. 2014 [consultado el 18 de enero de 2022];17(2):99-107. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2014/vre142e.pdf>
8. Rodríguez-Gómez AJ, Frías-Vázquez S, La mitosis y su regulación. Acta Pediátrica de México [Internet]. 2014;35(1):55-86. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42364034500>
9. Valdespino Gómez VM, Valdespino Castillo VE. Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico. GAMO [Internet]. 2011 [consultado el 18 de enero de 2022];10(6):358-65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-iniciacion-progresion-del-cancer-un-X1665920111969256#:~:text=La%20iniciación%20y%20progresión%20del%20cáncer%20es%20un%20complejo%20sistema,de%20un%20fenotipo%20celular%20tumoral>.
10. Martín de Civetta MT, Domingo Civetta J. Carcinogénesis. Salud Pública Mex [Internet]. 2011 [consultado el 18 de enero de 2022]; 53:405-14. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53n5/a08v53n5.pdf>
11. Salamanca Gómez F. Células troncales, cáncer y p53. Gac Méd Méx [Internet]. 2009 [consultado el 19 de enero de 2022];145(5):441-2. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2009/n5/76\\_vol\\_145\\_n5.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2009/n5/76_vol_145_n5.pdf)
12. Napier de Souza L, Albuquerque de Brito A, Rodrigues Antunes de Souza AC, Santiago GR, da Costa Reis PM, López Alvarenga Rodrigo. Carcinoma escamocelular bucal diagnosticado precozmente. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2010 [consultado el 14 de enero del 2022]; 47(3): 347-354. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-)

[75072010000300009&lng=es.](#)

13. Boza Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences [Internet]. 2016 [consultado el 14 de enero de 2022];(18):61-67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odovtos/ijd-2016/ijdE161h.pdf>
14. Mikel Tostado GJ, Chanussot Deprez C. Carcinoma epidermoide de la lengua: presentación de un caso. Revista ADM [Internet]. 2017 [consultado el 14 de enero de 2022];74(2):90-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2017/od172g.pdf>
15. García-García V., Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día. Av Odontoestomatol [Internet]. 2009 Oct [consultado el 14 de enero del 2022]; 25(5):239-248. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852009000500002&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000500002&lng=es)
16. Vinés VE, Orellana MJ, Bravo MC, Jofré PD. Manejo del cáncer de cabeza y cuello: cuándo, por qué ya quién administrar radioterapia. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2017 [consultado el 8 de enero de 2022]; 77(1): 81-90. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/orl/v77n1/art13.pdf>
17. Menchaca NV, Apodaca MMC, Esquivel BE, Rascón AN. Enfermedades orales secundarias a quimio y radioterapia en pacientes con cáncer en cabeza y cuello. ORAL [Internet]. 2018 [consultado el 8 enero 2022];19(61):1644–1651. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/oral/ora-2018/ora1861d.pdf>
18. Hurtado DC, Estrada JM, Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. Universidad Odontológica [Internet]. 2012 [consultado el 11 de enero 2022];31(67):111-129. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231225178011>
19. Klaassen CD, Watkins J, Rivera Muñoz B, Klaassen CD. Manual de

- toxicología: la ciencia básica de los tóxicos [Internet]. 5a edición. McGraw-Hill; 2001 [consultado el 18 de enero del 2022]. Disponible en: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=0&sid=5e0abc41-8943-46c3-97dd-1bfda8d05c7d%40redis&bdata=Jmxbmc9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=lib.MX001001925414&db=cat02025a>
- 20.** Ibsen OAC, Andersen Phelan J, Ibsen OAC. Patología oral para el higienista dental [Internet]. Sexta edición. Elsevier; 2014 [consultado el 25 de enero del 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002116977&lang=es&site=eds-live>
- 21.** Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, Caglevic C, Hepp MI. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Revista médica de Chile [Internet]. Julio de 2020 [consultado el 19 de enero de 2022];148(7):970-82. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n7/0717-6163-rmc-148-07-0970.pdf>
- 22.** Dalotto Moreno T, Girotti R, Maller S, Rabinovich G. Inmunoterapia en cáncer. perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. Medicina [Internet]. 2018 [consultado el 19 de enero de 2022];78(5):336-48. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol78-18/n5/336-348-Med6861-Dalotto.pdf>
- 23.** Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A, Sánchez Quevedo M del C, Carda Batalla M del C, Ángel Rodríguez I. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental [Internet]. 4a edición. Editorial Médica Panamericana; 2019 [Consultado el 20 de enero del 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002058724&lang=es&site=eds-live>
- 24.** Carneiro J, Junqueira LCU. Histología básica: texto y atlas [Internet]. 13a edición. Editorial Médica Panamericana; 2022 [consultado el 20 de enero del 2022]. Disponible en:

---

<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002113929&lang=es&site=eds-live>

- 25.** Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Revista médica de Chile [Internet]. Marzo de 2011 [consultado el 21 de enero de 2022];139(3):373-81. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872011000300015&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872011000300015&script=sci_arttext)
- 26.** Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. Rev. Estomat [Internet]. 2012 [consultado el 21 de enero de 2022];20(1):39-44. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875634/7-pavon-mucositis-oral.pdf>
- 27.** Navarro-Wike PI, Leiva-Contreras CA, Donoso-Hofer F. Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. International journal of odontostomatology [Internet]. Marzo de 2021 [consultado el 21 de enero de 2022];15(1):263-70. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2021000100263>
- 28.** Zambrano JG, López LJ, Cedeño BF. Mucositis bucal inducida por quimioterapia parte I: Conceptos actuales sobre su patogénesis. Acta Odontológica Venezolana [Internet]. 2018 [consultado el 21 de enero de 2022];56(1). Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2018/1/art-10/>.
- 29.** Molina Giraldo SM, Estupiñán Guzmán JR. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. MEDICINA UPB [Internet]. 2010 [consultado el 21 de enero de 2022];29(2):135-43. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159017434009>
- 30.** Cuevas-González MV, Echevarría-y-Pérez E, Díaz-Aguirre CM, Cuevas-González JC. Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos: Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México.

- International journal of odontostomatology [Internet]. Agosto de 2015 [consultado el 22 de enero de 2022];9(2):289-94. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v9n2/art16.pdf>
- 31.** Sabater Recolons MM, Rodríguez de Rivera Campillo ME, López López J, Chimenos Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico: Pautas de actuación odontológica. Avances en Odontoestomatología [Internet]. Diciembre de 2006 [consultado el 22 de enero de 2022];22(6). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852006000600005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852006000600005&lng=es).
- 32.** Otero Rey E., Peñar María Mallón M., Rodríguez Piñón M., Martín Biedma B., Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. Av Odontoestomatol [Internet]. 2015 Jun [consultado el 21 de enero del 2022]; 31(3):135-148. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v31n3/original4.pdf>
- 33.** Rebolledo-Cobos M, Sánchez-Molina M, Bettín-Martínez A, Mosquera-Cárdenas H, Lozano-Gómez A. Candidiasis bucal en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2019 [citado 22 Ene 2022]; 57 (1) Disponible en: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/1965>
- 34.** Estrada Pereira GA, Márquez Filiu M, Díaz Fernández JM, Sánchez Cuza O. Candidiasis bucal en pacientes con tratamiento antineoplásico. MEDISAN [Internet]. 2015 Sep [consultado el 22 de enero del 2022]; 19(9):1080-1087. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015000900002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000900002&lng=es).
- 35.** Rebolledo-Cobos ML, Toloza-Gutiérrez OP, Alonso-Brujes ID. Condiciones estomatológicas en pacientes con cáncer durante y posterior al tratamiento antineoplásico: revisión narrativa de la literatura. Revista Nacional de Odontología [Internet]. 6 de febrero de 2017 [consultado el 22 de enero de

- 
- 2022];13(24). Disponible en:  
<https://revistas.ucc.edu.co/index.php/od/article/view/1659/2021> e
- 36.** Lazarde LJ, Añez OA. Candidiasis multifocal bucal. Acta Odontológica Venezolana [Internet]. 2003 [consultado el 22 de enero de 2022];41(2). Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2003/2/art-7/>.
- 37.** Bengel W. Candidiasis orales Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología. Quintessence [Internet]. 2010 [consultado el 25 de enero de 2022];23(10):510-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-candidiasis-orales-parte-1-cuadro-X0214098510886703>
- 38.** Lanza Echeveste DG. Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico: Parte II. Odontoestomatología [Internet]. 2013 Nov [consultado el 22 de enero del 2022]; 15(22):46-63. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392013000300006&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000300006&lng=es).
- 39.** Ros Lluch N, Chimenos Küstner E, López López J, Rodríguez de Rivera Campillo ME. Síndrome de ardor bucal: Actualización diagnóstica y terapéutica. Avances en Odontoestomatología [Internet]. Octubre de 2008 [consultado el 23 de enero de 2022];24(5). Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n5/original2.pdf>
- 40.** Vadillo Serra Rojas S, Trejo Reyna MD. Síndrome de boca ardorosa. Acta médica Grupo Ángeles [Internet]. 2018 [consultado el 22 de enero de 2022];16(2):149-51. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032018000200149&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032018000200149&script=sci_arttext)
- 41.** Cepero Santos A, Millo López S, López Rodríguez A. Síndrome de boca ardiente: actualización. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. 2016 [consultado el 22 de enero de 2022];20(4):187-200. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942016000400022](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000400022)

- 42.** Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. British Dental Journal [Internet]. Septiembre de 1989 [consultado el 23 de enero de 2022];167(6):197-200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2789896/>
- 43.** Perdomo Lovera M, Chimenos Klistner E. Síndrome de Boca Ardiente: actualización. Avances en Odontoestomatología [Internet]. Agosto de 2003 [consultado el 23 de enero de 2022];19(4). Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852003000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852003000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

## 11. REFERENCIAS DE LAS IMÁGENES

1. MiSistemaInmune [Internet]. Células Natural Killer: asesinas por naturaleza - MiSistemaInmune; [consultado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/celulas-natural-killer-asesinas-por-naturaleza>
2. Pavón Romero L, Jiménez Martínez MC, Garcés. Álvarez ME. Inmunología: molecular, celular y traslacional [Internet]. Wolters Kluwer; 2016 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002092998&lang=es&site=eds-live>
3. Revista Médica [Internet]. Revista Médica; [consultado el 2 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://revistamedicacountry.com/posts/consideraciones-practicas-acerca-de-las-adenomegalias-en-el-cuello>
4. BIOTED-Teaching life sciences and biotech through experiments [Internet]. [consultado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.bioted.es/protocolos/MORFOLOGIA-CELULAS-CANCEROSAS.pdf>
5. Juan Herrero J de, Fernández Jover E, Ibarra Rodríguez FJ, Ribera Calvet J. Biología celular. conceptos esenciales [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2022 [consultado el 2 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002118082&lang=es&site=eds-live>
6. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Rev. Clin. Condes. [Internet]. 2013 [consultado el 8 de enero de 2022];24(4):553-62. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S071686401370659X?token=A52E91BB71C78CA618AFE7FCCB45EAB1232EB8F40648739216A6FDF8FC52B19C5823464659B3D403389EA5EA8A8CF86D&originRegi>



---

[on=us-east-1&originCreation=20220111175430](#)

7. Ibsen OAC, Andersen Phelan J, Ibsen OAC. Patología oral para el higienista dental [Internet]. Sexta edición. Elsevier; 2014 [consultado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002116977&lang=es&site=eds-live>
8. Leaders in Immunohistochemistry (IHC) Validated Antibodies | Accelerate Your Research | LSBio [Internet]. PathPlus™ SSTR1 Polyclonal Antibody Rabbit anti-Human IHC | LSBio; [consultado el 21 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.lsbio.com/pathplus-antibodies/pathplus-sstr1-antibody-n-terminus-ihc-ls-a994/122>
9. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A, Sánchez Quevedo M del C, Carda Batalla M del C, Ángel Rodríguez I. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental [Internet]. 4a edición. Editorial Médica Panamericana; 2019 [Consultado el 31 de enero del 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002058724&lang=es&site=eds-live>
10. Carneiro J, Junqueira LCU. Histología básica: texto y atlas [Internet]. 13a edición. Editorial Médica Panamericana; 2022 [consultado el 20 de enero del 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002113929&lang=es&site=eds-live>
11. Guía THANC -Conocimiento. Esperanza. Apoyo. [Internet]. Anatomía ▶ Cáncer de glándula salival- Guía del THANC; [consultado el 4 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://thancguide.org/es/cancer-types/salivary-gland/anatomy/>.
12. Cuevas-González MV, Echevarría-y-Pérez E, Díaz-Aguirre CM, Cuevas-González JC. Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos: Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México. International journal of odontostomatology [Internet]. Agosto de 2015

- [consultado el 31 de enero de 2022];9(2):289-94. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v9n2/art16.pdf>
- 13.** Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. Avances en Odontoestomatología [Internet]. 2016 [consultado el 31 de enero de 2022];32(6):291-300. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Fases-fisiologicas-de-la-mucositis-oral-A-Induccion-Mucositis-oral-asociada-a-efecto\\_fig2\\_317479603](https://www.researchgate.net/figure/Fases-fisiologicas-de-la-mucositis-oral-A-Induccion-Mucositis-oral-asociada-a-efecto_fig2_317479603)
- 14.** Bengel W. Candidiasis orales Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología. Quintessence [Internet]. 2010 [consultado el 31 de enero de 2022];23(10):510-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-candidiasis-orales-parte-1-cuadro-X0214098510886703>