



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

USO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO Y SOLUCIONES
ELECTROLIZADAS DE SUPEROXIDACIÓN PARA EL
CONTROL DE LESIONES ORALES CAUSADAS POR
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE
CABEZA Y CUELLO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

LICI IXTLAMATIC SALDIVAR

TUTORA: Mtra. DULCE MARÍA CABANILLAS GONZÁLEZ

V.Bo
[Firma]



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.

Dedicatoria

Quisiera expresar mi agradecimiento a Dios por que hasta aquí me ha cuidado.

Agradezco a mis padres, Francisco y Teresa, que cada día me han dado todo lo que han tenido, porque gracias a ellos puedo llegar a concluir esta etapa de mi vida. Agradezco por cada palabra llena de sabiduría y amor, que me han brindado, les estaré agradecida eternamente.

A mis hermanas Vasti, Zuri y Hanniel, que han motivado cada día a ser mejor, por su ayuda incondicional, sus buenos consejos y darme las mejores risas.

A mis abuelas Candelaria y Gloria que me expresaron lo importante que era para ellas que culminara mis estudios, gracias por sus sabios consejos de vida.

A mis amigas que me acompañaron en mí paso por la Universidad Sara, Margarita y Luz con los que compartí risas, conocimientos, momentos no tan buenos y que pese a todo lo vivido siguen apoyando y animando a seguir superándome, estarán en mi corazón por siempre.

A los maestros que me compartieron su conocimiento durante todos estos años y en especial a la Maestra Dulce M. Cabanillas que me brindo sus conocimientos y me ayudó en la elaboración de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por tener siempre un lugar acogedor al cual venir a aprender y pasar momentos inolvidables, pero en especial por formarme profesionalmente, es un orgullo pertenecer a la máxima casa de estudios.

Por último, agradezco a amigos que confiaron y estuvieron ahí siempre.

ÍNDICE

Introducción	2
Objetivo.....	3
1 Cáncer.....	4
1.1 Definición.	4
1.1.2 Carcinogénesis.	5
1.2 Cáncer de cabeza y cuello.....	8
1.2.1 Clasificación del cáncer de cabeza y cuello.....	12
1.2.2 Tipo de cáncer de cabeza y cuello más común.	18
1.3 Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: Radioterapia.....	21
1.4 Lesión oral más común causada por radioterapia.	24
1.4.1 Manejo y abordaje de las lesiones orales causadas por radioterapia. ..	29
2 Utilización del Ácido Hialurónico.....	33
2.1 Biotransformación.....	36
2.2 Excreción	40
2.3 Usos.....	42
3 Utilización de Soluciones Electrolizadas de Superoxidación.....	45
3.1 Biotransformación.....	46
3.2 Producción química.....	48
3.3 Mecanismo de Acción.....	50
3.4 Usos.....	51
4 Conclusiones.	54
Referencias.....	55

Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se puede presentar en algún órgano o tejido del cuerpo, éste aparece cuando un grupo de células anormales crecen de forma desmesurada excediendo los límites usuales e invadiendo partes adyacentes del cuerpo y/o propagándose a otros órganos (metástasis). El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2020 se atribuyeron 10 millones de defunciones, es decir una de cada seis personas fallece.

La carga de morbilidad por cáncer sigue aumentando en todo el mundo, y ello genera una enorme tensión física, emocional y financiera para las familias, las comunidades y los sistemas de salud. Los tratamientos para el cáncer son quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia. La radioterapia llega a causar lesiones una de ellas es la mucositis.

La mucositis es una complicación producida por algunas terapias contra el cáncer en la que el revestimiento del aparato digestivo se inflama y se observan úlceras en la boca. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que aproximadamente el 85% de los pacientes que reciben el tratamiento de radioterapia tienen una incidencia de mucositis, siendo un efecto adverso causando daño (inflamación y ulceración). Algunos de sus tratamientos incluyen analgésicos, opiáceos, corticoides, enjuagues, cicatrizantes, antihistamínicos, etc.

El ácido hialurónico es un polisacárido del tipo de glucosaminoglucanos con enlaces β , que presenta función estructural, como los sulfatos de condroitina. De textura viscosa, existe en la sinovia, humor vítreo y tejido conjuntivo colágeno de numerosos organismos y es una importante glucoproteína en la homeostasis articular.

Contribuye a la hidratación de los tejidos y se sitúa fundamentalmente en la matriz extracelular del tejido conectivo. Es abundante en el cartílago y en los vasos sanguíneos, así como en el fluido sinovial y en el humor vítreo.

Su uso va desde la cosmetología a la medicina teniendo nuevos usos en esta área.

Las Soluciones electrolizadas de superoxidación son soluciones con efecto desinfectante, esterilizante y antiséptico, que han demostrado ser efectivas en el manejo de heridas diversas y han llamado mucho la atención por su efectividad en contra de bacterias, virus, hongos, esporas y micobacterias, así como por su baja toxicidad en tejidos y fácil manejo en el almacenamiento, uso y desecho.

Objetivo.

Revisar la literatura actual sobre el uso del Ácido Hialurónico y las Soluciones electrolizadas de superoxidación para el control de lesiones orales causadas por radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Brindar información al odontólogo acerca del empleo, manejo de estas lesiones y su tratamiento, fomentar una exploración física exhaustiva para la prevención del cáncer de cabeza y cuello.

1 Cáncer.

1.1 Definición.

El cáncer es un importante problema de salud en todo el mundo, se ha convertido en la segunda enfermedad con mayor índice de mortalidad, creando un gran impacto social y económico, donde una de cada seis personas pierde la vida, volviéndose una estadística más para esta terrible enfermedad¹.

Es un trastorno patológico que se identifica por una proliferación celular desequilibrada, distinguiéndose por la invasión más allá de los límites normales de órganos o sistemas, junto con la destrucción de tejidos adyacentes, así como la diseminación a otras partes del cuerpo (metástasis). Cuando las células llegan a presentar este desorden, forman crecimientos nuevos llamados masas o tumores conocidas como neoplasias².

La Sociedad Americana del Cáncer lo define como “un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento descontrolado y de propagación de células anormales. Si la propagación no se controla, puede resultar en la muerte. El cáncer es causado por factores externos, tales como tabaco, organismos infecciosos y una dieta poco saludable, y por factores internos, tales como mutaciones genéticas hereditarias, hormonas y afecciones del sistema inmunitario. Estos factores pueden actuar en conjunto o en secuencia para causar el cáncer”³.

Según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en 2021 se registraron 1,122,249 defunciones en México, de las cuales 90,123 se le adjudican al cáncer⁴.

El cáncer se caracteriza, a diferencia de la mayoría de los tumores benignos, en que presenta⁵:

- Anaplasia.
- Crecimiento rápido y descontrolado.
- Invasión local.
- Metástasis.

1.1.2 Carcinogénesis.

El mecanismo por el cual se desarrolla el cáncer es llamado carcinogénesis. Los mecanismos moleculares vinculados en el desarrollo del cáncer, que se han estudiado durante los últimos años y han proporcionado información respecto al proceso de la enfermedad en el paciente son⁶:

- Marcador antiapoptótico BCL-2.

Proteína que ayuda a controlar la supervivencia o destrucción de una célula al impedir un tipo de muerte celular que se llama apoptosis. El gen para la BCL2 se encuentra en el cromosoma 18¹³.

- Marcador proapoptótico caspasa 3.

Es una de las proteínas principales responsables de los cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en las células apoptóticas⁸.

- Marcador de proliferación celular Ki-67.

Es una proteína nuclear cuya función general es la regulación de la proliferación celular⁹.

La suma de estas proteínas favorece alteraciones en el cuerpo humano causando estados oncogénicos con capacidades invasivas. Las células también se encuentran amenazadas con factores citotóxicos y mutagénicos que pueden ser endógenos y exógenos, causando afecciones en el ADN^{5,6}.

Esta variación se llega a obtener cuando los genes y proteínas que detectan y reparan el ADN son inactivados, dando como resultado células mutagénicas en otras palabras dañadas, sumado a esto, la apoptosis, proceso por el cual se eliminan las células dañadas, se encuentra inactiva. Lo que diferencia a una célula sana de una neoplásica, es la estimulación mitogénica (proliferación celular). Donde la célula sana dependerá de factores de crecimiento externos de su alrededor, mientras que las células neoplásicas generan estimulación propia. Las células neoplásicas comparten cambios fisiológicos, entre ellos, su característico comportamiento anormal que incluye crear sus propias señales mitóticas evitando la apoptosis celular, como se mencionó anteriormente y teniendo la capacidad de invadir más allá de lo establecido como normal. Algunos genes son encargados de la homeostasis celular, como los genes supresores tumorales y los genes reparadores del ADN, éstos se encuentran alterados en presencia de cáncer. Un ejemplo es la proteína P53, cuya responsabilidad es detener el ciclo celular para reparar daños moleculares y bioquímicos en células dañadas, así como advertir otras alteraciones que tengan como finalidad cambiar el ciclo de la apoptosis, se cree que la transformación o inactivación que sufre la proteína P53 produce una transformación maligna importante y se cree que estas mutaciones constituyen el cambio genético más común en tumores malignos en el ser humano. Otro mecanismo para la formación tumoral se debe a la acción de la proteína telomerasa que activa una serie de mecanismos mediante los cuales se consigue que se produzca el mantenimiento de los telómeros, necesaria para que se produzca el tumor^{5,6,7}.

A la falta de diferenciación celular en las neoplasias malignas se le conoce como anaplasia, esta se caracteriza por una progresión de cambios funcionales y morfológicos. Estos cambios en la célula afectan al núcleo, presentando⁵:

- Pleomorfismo, variación en su tamaño y forma.
- Hiperchromatismo. el núcleo es propenso a teñirse más.
- Aumento en la relación núcleo/citoplasma, ya que el tamaño del núcleo aumenta mucho por su gran contenido de ADN (relación normal es 1:4 o 1:6, y llega hasta 1:1).
- Anisonucleosis, la forma del núcleo es muy variable , y tiene la cromatina en grumos o pegada a la membrana nuclear, muchas veces acompañado de grandes nucléolos.
- La mayoría de las neoplasias malignas también se distingue por presentar aumento en la mitosis y muchas de ellas anormales.

Los cánceres llegan a diagnosticarse en un estado avanzado lo cual reduce sus posibilidades de curación y supervivencia, el cáncer de cabeza y cuello no es la excepción³.

Existen diferentes tipos de cáncer, en el siguiente trabajo hablaremos de manera general del cáncer de cabeza y cuello (CCC).

1.2 Cáncer de cabeza y cuello.

Se denomina cáncer de cabeza y cuello, al grupo de neoplasias malignas que se localizan en las diferentes estructuras anatómicas de las regiones de la cabeza y el cuello (Fig.1), como los son: senos paranasales, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral^{10,3,6}.

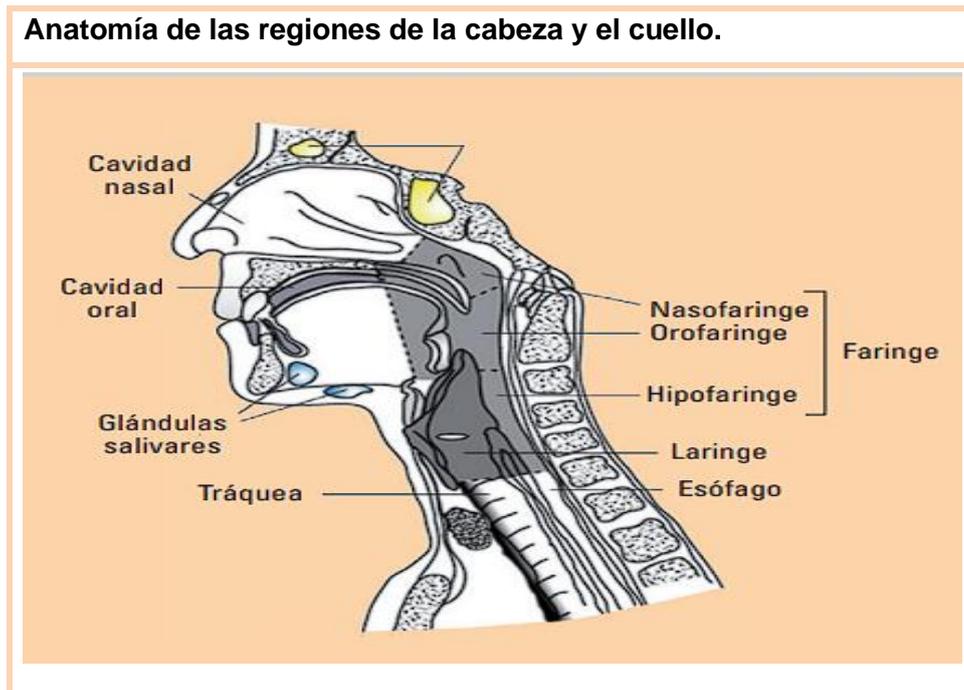


Figura 1. Anatomía de las regiones de la cabeza y el cuello, donde se pueden observar las áreas anatómicas de los senos paranasales, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe y cavidad oral. Figura tomada de López González JL, Navarro Expósito F, Molina Villaverde R, Alvarez-Mon Soto M. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine [Internet]. 2013;11(24):1447–60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213704980>.

En su mayoría, se manifiestan en adultos (mayores de 50 años), ya que en esta etapa los factores de riesgo aumentan³:

- Consumo de alcohol.
- Consumo de tabaco (activo y pasivo).
- Virus del papiloma humano (VPH 16 y 18).
- Virus de Epstein-Barr (VEB).
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Riesgo ocupacional.
- Genética.

En el 2018 el cáncer de cabeza y cuello se encontró posicionado como el séptimo tipo de cáncer más común en todo el mundo.

El número de personas diagnosticadas con cáncer de cabeza y cuello en México reportados en los últimos tres años fue de 10, 480 casos, anualmente se estiman 3,882 casos nuevos y una tasa de mortalidad anual de 1,800. Los signos y síntomas del cáncer de cabeza y cuello pueden incluir^{11,12,16}:

- Aparición de masas en el cuello.
- Úlceras en boca o garganta que no cicatrizan y son dolorosas.
- Odinofagia.
- Sensación de cuerpo extraño en boca.
- Hemoptisis.
- Trismus.
- Disnea.
- Epistaxis.
- Rinorrea.
- Lagrimeo.
- Déficit de pares craneales (IX, X, XI y XII).
- Disfagia.
- Disfonia.
- Otagia.

Algunos tipos de cáncer de cabeza y cuello llegan a presentar signos y síntomas más específicos^{16,10}.

Los exámenes y pruebas utilizados para ayudar al diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello dependen del tipo específico de cáncer. Estos pueden incluir¹⁶:

- Examen físico del área que podría tener cáncer.
- Análisis de laboratorio (sangre y/u orina).
- Endoscopía.

- Biopsia u otro procedimiento para recolectar células del área donde se sospecha podría haber cáncer.
- Imagenología (TAC, RNM, Rx, PET).

Es de suma importancia que los profesionales de la salud se encuentren preparados para realizar diagnósticos correctos y pruebas de detección de este tipo de cáncer en los pacientes¹⁴.

La Facultad de Odontología de Texas A&M (ATM), recomienda realizar preguntas exhaustivas y exploración detallada del área de sospecha, por ejemplo: ¿Ha notado algún bulto o hinchazón en la cabeza o el cuello?, ¿Ha tenido algún cambio en su voz o dificultad para tragar?, ¿Actualmente consume tabaco o productos de vapeo?¹⁴. Recomendando de igual manera una exploración física exhaustiva, que incluya:

- Palpar ligeramente el cuello desde la línea de la mandíbula hasta la clavícula. Los ganglios linfáticos afectados por cáncer son difíciles de pasar por alto. Son duros y sólo la piel se mueve al tocarlos.
- Los lugares donde se acumula saliva pueden considerarse de alto riesgo de cáncer oral. Estos incluyen el piso de boca, los bordes ventrolaterales posteriores de la lengua y la orofaringe.
- Se debe indicar a los pacientes que saquen la lengua lo más que puedan y la muevan de izquierda a derecha.
- Sujetar la lengua con una gasa y tirar suavemente para poder comprobar los bordes ventrolaterales.
- Por último, pedirle al paciente que diga “AAHHH” para poder inspeccionar la orofaringe.
- Cualquier lesión o irregularidad que sea unilateral y no se resuelva en dos semanas debe enviarse para una biopsia.
- Los dispositivos o tinciones complementarios para la detección del cáncer oral solo ayudan a descubrir tejido anormal o engrosado y deben usarse junto con un examen físico¹⁴.

Las personas que padecen cáncer de cabeza y cuello tienen una probabilidad elevada de desarrollar metástasis en cabeza, cuello, pulmón y esófago¹⁵.

1.2.1 Clasificación del cáncer de cabeza y cuello.

El cáncer puede tener muchos nombres dependiendo del área donde se origine, en el cáncer de cabeza y cuello no es distinto, las diferentes partes de la cabeza y el cuello están compuestas por muchos tipos de células, esta diferencia celular es importante, ya que dependerá el nombre que se le dará y las opciones de tratamiento. Las neoplasias pueden presentarse en estructuras epiteliales llamándose carcinomas, si abarcan glándulas salivales mayores o menores se les conoce como adenocarcinomas, en tejidos mesenquimales como: hueso, cartílago, músculo, nervios, canales vasculares se pueden desarrollar sarcomas y en el sistema linfático se le conoce como linfoma, en células neuroectodermales se presenta como melanocitos, en células neuroendocrinas, células de Schwann, paraganglios, células neuroepiteliales olfativas, pueden dar lugar a melanomas malignos, carcinomas neuroendocrinos, tumores en la cubierta del nervio periférico, paragangliomas y neuroblastomas¹⁶.

La clasificación reportada por Harrison *et al.*, de las neoplasias de cabeza y cuello se enlista en los siguientes cuadros¹²:

Clasificación de neoplasias malignas en glándula tiroides y paratiroides.

Glándula tiroides.

Epitelial.

Carcinoma folicular y variantes.

Carcinoma papilar y variantes.

Carcinoma anaplásico.

Carcinoma mucoepidermoide.

Carcinoma de células escamosas.

Neuroectodermicos.

Carcinoma medular.

Linfoproliferativo.

Linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

Mesenquimales.

Angiosarcoma.

Lemiosarcoma.

Tumores de la cubierta nerviosa periférica maligna.

Otros.

Glándula paratiroidea.

Carcinoma paratiroideo.

Cuadro 1. Clasificación de neoplasias malignas en glándula tiroides y paratiroides. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.

Clasificación de neoplasias malignas epiteliales de cabeza y cuello.

Tumores malignos epiteliales cutáneos.
Carcinoma de células escamosas.
Carcinoma de células basales.
Carcinoma verrugoso.
Tumores anexos cutáneos malignos.
Tumores malignos epiteliales de la mucosa.
Carcinoma de células escamosas.
Tipo queratinizante.
Tipo no queratinizante.
Variantes del carcinoma de células escamosas incluyendo:
Carcinoma de células escamosas papilar.
Carcinoma verrugoso.
Carcinoma de células escamosas fusiformes.
Carcinoma de células escamosas basaloideas.
Carcinoma de células escamosas orofaríngeas.
Carcinoma nasofaríngeo.
Queratinizante.
No queratinizante.
Tipo diferenciado.
Tipo indiferenciado.
Carcinoma adenoescamoso.
Carcinoma linfoepitelial o indiferenciado.
Otros.
Adenocarcinomas.
Origen de la superficie de la mucosa.
Origen de la glándula mucoserosa.

Cuadro 2. Clasificación de neoplasias malignas epiteliales de cabeza y cuello. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.

Clasificación de los tumores neuroectodérmicos de cabeza y cuello.

Tumores del sistema endocrino de células dispersas (DNES).

DNES centrales.

Neuroblastoma olfatorio.

DNES periféricos.

Melanoma maligno.

Carcinomas neuroendocrinos.

Tumor carcinoide.

Carcinoma atípico .

Carcinoma neuroendócrino indiferenciado de células pequeñas.

Carcinoma.

Carcinoma neuroendócrino de células grandes.

Carcinoma de células Merkel.

Tumores en la cubierta del nervio periférico.

Paragangliomas.

Otros.

Cuadro 3. Clasificación de los tumores neuroectodérmicos de cabeza y cuello. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.

Clasificación de las neoplasias malignas mesenquimales de cabeza y cuello.

Tejido blando.
Linfoproliferativo.
Linfomas malignos (Hodgkin y no Hodgkin).
Musculoesquelético.
Rabdomiosarcoma.
Nervio.
Tumores malignos en la cubierta nerviosa periférica.
Vascular/linfática.
Angiosarcoma.
Hemangioendotelioma maligno.
Sarcoma de Kaposi.
Pericítico.
Hemangiopericitoma.
Músculo liso.
Leiomiomasarcoma.
Tejido fibroso.
Fibrosarcoma.
Histiocitoma fibroso maligno.
Residuo de células Notocorda.
Cordoma.
Célula mesenquimal indefinida.
Sarcoma sinovial.
Sarcoma de la parte blanda alveolar.
Desórdenes de la matrix productora.
Hueso.
Osteosarcoma.
Cartílago.
Condrosarcoma.
Odontogénico.

Cuadro 4. Clasificación de las neoplasias malignas mesenquimales de cabeza y cuello. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.

Clasificación de las neoplasias malignas de la glándula salival.

Epitelial.

Carcinoma mucoepidermoide.

Adenocarcinoma. no especificado en otro caso.

De bajo grado.

De grado intermedio.

De alto grado.

Adenocarcinoma de célula acinar y carcinoma secretor análogo mamario.

Carcinoma cistoadeniode.

Adenocarcinoma poliforme de bajo grado.

Tumores malignos mixtos.

Carcinoma ex adenoma pleomorfo(invasivo y no invasivo).

Carcinosarcoma.

Adenoma pleomórfico en metástasis.

Adenocarcinoma de células basales.

Carcinoma epitelialmio-epitelial.

Carcinoma de los conductos salivales.

Cristadenocarcinoma cribiforme de bajo grado.

Carcinoma secretor análogo mamario.

Adenocarcinoma de células claras.

Cistoadenocarcinoma.

Carcinoma indiferenciado.

Carcinoma oncocítico.

Adenocarcinoma sebáceo/ lymphadenocarcinoma.

Carcinoma mioepitelial.

Carcinoma de células escamosas.

Carcinoma adenoescamoso.

Adenocarcinoma mucinoso.

Mesenquimales.

Los sarcomas.

Linfomas malignos.

Linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

Cuadro 5. Clasificación de las neoplasias malignas de la glándula salival. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.

Hay otros tipos de cáncer que se desarrollan en la cabeza y el cuello, como el de cerebro, de ojo y el de esófago. Pero, en general, no se consideran cáncer de cabeza y cuello, estos tipos de cáncer y sus tratamientos son diferentes¹³.

1.2.2 Tipo de cáncer de cabeza y cuello más común.

El tipo de neoplasia más común que se presenta en la zona de cabeza y cuello (Fig.2) es el carcinoma de células escamosas, que ocupa aproximadamente el 30% de los cánceres de cabeza y cuello, este se presenta en la superficie de la piel y la mucosa, también es conocido como carcinoma epidermoide, carcinoma escamocelular y carcinoma escamoso^{17,18,11}.

Este tipo de cáncer comienza en las células escamosas (células delgadas y planas que se parecen a las escamas de los peces) que se presentan en el tejido de la superficie de la piel, el revestimiento de los órganos huecos, de las vías respiratorias y el tubo digestivo¹⁷.

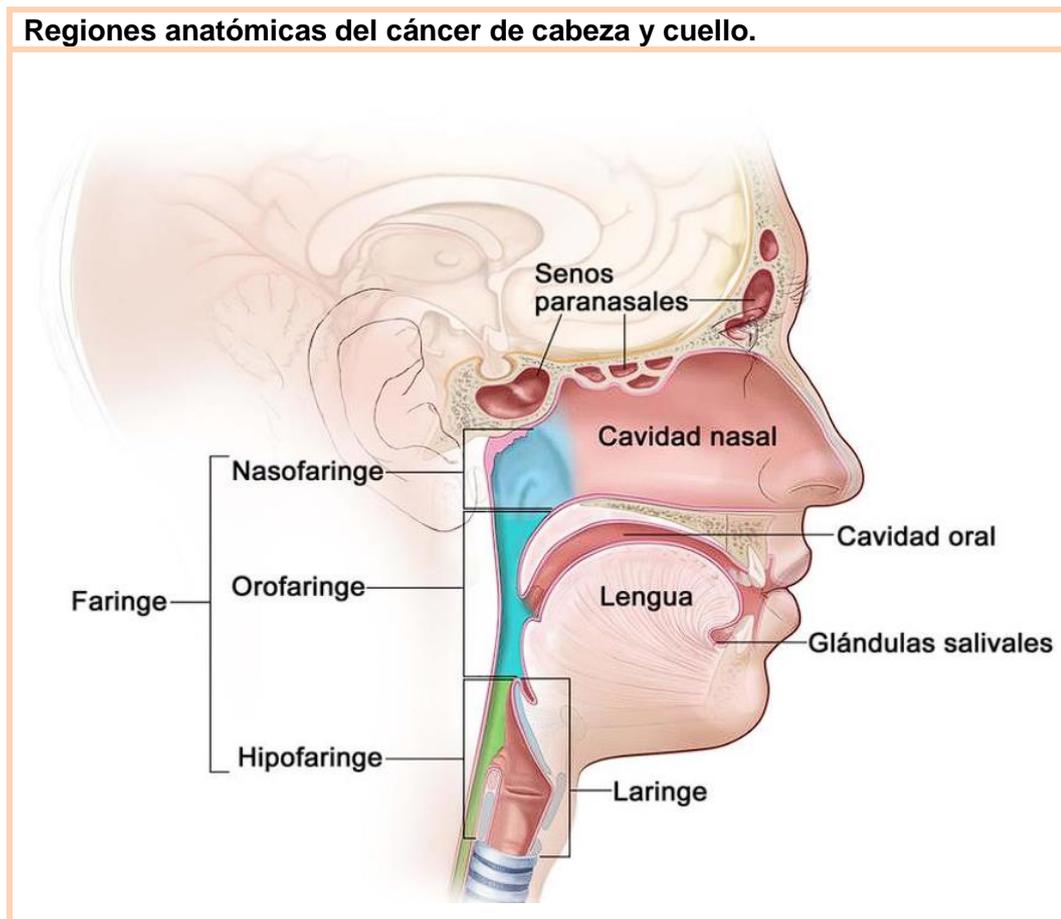


Figura 2. Regiones anatómicas del cáncer de cabeza y cuello. Figura tomada de Cánceres de cabeza y cuello [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>

La cavidad oral se encuentra recubierta por el epitelio escamoso con glándulas salivales menores intercaladas. Por lo tanto, los tumores de células escamosas son los más frecuentes en esta zona. Los sitios de localización más frecuentes son los bordes laterales de la lengua y superficie ventral, piso de boca y labio inferior^{19,20}.

Dentro de los distintos subtipos histológicos conocidos, el carcinoma escamoso representa el 90%²⁰.

El diagnóstico es comúnmente tardío para el carcinoma de células escamosas, su porcentaje de supervivencia es del 25% a los cinco años, por tal motivo, el papel del odontólogo en la prevención primaria (promoción de un estilo de vida saludable y buena higiene) y secundaria (diagnóstico precoz) es indiscutible¹⁸.

Su presentación es variable y depende de la localización¹⁹:

- Leucoplasia o eritroplasia.
- Úlcera en boca o garganta que no cicatriza y son dolorosas.
- Sangrado bucal constante.
- Odinofagia.
- Otagia.
- Sensación de cuerpo extraño en la boca.
- Rinolalia.
- Aparición de masas en el cuello.

Las lesiones primarias del carcinoma de células escamosas pueden observarse como zonas leucoplásicas, eritroplásicas, moteadas, o verrucosas. Las lesiones en etapas avanzadas se llegan a presentar en su mayoría ulceradas, con bordes irregulares, endurecidas, estas pueden presentar o no síntomas. Por lo tanto, se enfatiza la importancia del odontólogo de primer contacto para realizar un correcto examen clínico, explorando las lesiones incipientes y teniendo buenos criterios clínico-patológicos ²¹.

Un porcentaje amplio del carcinoma de células escamosas es diagnosticado en estadios avanzados lo que conlleva a aplicar técnicas terapéuticas agresivas: radioterapia, quimioterapia, cirugía¹⁸.

1.3 Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: Radioterapia.

Los tratamientos para el cáncer de cabeza y cuello se basan en un abordaje multidisciplinario como la cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia o una combinación de tratamientos, en su mayoría tóxicos para el organismo^{22,23}.

Como se mencionó con anterioridad, el diagnóstico de esta enfermedad llega a ser en etapas avanzadas, como consecuencia los tratamientos llegaban a dar problemas estéticos y por lo tanto sociales al paciente, en las últimas dos décadas se han implementado técnicas terapéuticas que permiten la preservación de los tejidos afectados basadas en radioterapia y quimioterapia, dejando a la cirugía como un tratamiento de rescate, desafortunadamente estos tratamientos llegan a presentar costos elevados²⁴.

La radioterapia es el principal método de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello³. Más de la mitad (cerca de 60 %) de las personas con cáncer reciben radioterapia²⁵. Ésta utiliza rayos de alta energía (como rayos X) para eliminar las células cancerosas, se utiliza como tratamiento de primera línea, para reducir el tamaño del tumor siendo más fácil extirparlo en cirugía, también para destruir cualquier célula cancerosa que pueda quedar posterior a la cirugía y ayudar con los problemas ocasionados por el cáncer¹⁵.

Existen dos principales maneras en las que puede administrarse la radioterapia. La primera llamada haz externo (Fig.3), donde la máquina se localiza en la zona del cuerpo donde se presenta el cáncer y va dirigida a esa parte específica del cuerpo y la segunda llamada braquiterapia es un tipo de radioterapia interna, donde se colocan semillas, listones, cápsulas o líquido radiactivo en la zona con cáncer o cerca de ella²³.

Equipo utilizado para radioterapia de haz externo.



Figura 3. Equipo utilizado para radioterapia de haz externo. Figura tomada de La radioterapia y usted [Internet]. National Cancer Institute. [citado el 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/radioterapia-y-usted.pdf>

La radioterapia no sólo actúa en tejidos enfermos, lamentablemente también actúa sobre tejidos sanos, provocando alteraciones en el área radiada de manera que, después del tratamiento, la recuperación puede incluir un trabajo de rehabilitación con especialistas y otros expertos para afrontar los efectos secundarios, como pérdida de la audición, dificultad para comer, problemas odontológicos, problemas de tiroides y dificultad para respirar o para hablar²³.

En el caso del cáncer de cabeza y cuello se pueden presentar algunos de estos efectos secundarios²⁵:

- Alopecia.
- Xerostomía.
- Fatiga.
- Otagia.
- Náuseas.
- Vómito.

- Hinchazón.
- Úlceras en boca.
- Disfagia.
- Cambios en la coloración de la piel.
- Hipogeusia.
- Linfedema.

La mayoría estos efectos suelen desaparecer dentro de los primeros 2 a 3 meses de terminado el tratamiento de radioterapia. También pueden presentarse efectos secundarios tardíos nuevos o ya existentes (6 meses o más terminada la radioterapia) como²⁵:

- Problemas en la articulación.
- Caries.
- Otagia.
- Anemia.
- Xerostomía.
- Hipogeusia.
- Infecciones en la encía, lengua o garganta.
- Rigidez mandibular o cambios óseos.
- Saliva espesa.

1.4 Lesión oral más común causada por radioterapia.

Con el tratamiento de radioterapia existe un alto riesgo de toxicidad que puede afectar la piel (dermatitis, pigmentación, alopecia), mucosa (mucositis, ageusia, odinofagia), glándulas salivales (sialoadenitis, xerostomía), ojos (conjuntivitis y queratitis) y oído (otitis)²⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que aproximadamente el 85% de los pacientes que reciben el tratamiento de radioterapia tienen una incidencia de mucositis, siendo un efecto adverso en el cáncer de cabeza y cuello, causando daño (inflamación y ulceración) de la mucosa oral²⁷.

La mucositis es el resultado de pasos biológicos que afectan, el epitelio y la submucosa que recubren el tracto intestinal, siendo la mucosa oral y orofaríngea las más comunes junto con tejidos conectivos de soporte que consisten en fibroblastos, células inmunes, células sanguíneas y matrices extracelulares. Jeldres *et al.*, refieren el modelo de 5 etapas (Fig. 4) para el desarrollo de mucositis^{27,28,29}:

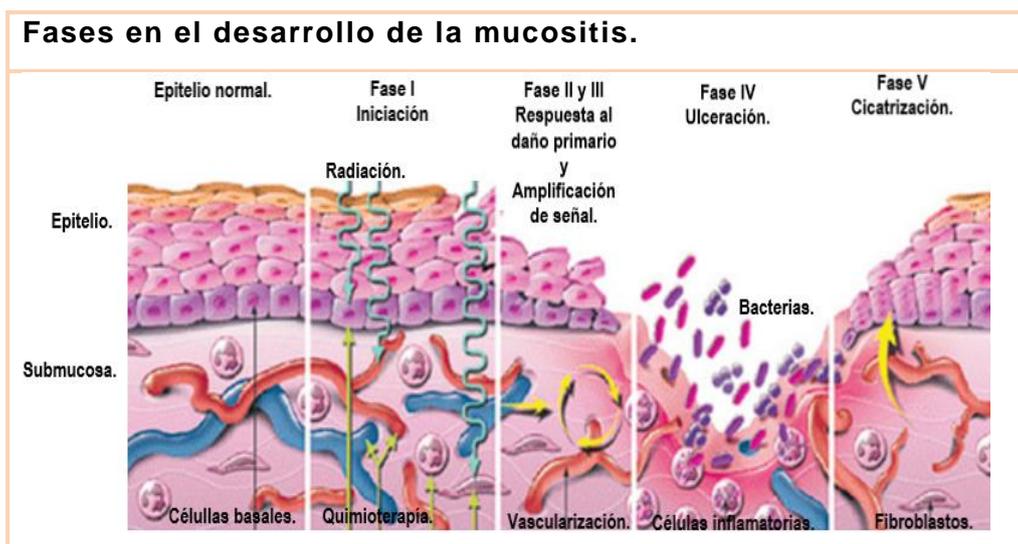


Figura 4. Fases en desarrollo de la mucositis. Figura modificada de Ruiz-Esqvide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev Med Chil [Internet]. 2011 [citado el 28 de noviembre de 2023];139(3):373–81. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300015

1. Iniciación.

En esta se induce el daño directo al ADN y se generan especies reactivas de oxígeno dependientes de las mitocondrias.

2. Respuesta al daño primario.

El daño causado en el paso anterior da como resultado una serie de eventos biológicos que interactúan por medio de la activación de varios factores de transcripción. Una de las proteínas más estudiadas con respecto a la mucositis es la proteína NF-kB al activarse aumenta la transcripción de genes, estudios han demostrado que esta proteína aumenta la progresión de la mucositis.

3. Amplificación de señal.

Cuando se activan los factores de transcripción se regularizan positivamente una amplia gama de mediadores, entre ellos las citocinas, lo que da como resultado la activación de vías de señalización paralelas, potencializando las señales iniciales de la destrucción del tejido.

4. Ulceración.

La mucositis se manifiesta alterando la integridad de la mucosa en forma de lesiones dolorosas. Como consecuencia la submucosa pierde su permeabilidad permitiendo el acceso a microorganismos y bacterias, induciendo al incremento de citocinas proinflamatorias (IL-1B e IL-6 y TNF alfa) y pueden aumentar el riesgo de una infección secundaria, elevando el dolor significativamente. En esta etapa el riesgo de volverse una infección sistémica es alto.

5. Cicatrización.

Las señales de las matrices extracelulares submucosas y mesénquima inducen la reepitelización. Esta es la etapa final en la que la apariencia del tejido vuelve a su normalidad^{31,30,28}.

Fases del desarrollo de la mucositis.	
FASE 1	<ul style="list-style-type: none"> • INICIAL/ VASCULAR/ INFLAMATORIA • Liberación de radicales libres, proteínas modificadas y citocinas proinflamatorias, interleucina 1B, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral. Aumento de la permeabilidad vascular que resulta en un aumento del fármaco de necrosis tumoral.
FASE 2	<ul style="list-style-type: none"> • RESPUESTA AL DAÑO PRIMARIO/EPITELIAL • Retraso de la división celular- reducción del recambio epitelial- eritema- dificultades en actividades diarias como habla, deglución y masticación.
FASE 3	<ul style="list-style-type: none"> • AMPLIFICACIÓN DE SEÑAL • potencialización de señales iniciales.
FASE 4	<ul style="list-style-type: none"> • ULCERATIVA • Se produce la colonización microbiana de la superficie mucosa.
FASE 5	<ul style="list-style-type: none"> • CICATRIZACIÓN. • Recuperación hematopoyética, restablecimiento local

Cuadro 6. Fases del desarrollo de la mucositis. Creación propia con información tomada de Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan LK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. Neoplasia [Internet]. 2004;6(5):423–31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558604800198>

De acuerdo con la clasificación de la OMS, los grados de la mucositis son los siguientes³¹:

- 0 Ninguno.
- 1 Eritema.
- 2 Eritema, úlceras, puede comer sólidos.
- 3 Eritema, edema o úlceras. Solo admite líquidos.
- 4 Requiere soporte enteral o parenteral.

Grados de la mucositis oral según la OMS					
	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
MUCOSITIS	No	Eritema de la mucosa.	Reacción pseudomembrana (lesiones menores a 1.5 cm.). puede comer sólidos. Eritema doloroso.	Reacción pseudomembrana . (lesiones mayores a 1.5 cm.). solo admite líquidos. Eritema doloroso.	Necrosis o ulceración profunda. soporte enteral o parenteral.
DISFAGIA, ESOFAGITIS, ODINOFAGIA	No	Disfagia leve, pero puede comer.	Disfagia, requiere líquidos y dieta blanda.	Alimentación por sonda.	No puede tragar saliva, úlceras con sangrado.
ESTOMATITIS, FARINGITIS	No	Úlceras indoloras o dolor leve, eritema.	Eritema doloroso, pero puede comer.	Eritema doloroso, úlceras y edema.	Úlceras graves que necesitan nutrición enteral o parenteral o intubación.
XEROSTOMIA	Normal	Leve o moderada.			

Cuadro 7. Grados de la mucositis oral según la OMS. Creación propia con información tomada de Singh V, Singh A. Oral mucositis. Natl J Maxillofac Surg [Internet]. 2020 [citado el 14 de NOVIEMBRE de 2023];11(2):159. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8051654/>

Los pacientes que presentan mucositis muestran graves síntomas clínicos, los cuales pueden ser²⁸:

- Dolor derivado de la ulceración.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Pirosis.
- Desnutrición.
- Pérdida de peso.
- Sangrados.
- Infecciones.

La suma de estos síntomas causa una carga clínica que afecta el resultado del tratamiento, la economía, la calidad de vida del paciente y no menos importante aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad. Cuando la mucositis se llega a presentar, puede causar una reducción en la dosis del tratamiento de radioterapia ya establecida, por lo que afecta en gran medida el resultado del tratamiento²⁸.

Existen pocos agentes terapéuticos ya que estos tratamientos se enfocan únicamente a controlar los síntomas²⁸.

1.4.1 Manejo y abordaje de las lesiones orales causadas por radioterapia.

Para tener un menor manejo de la mucositis, es de suma importancia explicarle al paciente los signos y síntomas que se presentan. En la actualidad no existe un tratamiento capaz de curar la mucositis, los tratamientos actuales se enfocan en controlar y mejorar la sintomatología del paciente³².

Se recomienda aclarar cualquier duda en la revisión odontológica previa al tratamiento, algunas recomendaciones que menciona Singh *et al.*, para prevenir o tener un mejor manejo de la mucositis son: una buena higiene de la cavidad oral, revisión odontológica previa al tratamiento, beber suficiente agua, evitar el uso de prótesis, uso de enjuague sin alcohol, tener buenos cuidados nutricionales evitando la ingesta de alimentos cítricos, irritantes y calientes cambiándolos por alimentos líquidos y blandos, evitar el consumo de alcohol y no fumar. El tratamiento puede dividirse en dos partes: tratamiento de apoyo farmacológicas y no farmacológicas³².

No farmacológicos.

Los remedios naturales, incluidos los extractos de hierbas y los suplementos dietéticos, tienen un papel muy importante en el tratamiento de la mucositis. Dentro de los no farmacológicos se mencionan la ayuda del hielo para prevenir y calmar la sintomatología. Sustituto salival a base de manzanilla, semillas de linaza, sábila, nopal, miel o aceite de almendras dulces que ayudan a mantener lubricada la cavidad oral³².

En cuanto a la miel, estudios reportan sus propiedades cicatrizantes, su uso para la prevención de la mucositis oral es reportado por Golder *et al.*, donde indican que el propóleo es beneficioso para el tratamiento de mucositis, por sus buenas propiedades, también es usada para ayudar a la cicatrización de heridas quirúrgicas y quemaduras. Cuenta con efectos antibacterianos,

antifúngicos y analgésicos, sin embargo, por la cualidad dulce de la miel ésta puede provocar caries³².

El uso de plantas medicinales para úlceras, inflamación y cicatrización de diferentes tipos de heridas se conoce desde la antigüedad³².

La manzanilla es una hierba que contiene varias sustancias como camazuleno, alfa bisabolol, espirómetro de óxidos de bisbolol y flavonoides con efectos antiinflamatorios, antibacterianos y antifúngicos. En estudios reportados, quedó en evidencia que puede reducir la mucositis oral en pacientes con cáncer. El uso del extracto de la hoja de camelia parece neutralizar la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y la destrucción ulcerosa en la mucositis oral. La raíz índigo es una hierba que proporciona propiedades antivirales, desintoxicantes de la fiebre y antiinflamatorias. Su efecto antiinflamatorio se informó en un ensayo clínico donde se redujo la gravedad de la mucositis y resultó en una reducción de la anorexia y también de las dificultades para tragar. También puede reducir el nivel sérico de las citoquinas proinflamatorias. Sing *et al.*, mencionan que Shi Y *et al.*, reportan los rasgos del catecú, este cuenta con propiedades de regeneración de tejidos, así como de cicatrización de heridas por lo que puede utilizarse como enjuague bucal. También la caléndula es una planta con varias propiedades medicinales, incluidas antiinflamatorias y cicatrizantes. Estudios informan que con la caléndula la intensidad de la mucositis es menor o no llega a desarrollarse³².

Un estudio realizado por Elkerm reporta que administro palmera datilera en suspensión a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y observó una reducción de la gravedad de la mucositis oral y una reducción de la disfasia³².

Se sugiere que el aceite esencial desempeña un papel en la mejora de la salud bucal al provocar la lisis de las bacterias bucales y ayudar a reducir la carga bacteriana³².

Los fitoquímicos también son capaces de mostrar efectos beneficiosos para el tratamiento de lesiones tisulares, por lo que también pueden usarse en lesiones orales³².

El gel de aloe vera utilizado tres veces al día mostró una reducción en la incidencia de mucositis oral³².

El uso de estos remedios naturales no conlleva a una mejoría inmediata en los pacientes sometidos a radioterapia, sin embargo, mejora la calidad de vida³².

Farmacológicos.

Otras estrategias comunes para el alivio del dolor por lo general incluyen analgésicos, opiáceos, corticoides, enjuagues, cicatrizantes (ácido hialurónico), antihistamínico, anestésico, antiácido, antibiótico o antimicótico y suplementos dietéticos^{33,26}.

Nuevos estudios sugieren el uso de la morfina tópica (0.2%) como una alternativa más para la mucositis³³.

En cuanto a los sucralfatos se indican tópicos y sistémicos, dentro de los antimicóticos recomendados se encuentran el fluconazol y miconazol³².

La prescripción de gárgaras con solución de agua con sal y bicarbonato de sodio suele ser común para este padecimiento²⁶.

El fosfato inorgánico y orgánico, tanto en forma extracelular como intracelular, puede afectar la superficie de la mucosa y mejorar la mucositis³².

Estudios informan que la vitamina B 12 más gentamicina podría ser útil en la prevención, aliviar el dolor y promover la reparación. También hay informes que afirman que 100 mg de vitamina E dos veces al día pueden ser eficaces para reparar la mucositis oral³².

También existen antimicrobianos que son agentes de recubrimiento, anestésicos y analgésicos. Un ejemplo que claro es Gelclair y Zilactin, estos actúan recubriendo la mucosa de las terminaciones nerviosas expuestas para que le sea más cómodo al paciente comer y hablar³³.

La Amifostina, también llamado Ethyol, es un fármaco que ofrece protección a la mucosa durante el tratamiento³².

Existen soluciones tópicas antisépticas que contienen yodo, como los polímeros coordinados de violeta y plata, que ofrecen eficacia en el tratamiento de las úlceras bucales, protegiendo la mucosa oral de la invasión de bacterias y hongos y liberando citocinas proinflamatorias para la reparación de la mucosa alterada³³.

2 Utilización del Ácido Hialurónico.

El Ácido Hialurónico fue aislado por primera vez por Karl Meyer y John Palmer en 1934, a partir del cuerpo vitreo de los ojos de las vacas. Nombraron al ácido hialurónico a partir de las palabras *hialoide* (vitreo) y ácido urónico una de las dos fracciones de sacáridos que compone el polímero³³. En 1947 Balazs informó los efectos del Ácido hialurónico en la multiplicación de células en nuevos tejidos³⁴.

La aprobación por La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés) fue hasta el año 1980 donde poco a poco se han encontrado varias aplicaciones en la medicina y la dermoestética³⁵.

En 1997 el Ácido hialurónico aparece en la odontología, siendo Pagnacco y Vangelisti los primeros en publicar ensayos clínicos en esta area³⁵.

Lo encontramos en la matriz extracelular, con su característica viscosidad, en la sinovia, cordón umbilical, cuerpo vitreo, linfa y tejido conjuntivo (Cuadro 8). También se encuentra en cantidades menores en cerebro, músculo, sangre, pulmón y riñón. El mayor deposito del ácido hialurónico se localiza en la piel (50%-55%), almacenándose en el espacio intersticial^{35,36}.

Concentración del Ácido Hialurónico en Tejidos	
Tejido	Concentración µg/ml
Cordón umbilical	4100
Líquido sinovial	1400-3600
Dermis	200-500
Humor vítreo	140-340
Epidermis	100
Linfa	0.2-50
Orina	0.1-0.3
Suero	0.01-0.1

Cuadro 8. Concentración del Ácido Hialurónico en Tejidos, información tomada de Guerra Tapia A, Gómez de la Fuente E. El ácido hialurónico y sus aplicaciones en dermatología. Aurora Guerra Tapia y Enrique Gómez de la Fuente. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 1998 [citado el 26 de noviembre de 2023];89(9):435-43. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-el-acido-hialuronico-sus-aplicaciones-articulo-13003360>

Su estructura molecular fue descifrada en 1950. El ácido hialurónico es un polímero, constituido por una cadena de carbohidratos complejos (Figura 5), que esta formado por pares de disacáridos, D-glucurónico y N-acetil glucosamina, unidos por enlaces alternos (1-3)-beta-D-N-acetil glucosamina- (1-4)-beta-D-glucurónico (Fig. 6), cuya formula química es $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$. El ácido hialurónico es un polisacárido del tipo de glucosaminoglucano. En otras palabras: es un tipo de glúcido^{34,35,37,38}. Su mayor cualidad es retener cantidades grandes de agua (por los grupos OH y cargas negativas que presenta), favoreciendo a su vez fuerzas de repulsión³⁴.

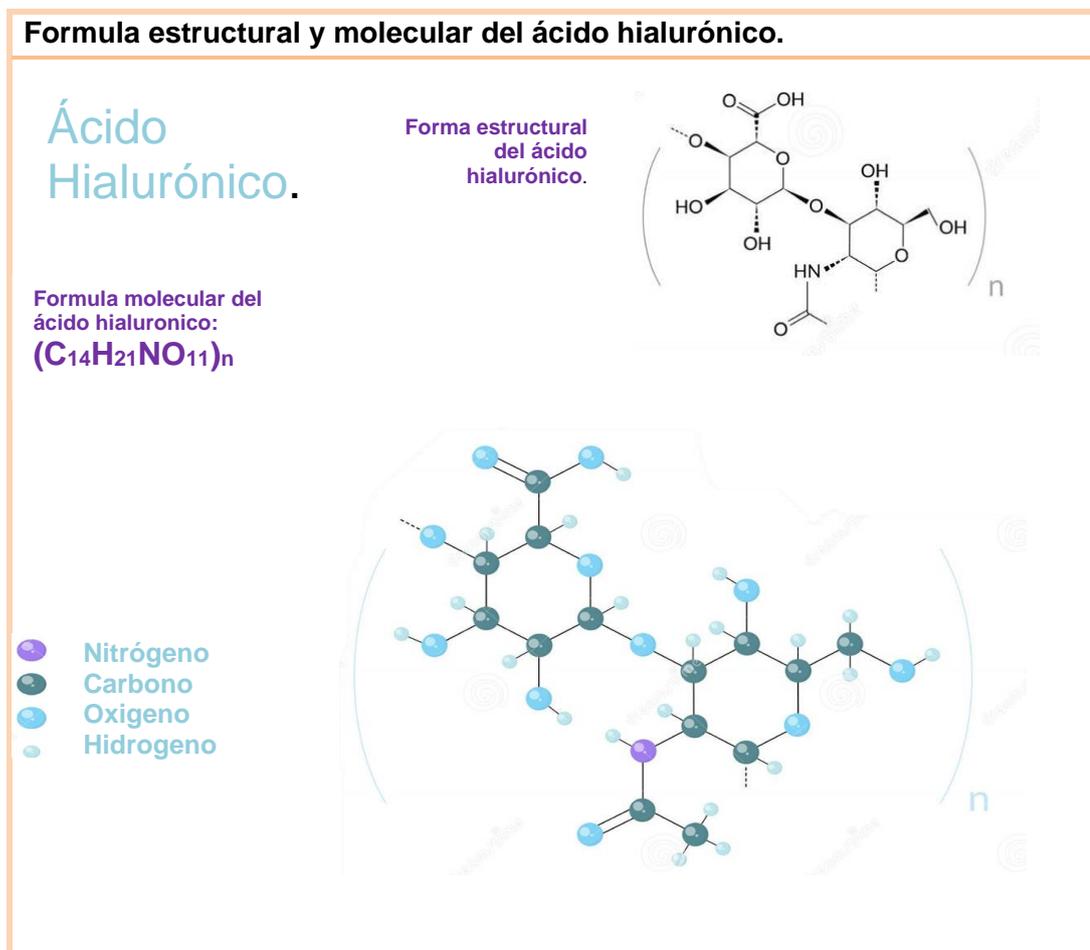
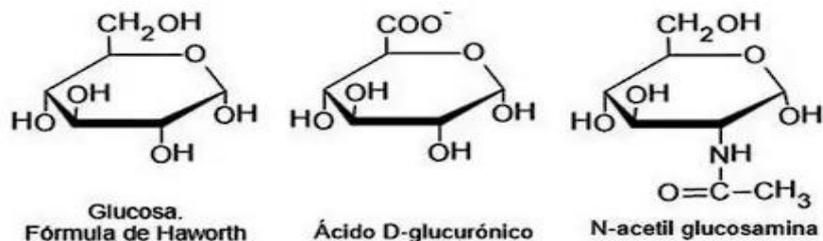


Figura 5. Fórmula estructural y molecular del ácido hialurónico. Información tomada y modificada de: Ilustración acerca Ácido hialurónico HA Hyaluronio Fórmula química estructural y molécula 3d modelo Átomos con codificación de color Ilustración del vector. Ilustración de ciencia, arruga, antioxidante - 171223709 [Internet]. [citado el 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://es.dreamstime.com/ácido-hialurónico-ha-hyaluronio-fórmula-química-estructural-y-molécula-d-modelo-átomos-con-codificación-de-color-vector-image171223709>.

Algunas de estas moléculas pueden llegar a tener un peso molecular de 2,5000 y alcanzar los 20,000 Daltons (Da, masa de un átomo), otros autores sugieren hasta 2,000,000 Da. En condiciones acuosas adopta una organización plegada y globular, pero si se extendiese podría llegar a medir unas 15 μm de longitud, mayor que el diámetro de un eritrocito³⁷.

El ácido hialurónico puede portarse como esqueleto central de un andamio al que se van uniendo algunos proteoglicanos (agrecano, versican y neurocan) mediante interacciones electrostáticas. Formando redes amplias de sacáridos en la matriz celular³⁷.

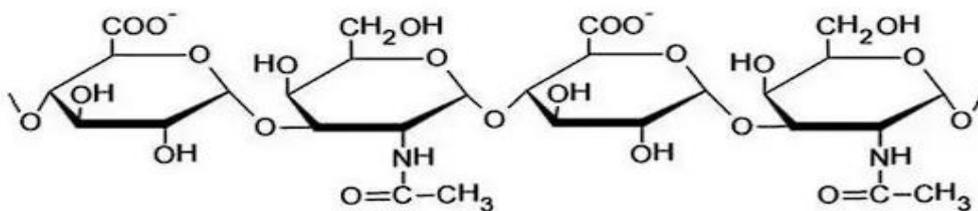
Estructura más detallada del ácido hialurónico.



Los componentes del ácido hialurónico (ácido D-glucurónico y N-acetil glucosamina) son derivados de la glucosa. Por eso se dice que el ácido hialurónico es un polisacárido.



El ácido D-glucurónico y la N-acetil glucosamina forman una unidad repetitiva.



El ácido hialurónico es una cadena que tiene unas 1600 unidades repetitivas

Figura 6. Estructura más detallada del ácido hialurónico. Ácido hialurónico. Estructura, funciones, propiedades y usos [Internet]. Leerciencia.net. [citado 2023]. Disponible en: <https://leerciencia.net/acido-hialuronico-estructura-funciones-obtencion-propiedades-y-usos/>

2.1 Biotransformación.

El proceso fue descubierto por Weigel y col. en 1997, el Ácido hialurónico se sintetiza en el interior de la mayoría de las células del cuerpo, especialmente de fibroblastos y células mesenquimales como los condrocitos. El ácido hialurónico se sintetiza en la membrana plasmática (Fig. 7)^{35,37}.

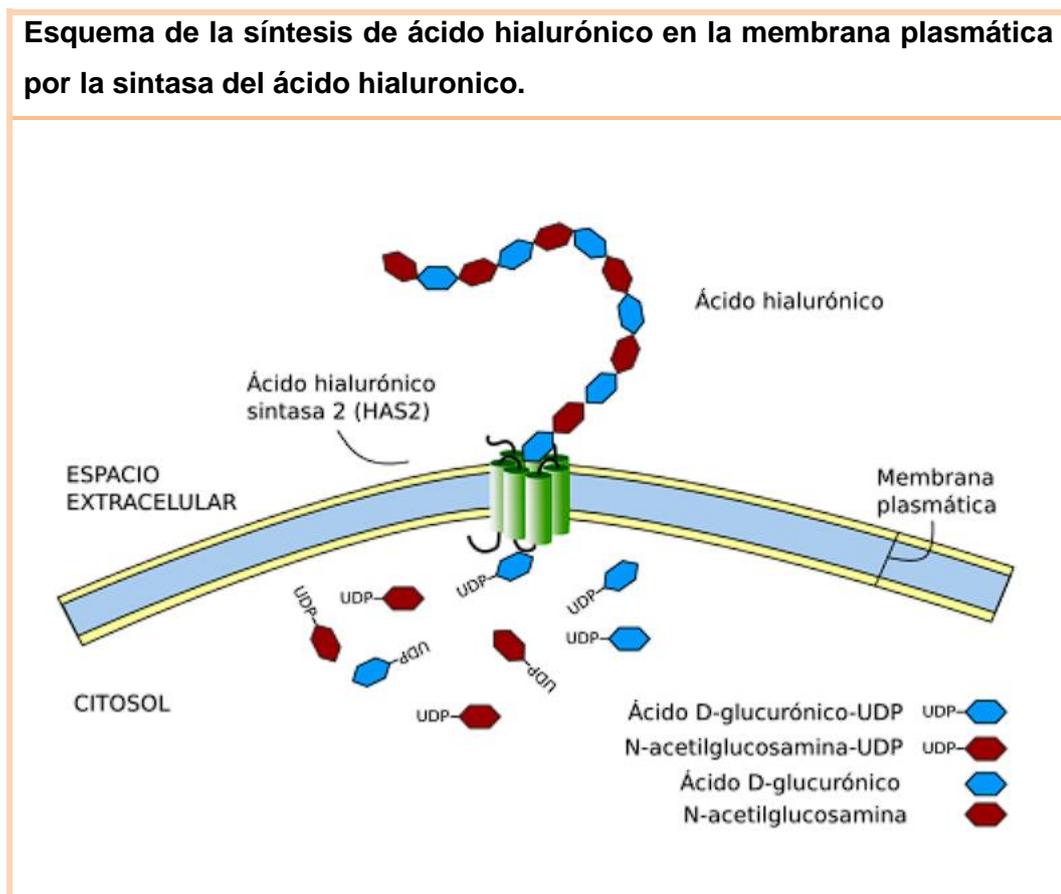


Figura 7. Esquema de la síntesis de ácido hialurónico en la membrana plasmática por la sintasa del ácido hialurónico. Imagen tomada de: Megías M, Molist P, Pombal MÁ. La célula. Ampliaciones. Ácido hialurónico. Atlas de Histología Vegetal y Animal [Internet]. Atlas de histología vegetal y animal. [citado el 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/2-hialurónico.php>

El ácido hialurónico se encuentra disuelto en la matriz en forma de sal, como hialuronato, se sintetiza de forma natural en el cuerpo, por las proteínas sintetasa de hialuronato o las ácido hialurónico polimerasas (HAS), se crea gracias a una polimerización de estas enzimas transmembranales que da inicio en el retículo endoplasmático, siguiendo al

nivel de la membrana plasmática. Los HAS sintetizan las dos unidades sacaridas (los monosacáridos ácido d-glucurónico y N-acetil-dglucosamina), y las unen alternativamente a las cadenas lineales de ácido hialurónico en el interior de la célula, posterior a esto el ácido hialurónico atraviesa la superficie de la célula y el polímero es expulsado en el espacio extracelular en forma libre, sin estar unido a ningún núcleo proteico. La concentración media del ácido hialurónico es de 200 mg/ kg (0.2%). El metabolismo del ácido hialurónico es muy dinámico, por lo que llega a ser único, rápido y eficaz^{35,37}.

El ácido hialurónico se puede obtener por 2 métodos:

- Extracción tisular.
- Biotecnología.

Actualmente la extracción tisular ha perdido popularidad, ya que llegaba a presentar impurezas de tejidos como: crestas de gallo, piel de tiburón y ojos de vaca, éste fue uno de los fundamentos por el que se incrementó la biotecnología, de igual manera el ácido hialurónico de uso médico con propiedades antiinflamatorias (moléculas de alto peso molecular) no se encuentra en estado natural. Sin embargo, el método elegido dependerá a su uso pertinente³⁵.

El ácido hialurónico, se puede diferenciar (Fig. 8) según su peso molecular⁴¹:

- Alto peso molecular (1,000,000 – 2,000,000 Da)

Crea un film en la superficie evitando así que se pierdan lípidos y otras moléculas.

- Bajo peso molecular (< 1,000,000 Da)

Es capaz de penetrar a través y ejerce una función estructural en la matriz extracelular.

Modelo del peso molecular del Ácido hialurónico.

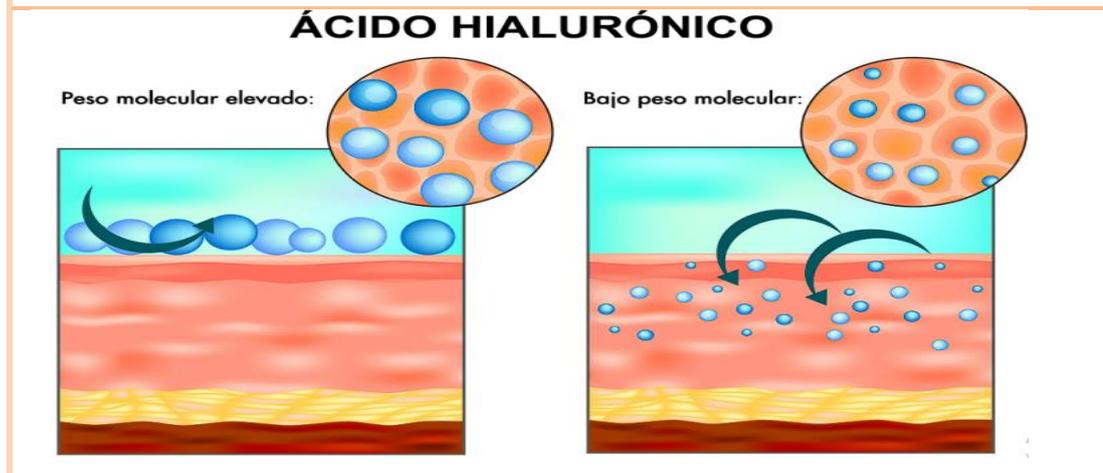


Figura 8. Modelo del peso molecular del ácido hialurónico. Figura tomada de Ferraresi G. Ácido hialurónico [Internet]. X115®. Jarmy srl; 2018 [citado 2023]. Disponible en: <https://magazine.x115.it/es/x115/acido-hialuronico/>

El ácido hialurónico actúa en el proceso inflamatorio, desempeñando efectos opuestos según su tamaño: el de bajo peso molecular son proinflamatorios mientras que los polímeros de alto peso molecular son antiinflamatorios³⁵.

En el espacio extracelular, el ácido hialurónico tiene la misión de mantenimiento de la estructura y funciones de los tejidos, gracias a sus cualidades de:

- Crear volumen.
- Lubricar los tejidos.
- Favorecer la proliferación, la integridad celular, y su movilidad.

El ácido hialurónico colabora en la hidratación de los tejidos y a la regulación del equilibrio osmótico. El ácido hialurónico es considerado una de las moléculas más higroscópicas, El ácido hialurónico dentro de sus características físicas presenta moléculas negativas que permiten que se repelen por la carga similar que presentan, por lo tanto, conforman una malla que da un aspecto mucoso similar a lo que encontramos en el humor vítreo, líquido sinovial y moco, teniendo funciones de lubricación, exclusión de proteínas, absorción de impactos, y relleno de cavidades^{40,35}.

El ácido hialurónico actúa, con la ayuda de diversos receptores celulares transmembranales llamados hialaderinas, como el CD44, TSG6, RHAMM y LYUE-1. El más reportado, es el receptor CD-44. Numerosas células expresan el CD-44, pero solo algunas producen un receptor capaz de unirse al ácido hialurónico para permitir una respuesta biológica^{40,35}.

El desarrollo de la angiogénesis, proliferación y mitosis celular están mantenidos por polímeros de ácido hialurónico de bajo peso molecular dentro de los sitios de la herida. Este tejido está formado en mayor medida por fibroblastos que se han dirigido al tejido, fibronectina, colágeno, capilares recién formados y ácido hialurónico⁴⁰.

El ácido hialurónico tiene una función en la regulación de la respuesta inflamatoria, debido a su carácter antioxidante, actúa inhibiendo el flujo de los radicales libres con la formación de mallas alrededor de la célula y estabilizando la matriz del tejido de granulación, esta propiedad es típica del ácido hialurónico de alto peso molecular^{40,35}.

En cadenas de menor longitud, el ácido hialurónico promueve la proliferación celular, la migración y los mecanismos de angiogénesis con la consecuencia de una rápida recuperación y regeneración de los tejidos dañados. El ácido hialurónico es un claro ejemplo de material viscoelástico con propiedades higroscópicas y estas características (Fig. 9) hacen que pueda ayudar en procedimientos regenerativos, manteniendo espacios y dando protección a las superficies³⁵.



Figura 9. Propiedades del ácido hialurónico. Creación propia con información tomada de Ubiñas D, Michelle K. Efectos del ácido hialurónico en la extracción quirúrgica del tercer molar inferior: estudio clínico aleatorio controlado con placebo. 2019 [citado el 2 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=258204>

2.2 Excreción

La vida del ácido hialurónico puede variar entre uno y varios días, aproximadamente 1/3 se reemplaza a diario^{35,37}.

La degradación del ácido hialurónico se lleva a cabo mediante tres tipos de enzimas³⁴:

- Hialuronidasa.
- β -d-glucuronidasa.
- β -N-acetil-hexosaminidasa.

Estas enzimas se encuentran en el suero sanguíneo, como intracelularmente³⁵.

La hialuronidasa divide al Ácido Hialurónico de alto peso molecular en oligosacáridos más pequeños. Mientras que la β -d-glucuronidasa y la β -N-acetilhexosaminidasa degradan fragmentos de oligosacárido eliminando los azúcares terminales no reductores³⁵.

Al llevarse a cabo la hidrólisis del ácido hialurónico, la hialuronidasa disminuye la viscosidad del ácido hialurónico aumentando la permeabilidad del tejido³⁵.

La excreción del Ácido Hialurónico se puede realizar dentro de los tejidos, también se puede llevar a cabo por drenaje linfático, en aproximadamente un 85% a la corriente sanguínea o por metabolismo local³⁵.

En tejidos compacto el drenaje linfático es bajo, como la piel y las articulaciones, en estos tejidos se cree que su eliminación ocurre por degradación metabólica en su lugar de origen en un 20% o 30% y el resto por eliminación linfática. Una vez en el torrente sanguíneo, la eliminación resulta ser eficiente, con una vida media de 2,5 a 5,5 minutos y un metabolismo de 10 a 100 mg/día. La absorción principal de la sangre ocurre en las células endoteliales presentes en el hígado y se calcula que un 85-90% del Ácido hialurónico es desechado en este órgano, mediante endocitosis mediada por receptores ubicadas en las células endoteliales hepáticas sinusoidales. Por su parte los riñones extraen alrededor del 10%

pero excretan sólo el 1-2% por la orina. La excreción mediante la bilis en 24 horas es de alrededor del 0,7%, mediante las heces es de sólo el 0,5% y por los pulmones entre el 63% y el 20%³⁵.

La degradación del ácido hialurónico tiene carácter angiogénico favoreciendo los procesos de remodelación tisular. La estabilidad del ácido hialurónico es un indicio de madurez del tejido⁴⁰.

Sus propiedades analgésicas, a nivel general, podrían explicarse por la producción de radicales libres de la molécula al degradarse, lo que inhibe a algunas sustancias proinflamatorias como son las interleucinas (IL-1 β y IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y prostanglandinas³⁵.

2.3 Usos.

Las particulares propiedades fisicoquímicas y biológicas de esta molécula han permitido su uso en numerosas aplicaciones clínicas, como en casos de ortopedia, oftalmología, dermatología y odontología.

Los investigadores han desarrollado diferentes presentaciones de ácido hialurónico en forma de hidrogeles, esponjas, mallas, microesferas. La modificación más común del hialuronato es la reticulación para formar un hidrogel. Como ya se mencionó, su gran biocompatibilidad ha hecho que su uso sea en múltiples aplicaciones clínicas enfocadas sobre todo a la curación y regeneración de los tejidos durante los últimos años y como portador farmacológico³⁵.

El ácido hialurónico es una opción viable en biotecnología y medicina, sobre todo en los procesos de reparación tisular y como armazón en cultivos tisulares. Le favorece el que no sea una molécula antigénica, es decir, no desencadena respuestas inmunes cuando se inocular en los tejidos. La actividad del ácido hialurónico ofrece efectos beneficiosos en la aceleración y modulación de la respuesta del huésped debido a su no toxicidad,

biocompatibilidad y características fisicoquímicas y bioquímicas ya antes mencionadas^{43,40}.

Actualmente se usa en:

Dermatología

- Relleno dérmico.
- Cicatrización de heridas.

Ortopedia

- Artrosis de rodilla.
- Artritis reumatoide.

Oftalmología

- Cataratas.
- Xeroftalmia.
- Cirugía de ojos.

Odontología

- Regeneración periodontal.
- Cirugía oral.
- Úlceras (mucositis).

En la ingeniería de tejido se ha investigado por su papel en la organogénesis, migración celular y el desarrollo en general, las modificaciones del ácido hialurónico incluyen la reticulación y esterificación que proporciona mejor rigidez y estructura , también se ha visto como una opción como agente de administración de medicamentos para varias vías, incluidas las tópicas, parenterales, pulmonares, nasales y oftalmológicas. También tiene un uso muy amplio en la cosmética^{40,43}.

El ácido hialurónico estimula el proceso de renovación celular, que es dañado por el tratamiento de radioterapia, el cual afecta tanto células

cancerígenas como células sanas de la mucosa, cuya función es impedir el daño de patógenos y traumatismos.

El tratamiento de radioterapia llega a afectar con mucositis al 85% de los pacientes que la reciben, dañando a las células de la mucosa alterando su capacidad y creando la pérdida de integración en la célula y su función, la protección, dejando expuesto a músculos y nervios, produciendo ulceraciones o infecciones, dando como resultado dolor, inflamación y dificultad para tragar, los síntomas pueden aumentar ya que también se dañan las glándulas salivales, por este daño también se puede presentar xerostomía, como resultado se convierte en una afección dolorosa.

El ácido hialurónico ayuda a reducir el tiempo de dolor, gracias a sus características viscoelásticas creando un efecto de barrera la cual recubre la mucosa dañada, protegiendo gracias a su efecto bacteriostático, hidratando por su característica higroscópica, lubricando y aumentando la producción de colágeno y elastina los cuales regeneran la mucosa y protegen a músculos y terminaciones nerviosas^{27,35,37}.

En México podemos encontrar al ácido hialurónico junto con povidona (polivinilpirrolidona, PVP) como ingredientes principales, con el nombre de Gelclair® (Fig. 10), en presentación de gel oral concentrado para el enjuague bucal, en cajas de 3 y 10 sobres con 15 ml. cada uno. Su precio puede variar desde los MXN \$460 en su presentación de 3 sobres, hasta los MXN \$1,379 para la caja con 10 sobres^{46,47}.

Presentación de Gelclair®.



Figura 10. Presentación de Gelclair®. Imágenes tomadas y modificadas de Gelclair® [Internet]. Laboratorios Rubió. 2021 [citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.laboratoriosrubio.com/producto/gelclair/>

3 Utilización de Soluciones Electrolizadas de Superoxidación.

Las Soluciones electrolizadas de superoxidación (SES) son innovadores antisépticos, sanitizantes y desinfectantes que eliminan de forma efectiva y segura patógenos como: virus, bacterias, hongos, parásitos, esporas y levaduras^{50,51}.

El ácido hipocloroso (HOCl) inicia su uso durante la primera guerra mundial, los estudio fueron reportados por Alexis Carrel y Henry Dakin, los cuales descubrieron una solución de hipoclorito de sodio acidificado y tamponado (Solución de Dakin). La solución Dakin fue modificada a una concentración de 0,025% demostrando ser eficaz terapéuticamente como apósito en el manejo de heridas, este procedimiento fue conocido como técnica Carrel-Dakin⁵¹.

Los ingredientes activos de las SES son las especies activas de cloro y oxígeno obtenidas mediante electrólisis. Su versatilidad y seguridad han demostrado ser efectivas en el manejo de heridas diversas, como ya se mencionó, también demostrando que son ideales para la desinfección de áreas y material quirúrgico^{50,51}.

El ácido hipocloroso (HClO) es el componente mayor en las SES, ya que es la misma sustancia que producen las células del sistema inmune para su defensa, por lo que se conocen como antiséptico natural^{50,51}.

Las SES con elevado potencial de Óxido Reducción (REDOX, por sus siglas en inglés) inactivan virus al contacto, respecto a las bacterias, hongos, esporas y biofilm causan daño en sus estructuras internas y externas teniendo como resultado la ruptura de enlaces químicos y lisis osmótica, cuenta con un amplio espectro de acción microbicida y no genera resistencia bacteriana, una de sus cualidades es que no irrita piel ni mucosas, se puede usar en quemadura, heridas abiertas y cavidades, es incoloro e inodora planeta y contiene un pH neutro ofreciendo biocompatibilidad⁴⁴.

Se han utilizado para la prevención y tratamiento de procesos infecciosas⁴⁴.

3.1 Biotransformación

De acuerdo con la referencia de Lafaurie *et al.*, el HOCl biológicamente, se clasifica dentro de un grupo de moléculas pequeñas a las que se les conoce como especies reactivas del oxígeno (REDOX) que son sintetizadas por células del sistema inmune como lo son neutrófilos y macrófagos durante un proceso inmunológico conocido como: estallido respiratorio, durante la fagocitosis de antígenos (Fig. 11)⁵⁰.

Cuando un patógeno invade los tejidos los polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos son activados y la fagocitosis de los antígenos son el resultado del ensamblaje el inicio del estallido respiratorio, que es mediado por la NADPH oxidasa en la membrana de fagolisosoma⁵⁰.

Por otro lado, cantidades elevadas de oxígeno molecular se utilizan para producir radicales libres. El NADPH oxidasa, conlleva a una reducción al oxígeno molecular (O_2) catalizado en la membrana del fagosoma produciendo el anión (O_2^-). El O_2^- es conocido por su inestabilidad, la cual desproporciona gracias a la acción de las enzimas de superóxido dismutasa produciendo peróxido de hidrógeno (H_2O_2)⁵⁰.

Los complejos enzimáticos se vinculan con los compuestos halogenados plasmáticos como el cloro (Cl^-) ya que su concentración en el plasma es 1,000 veces mayor que otros compuestos halogenados, ahí es cuando el

sistema H_2O_2 -mieloperoxidasa utiliza al Cl^- dando como resultado el HOCl , este es altamente reactivo en contra de componentes esenciales de la célula microbiana⁵⁰.

Representación esquemática de la producción de HOCl a nivel intracelular durante el estallido respiratorio.

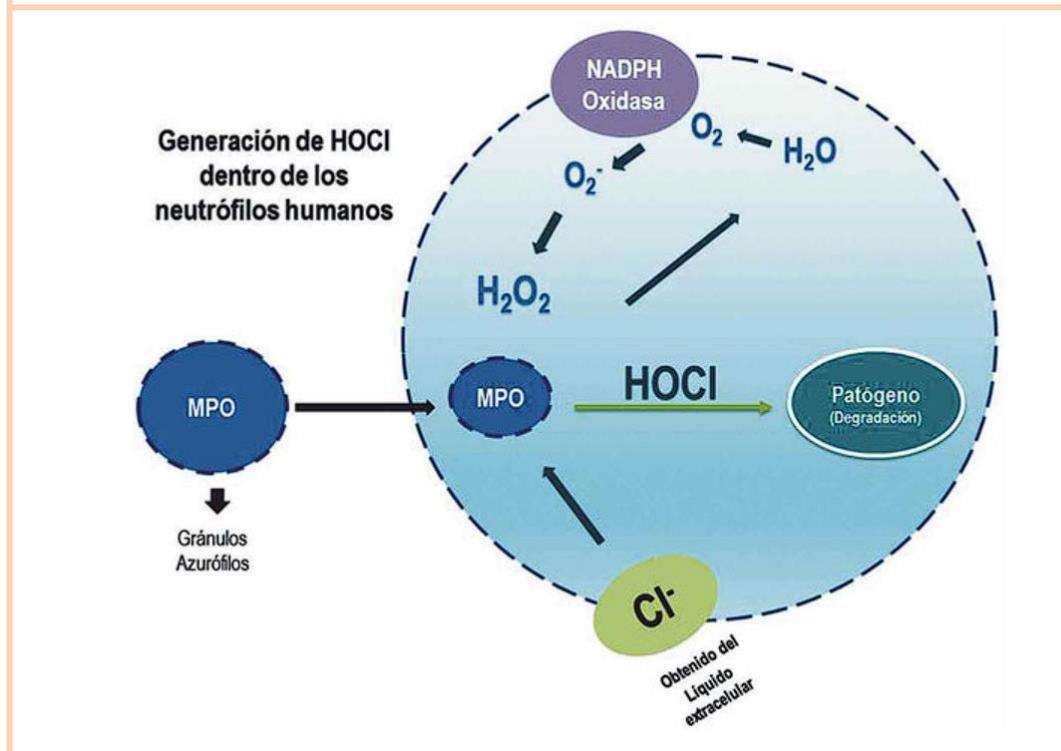


Figura 11. Representación esquemática de la producción de HOCl a nivel intracelular durante el estallido respiratorio. Lafaurie GI, Calderón JL, Zaror C, Millán LV, Castillo DM. Ácido Hipocloroso: una Nueva Alternativa como Agente Antimicrobiano y para la Proliferación Celular para Uso en Odontología. Int J Odontostomatol [Internet]. 2015 [citado el 9 de diciembre de 2023];9(3):475–81. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000300019

3.2 Producción química

Las soluciones electrolizadas se producen por electrólisis de agua pura con la adición de cloruro de sodio (NaCl) a una mezcla de cloruro de potasio (KCl) y cloruro de magnesio (MgCl₂) en una cámara de electrólisis, donde el ánodo (+) y el cátodo (-) están separados por una membrana no selectiva⁴⁵.

Los electrodos cuentan con un voltaje seguro, generalmente entre 9 y 10 V. La emulsión del NaCl en agua desionizada se disocia en Cloro (Cl⁻) cargado negativamente y en Sodio (Na⁺) cargado positivamente. Durante la electrólisis, se forma el hidróxido (OH⁻) y el hidrógeno (H⁺) gracias a que se disuelve por la existencia de agua. Los iones que cargados negativamente como el Cl⁻ y el OH⁻ son atraídos al ánodo y para traspasar electrones y convertirse en oxígeno gaseoso (O₂), cloro gaseoso (Cl₂), ácido hipocloroso (HOCl) y ácido clorhídrico (HCl), entre tanto los iones de carga positiva como H⁺ y Na⁺ se desplazan hacia el cátodo el cual recibe los electrones y los convierte en hidrógeno gaseoso (H₂) e hidróxido de sodio (NaOH). Mediante este proceso se generan 3 tipos de soluciones electrolizadas:

- Ácida
- Alcalina
- Neutra

Estas se distinguen por sus propiedades fisicoquímicas, como el pH, el potencial de óxido reducción (REDOX) y el contenido de cloro activo (CCA).

El agua electrolizada ácida y neutra, también son conocidas como agua funcional, agua electrolizada oxidante o Soluciones electrolizadas de superoxidación⁴⁵.

Así mismo, el agua electrolizada alcalina, se denomina agua electrolizada reductora o como agua electrolizada básica.

El agua recolectada del ánodo es distinguida con varios nombres algunos de ellos son: agua ácida electrolizada, agua ácida oxidante, agua de

oxidación, solución cloro-acuosa, solución de cloruro de sodio (NaCl) electrolizada, agua esteriloks, agua REDOX, agua fuertemente ionizada y agua súper oxidativa.

El agua electrolizada ácida, tiene una actividad biocida considerable, pero pierde rápidamente el REDOX y el Cl₂ a través de la evolución del cloro gaseoso, viendo afectada su eficacia ya que esta se ve disminuida. De manera opuesta, la pérdida de especies oxidantes de cloro y de REDOX del agua electrolizada neutra la cual cuenta principalmente HOCl es considerablemente más baja que de las soluciones ácidas. Como resultado, el agua electrolizada neutra podría utilizarse para el desarrollo de métodos más seguros y aceptables, ayudando a reducir al mínimo algunos de los problemas de salud, corrosión, seguridad y restringir los efectos tóxicos secundarios⁴⁵.

La fuerza microbicida con la que cuentan las soluciones electrizadas se enfoca en propiedades anteriormente señaladas (pH, REDOX y CCA)⁴⁵.

Las soluciones ácidas y neutras poseen un pH entre 2 y 7 cada una, un ORP de 1100 mV y un CCA de 10 a 90 mg/L. En tanto las soluciones alcalinas presentan un pH de 10 a 13, un ORP de -800 a -900 mV, un CCA <1 ppm⁴⁵.

No obstante, los tres tipos de soluciones se distinguen por presentar efectos desinfectantes, unas llegan a presentar más ventajas y desventajas sobre otras, por ejemplo, la solución ácida es corrosiva (oxidativa), principalmente para el aluminio, lo que disminuye su utilidad, al igual que las de un pH alcalino, ya que en esta se acortan notablemente la cantidad de cloro activo. En cambio las soluciones neutras presentan ciertas capacidades con respecto al ácida y alcalina, ya que su alto REDOX le confiere propiedades antimicrobianas, también se ha comprobado que tiene propiedades desintoxicantes y su pH neutro las hace fisiológicamente compatibles con los sistemas biológicos, por tal motivo es considerada inocua, atóxica, no corrosiva, no causa resistencia bacteriana y posee un amplio espectro, ya que su efectividad en la inactivación de microorganismos ha sido evaluada en cultivos puros de bacterias como:

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* y *Candida albicans*, entre otras⁴⁵.

3.3 Mecanismo de Acción.

El mecanismo de acción de la solución electrolizada de su peroxidación con pH neutro en las bacterias se atribuye al daño en la pared celular debido a su alto REDOX, el cual interrumpe en la membrana facilitando la acción del HClO que modifica sus flujos metabólicos y la producción de adenosina trifosfato (ATP) debido al cambio de flujo de electrones en la célula. Además, HClO, lleva a la muerte celular microbiana al oxidar reacciones celulares, rutas respiratorias y grupos sulfhídricos (-SH) de ciertas enzimas importantes en el metabolismo que realizan los carbohidratos. Estudios reportados en virus han demostrado que el tratamiento con Soluciones Electrolizada de Superoxidación con pH neutro disminuye en un 96% la infectividad del virus de la influenza⁴⁵.

El ácido hipocloroso es el componente activo del hipoclorito de sodio sin sus efectos adversos, convirtiéndolo en SES, tienen efectos antimicrobianos, que dentro de la cavidad oral podría considerarse como un potente antiplaca se reporta que ha demostrado tener un efecto antimicrobiano de amplio espectro en concentraciones que van desde 0,1 a 2,8 mg/ml en un periodo de exposición de dos min. Esta actividad microbicida, muestra ser más efectiva para bacterias que para esporas y hongos, y abarca microorganismos clínicamente relevantes como lo son bacterias Gram negativas, Gram positivas y hongos^{50,51}.

En cuanto a su efecto inflamatorio podemos tomar en cuenta las referencias consultadas de Lafaurie *et al.*, donde menciona la capacidad del HOCl para oxidar el aminoácido taurina e inducir la formación de cloro-aurina la cual posee actividad antimicrobiana de amplio espectro y larga duración siendo la principal responsable del efecto antimicrobiano. También el cloro-aurina tiene un efecto protector sobre los tejidos, ya que inhibe la producción de mediadores inflamatorios tales como anión superóxido, óxido nítrico, interleucinas y prostaglandinas en las células inflamatorias del tejido

afectado contribuyendo de esta forma con los procesos de protección tisular. Las SES tiene un efecto estimulante en la proliferación celular, durante traumatismos o daño a tejidos, mediado por el estímulo en la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidermal (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-1, FGF-2), factor de crecimiento del endotelio vascular y factor de crecimiento de tejido conectivo, de igual forma presenta una importante actividad oxidativa sobre el péptido del extremo N-terminal del TGF- β lo que facilita el acceso del HOCl al sitio activo de la molécula, resultando en la activación del factor, promoviendo proliferación⁵⁰.

3.4 Usos

Ya mencionadas las características de las SES, entendemos su estudio en medicina clínica y odontología.

Por sus efectos bactericidas, viricidas y fungicidas han demostrado ser útil en la prevención de infecciones que van desde tejido blando hasta infecciones a nivel óseo, ayudando a una adecuada cicatrización.

Su uso en la medicina clínica es señalado como antiséptico en desinfección de heridas de piel, siendo efectivas para la eliminación de esporas persistentes de *Bacillus anthracis* y *Clostridium difficile* en manos y piel.

También ha registrado en el tratamiento de úlceras y lesiones de piel que tienden a tener una lenta y deficiente cicatrización reporta Lafaurie que Selkon *et al.*, evaluaron clínicamente una versión de SES en el tratamiento de úlceras crónicas de miembros inferiores, revelando que los lavados del área afectada con SES permiten un apreciable incremento en el tejido de granulación y disminución del dolor. Otros estudios señalados por Lafaurie *et al.*, pudieron concluir que la aplicación de SES tres veces al día sobre el área afectada, acompañada de vendaje oclusivo, facilita y acelera el proceso de regeneración de tejidos asociado al control microbiano local, al generar un microambiente húmedo ideal para el tejido de granulación^{50,51}.

En la odontología un estudio que Lafaurie cita de Carrasco *et al.*, reporta la efectividad de las SES para prevenir infecciones y complicaciones postoperatorias en cirugía de terceros molares, como resultado se observó una menor incidencia en dolor, inflamación e infección con el uso de las SES, en comparación con el uso de los antibióticos⁵⁰.

Las SES se han utilizado en el área de endodoncia para irrigar conductos. Las casas comerciales lo recomiendan en periodoncia como coadyuvantes en tratamientos odontológicos como gingivitis, periodontitis, úlceras, estomatitis, candidiasis, quelitis y sialoadenitis, entre otros⁴⁹

Las SES, también se indican para los efectos orales causados por la radioterapia, se sugiere su aplicación de manera tópica en la encía con enjuagues orales, durante el tratamiento y una vez terminado⁴⁸.

En México podemos encontrar en varias presentaciones (Fig. 12) y de diferentes marcas. Los precios varían dependiendo la casa comercial y su presentación. Algunos de ellos se encuentran en el mercado desde MXN \$197 hasta los MXN \$990⁵².

Presentaciones de SES en México.



Figura 12. Soluciones Electrolizadas de Superoxidación - Google Shopping [Internet]. Google.com. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=soluciones+electrolizadas+de+superoxidacion&sca_esv=590909283&biw=1280&bih=585&tbm=shop&sxsrf=AM9HkKICXN3LOv3g3oN6S_CrVslrJbna-w%3A1702570152909&ei=qCh7ZYLjNsfJkPIP_Zy6sAM&aq=soluciones+electrolizadas+&gs_lp=Egtwcm9kdWN0cy1jYylac29sdWNpb25lcyBlbGVjdHJvbGl6YWVhcyAqAggBMgQQIxgnMgQQIxgnSM4QUABYwwFwAHgAKAEAmAFUoAGhAaoBATK4AQHIAQD4AQGIBgE&scient=products-cc

4 Conclusiones.

La prevención y un buen diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello son cruciales para la supervivencia de este padecimiento, el odontólogo debe dar a conocer los factores de riesgo a los pacientes y realizar exhaustivas exploraciones físicas. El paciente con cáncer de cabeza y cuello sometido a tratamiento oncológicos como la radioterapia debe de estar controlado por un equipo interdisciplinario. Entre los cuales, el odontólogo deberá brindar educación bucodental y medidas de higiene oral, previo al tratamiento informando al paciente las manifestaciones y efectos orales causados por la radioterapia. Esta información dará como ventaja una mejora en la calidad de vida del paciente, ayudando así, su habla, nutrición, fonación, masticación, deglución, etc.

Un tratamiento adecuado, para los pacientes radiados por cáncer de cabeza y cuello, ayuda con las molestias causadas por la radiación, como lo es la mucositis.

El uso del Ácido Hialurónico, como ayudante en la cicatrización con su excelente biocompatibilidad, efectos bacteriostáticos, antiinflamatorios, ayuda con las molestias y en el tiempo del padecimiento de la mucositis.

En cuanto al uso de las Soluciones Electrolizadas de Superoxidación podemos concluir que llegan a tener buenos efectos antiinflamatorios, cicatrizantes, dando como resultado una mejor calidad de vida al paciente oncológico.

Referencias

1. Cáncer [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2023 [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Granados M, Arrieta O, Hinjosa J. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 1st ed. México: El Manual Moderno; 2016.
3. Hernández JFG. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. Mediagraphic Literatura Biomédica. 2006 Julio-Agosto; 74(4): p. 287-293.
4. Estadísticas a propósito del Día mundial contra el Cáncer (4 de febrero). [Internet]. INEGI. 2023 [citado el 23 de Octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7969>
5. Neoplasias – Patología Oral, General, Bioestadística, Metodología de la Investigación [Internet]. Universidad MAYOR Patoral. 2013 [citado el 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://patoral.umayor.cl/neoplasias/>
6. López González JL, Navarro Expósito F, Molina Villaverde R, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine [Internet]. 2013;11(24):1447–60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213704980>
7. Chow LQM. Head and Neck Cáncer. Medicine [Internet]. 2020;382(1):60–72. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1715715?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
8. Cancer today [Internet]. International Agency for Research on Cáncer. 2020 [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>.
9. Cáncer de cabeza y cuello [Internet]. MedlinePlus. 2023 [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/headandneckcancer.html>

10. Brock L. Screening for oral cancer: A step by step guide for dental hygienists [Internet]. Dentistry News. 2018 [citado el 3 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://dentistryinsider.tamhsc.edu/screening-for-oral-cancer-a-step-by-step-guide-for-dental-hygienists/>
11. Cánceres de cabeza y cuello [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>
12. Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.
13. Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/carcinoma-de-celulas-escamosas>
14. Tumores de cabeza y cuello-O.R.L [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2023 [citado el 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/orl?start=10>
15. Bruballa R, Abuawad C, Boccalatte L, Larrañaga J. Carcinoma escamoso de lengua y metástasis renales bilaterales. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba [Internet]. 2021 [citado el 27 de octubre de 2023];78(2):184–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741322/#B6>
16. Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [citado el 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/bcl2>
17. García M, Vecino E. Vías de señalización intracelular que conducen a la apoptosis de las células de la retina. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología [Internet]. 2003 [citado el 15 de octubre de 2023];78(7):351–64. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912003000700004

18. Castro-Ortega A, Muela-Campos D, Soto-Barreras U, Bologna-Molina R. Expresión inmunohistoquímica de ki-67 en lesión central de células gigantes. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2019 [citado el 3 de noviembre de 2023];13(2):150–6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2019000200150
19. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2015 [citado el 11 de primavera de 2023];31(4):247–59. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852015000400002&script=sci_arttext
20. Cáncer en la mucosa oral – Patología Oral, General, Bioestadística, Metodología de la Investigación [Internet]. Universidad MAYOR Patoral. 2013 [citado el 5 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://patoral.umayor.cl/cancer-en-la-mucosa-oral/>
21. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral: Revisión bibliográfica. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2005 [citado el 7 de noviembre de 2023];21(6):287–95. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002
22. Álvaro NGV. Tumores de Cabeza y Cuello. *Revista médica clínica Las Condes*. 2007;18(4):408–18. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X0716864007321487&r=202>
23. La radioterapia y usted [Internet]. National Cancer Institute. [citado el 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/radioterapia-y-usted.pdf>
24. Dean Alicia, Roldan Juan, protocolo cancer de cabeza y cuello [Internet]. Fundación signo [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible

en:

https://www.fundacionsino.com/bazar/1/H%20Reina%20Sofia%20de%20Cordoba%20pro_ca_cabeza_cuello.pdf

25. Revisión sobre prevención y tratamiento de la mucositis oral en cáncer de cabeza y cuello. 2019 [citado el 2 de noviembre de 2023];10(4):269–77. Disponible en:

<http://file:///C:/Users/Ryze%203/Downloads/oca,+2444-7986-0010-0004-0269-0277.pdf>

26. Jeldres M, Amarillo D, Lorenzo F, García F, Cuello M. REVISIÓN: Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. INNOTEC [Internet]. 2021 [citado el 2 de noviembre de 2023];6(1):4–13. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972021000100004

27. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. Onco Targets Ther [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2023];9:2007. Disponible en:

<https://www.dovepress.com/mechanism-based-management-for-mucositis-option-for-treating-side-effects-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>

28. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan LK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. Neoplasia [Internet]. 2004;6(5):423–31. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558604800198>

29. Singh V, Singh A. Oral mucositis. Natl J Maxillofac Surg [Internet]. 2020 [citado el 14 de NOVIEMBRE de 2023];11(2):159. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8051654/>

30. Mayo Clinic. [Online].; 1998-2023 [cited 2023 11 1]. Available from:

<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/head-and-neck-cancers/symptoms-causes/syc-20354171>

31. Moreno IG. Follow-up in head and neck cancer. What the radiologist must know. Elsevier. 2020 enero- febrero; 66(1): p. 13-27.
32. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer [Internet]. 2020;126(19):4423–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33100>
33. Ácido hialurónico [Internet]. Quimica.es. [citado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.quimica.es/enciclopedia/%C3%81cido_hialur%C3%B3nico.html
34. Ubiñas D, Michelle K. Efectos del ácido hialurónico en la extracción quirúrgica del tercer molar inferior: estudio clínico aleatorio controlado con placebo. 2019 [citado el 2 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=258204>
35. Limonta Alonzo LY, Alfaro Manzanares CA, Carranza Velásquez NI. Uso del Ácido Hialurónico versus miel de Abeja como Tratamientos Aceleradores del proceso de Cicatrización Post-extracción en pacientes atendidos en Cirugía oral Il en las Clínicas Odontológicas de la UNAN-Managua en el periodo de Julio-Octubre del 2016 [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2016 [citado el 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/4404/>
36. Ácido hialurónico: más que una molécula hidratante [Internet]. Quimidroga. 2022 [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.quimidroga.com/2022/04/27/ácido-hialurónico-mas-que-una-molecula-hidratante/>
37. Megías M, Molist P, Pombal MÁ. La célula. Ampliaciones. Ácido hialurónico. Atlas de Histología Vegetal y Animal [Internet]. Atlas de histología vegetal y animal. [citado el 15 de noviembre de 2023].

Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/2-hialuronico.php>

38. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. N Am J Med Sci [Internet]. 2013 [citado el 25 de noviembre de 2023];5(5):309. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.112473>
39. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev Med Chil [Internet]. 2011 [citado el 28 de noviembre de 2023];139(3):373–81. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300015
40. Ferraresi G. Ácido hialurónico [Internet]. X115®. Jarmy srl; 2018 [citado 2023]. Disponible en: <https://magazine.x115.it/es/x115/acido-hialuronico/>
41. Guerra Tapia A, Gómez de la Fuente E. El ácido hialurónico y sus aplicaciones en dermatología. Aurora Guerra Tapia y Enrique Gómez de la Fuente. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 1998 [citado el 26 de noviembre de 2023];89(9):435–43. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-el-acido-hialuronico-sus-aplicaciones-articulo-13003360>
42. Ilustración acerca Ácido hialurónico HA Hyaluronio Fórmula química estructural y molécula 3d modelo Átomos con codificación de color Ilustración del vector. Ilustración de ciencia, arruga, antioxidante - 171223709. Time [Internet]. [citado el 1 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://es.dreamstime.com/ácido-hialurónico-ha-hyaluronio-fórmula-química-estructural-y-molécula-d-modelo-átomos-con-codificación-de-color-vector-image171223709>
43. Ácido hialurónico. Estructura, funciones, propiedades y usos [Internet]. Leerciencia.net. [citado 2023]. Disponible en: <https://leerciencia.net/acido-hialuronico-estructura-funciones-obtencion-propiedades-y-usos/>

44. Esteripharma. Soluciones Electrolizadas de Superoxidación (SES) INNOVACIÓN TÉCNOLOGÍA EN DESINFECCIÓN [Internet]. Youtube; 2022 [citado noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Wrb5BQEBCY4>
45. Vázquez y Ma. Andrea Trejo Márquez ALR, editor. Paciencia pa todos [Internet]. Vol. 3. 2018 [citado el 29 de octubre de 2023]. Disponible en: https://portal.cuautitlan.unam.mx/revista_paciencia/03/r_paciencia03.pdf
46. Gelclair® [Internet]. Laboratorios Rubió. 2021 [citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.laboratoriosrubio.com/producto/gelclair/>
47. Gelclair - Google shopping [Internet]. Google.com. [citado el 11 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=gelclair&sca_esv=590870356&bm=shop&sxsrf=AM9HkKkylgioPHAGgStE3sRbYEC3U95QJA:1702553637248&source=inms&biw=1280&bih=585&dpr=1.5
48. Gamboa EA, Castillo RJ, Zarco BRI. Manejo odontológico en el paciente con cáncer de cabeza y cuello sometido a cirugía, radioterapia y/o quimioterapia. Rev Odontol Mex [Internet]. 2021 [citado el 10 de diciembre de 2023];24(2):157–66. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98096>
49. Hernández Nava DL. Solución electrolizada de superoxidación como irrigante en Odontología [Internet]. Ontogénesis. [citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.odontogenesis.com.mx/solucion-electrolizada-de-superoxidacion-como-irrigante-en-odontologia/>
50. Lafaurie GI, Calderón JL, Zaror C, Millán LV, Castillo DM. Ácido Hipocloroso: una Nueva Alternativa como Agente Antimicrobiano y para la Proliferación Celular para Uso en Odontología. Int J Odontostomatol [Internet]. 2015 [citado el 9 de diciembre de

2023];9(3):475–81. Disponible en:
https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000300019

51. Carrasco Rueda CA, Vinitzky Brener I, Rodríguez Colín E. Efectividad del uso transoperatorio de solución electrolizada de superoxidación para la prevención de infecciones postoperatorias en cirugía de terceros molares. Rev ADM [Internet]. 2023;80(2):76–81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2023/od232c.pdf>
52. Soluciones electrolizadas de superoxidacion - Google Shopping [Internet]. Google.com. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=soluciones+electrolizadas+de+superoxidacion&sca_esv=590909283&biw=1280&bih=585&tbm=shop&sxsrf=AM9HkKICXN3LOv3g3oN6S_CrVslrJbna-w%3A1702570152909&ei=qCh7ZYLjNsfJkPIP_Zy6sAM&oq=soluciones+electrolizadas+&gs_lp=Egtwcm9kdWN0cy1jYylac29sdWNpb25lcyBlbGVjdHJvbGl6YWRhcyAqAggBMgQQIxgnMgQQIxgnSM4QUABYwwFwAHgAkAEAmAFUoAGhAaoBAtK4AQHIAQD4AQGIBgE&scient=products-cc

Referencias Figuras

1. Figura 1. Anatomía de las regiones de la cabeza y el cuello, donde se pueden observar las áreas anatómicas de los senos paranasales, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe y cavidad oral. Figura tomada de López González JL, Navarro Expósito F, Molina Villaverde R, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine [Internet]. 2013;11(24):1447–60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213704980>.
2. Figura 2. Regiones anatómicas del cáncer de cabeza y cuello. Figura tomada de Cánceres de cabeza y cuello [Internet]. Instituto Nacional

del Cáncer. 2021 [citado el 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>

3. Figura 3. Equipo utilizado para radioterapia de haz externo. Figura tomada de La radioterapia y usted [Internet]. National Cancer Institute. [citado el 1 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/radioterapia-y-usted.pdf>
4. Figura 4. Fases en desarrollo de la mucositis. Figura modificada de Ruiz-Eskide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev Med Chil [Internet]. 2011 [citado el 28 de noviembre de 2023];139(3):373–81. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300015
5. Figura 5. Fórmula estructural y molecular del ácido hialurónico. Información tomada y modificada de: Ilustración acerca Ácido hialurónico HA Hyaluronio Fórmula química estructural y molécula 3d modelo Átomos con codificación de color Ilustración del vector. Ilustración de ciencia, arruga, antioxidante - 171223709 [Internet]. [citado el 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://es.dreamstime.com/ácido-hialurónico-ha-hyaluronio-fórmula-química-estructural-y-molécula-d-modelo-átomos-con-codificación-de-color-vector-image171223709>.
6. Figura 6. Estructura más detallada del ácido hialurónico. Ácido hialurónico. Estructura, funciones, propiedades y usos [Internet]. Leerciencia.net. [citado 2023]. Disponible en: <https://leerciencia.net/acido-hialuronico-estructura-funciones-obtencion-propiedades-y-usos/>
7. Figura 7. Esquema de la síntesis de ácido hialurónico en la membrana plasmática por la sintasa del ácido hialurónico. Imagen tomada de: Megías M, Molist P, Pombal MÁ. La célula. Ampliaciones. Ácido hialurónico. Atlas de Histología Vegetal y

- Animal [Internet]. Atlas de histología vegetal y animal. [citado el 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/2-hialuronico.php>
8. Figura 8. Modelo del peso molecular del ácido hialurónico. Figura tomada de Ferraresi G. Ácido hialurónico [Internet]. X115®. Jarmy srl; 2018 [citado 2023]. Disponible en: <https://magazine.x115.it/es/x115/acido-hialuronico/>
 9. Figura 9. Propiedades del ácido hialurónico. Creación propia con información tomada de Ubiñas D, Michelle K. Efectos del ácido hialurónico en la extracción quirúrgica del tercer molar inferior: estudio clínico aleatorio controlado con placebo. 2019 [citado el 2 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=258204>
 10. Figura 10. Presentación de Gelclair®. Imágenes tomadas y modificadas de Gelclair® [Internet]. Laboratorios Rubió. 2021 [citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.laboratoriosrubio.com/producto/gelclair/>
 11. Figura 11. Representación esquemática de la producción de HOCl a nivel intracelular durante el estallido respiratorio. Lafaurie GI, Calderón JL, Zaror C, Millán LV, Castillo DM. Ácido Hipocloroso: una Nueva Alternativa como Agente Antimicrobiano y para la Proliferación Celular para Uso en Odontología. Int J Odontostomatol [Internet]. 2015 [citado el 9 de diciembre de 2023];9(3):475–81. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000300019
 12. Figura 12. Soluciones Electrolizadas de Superoxidación - Google Shopping [Internet]. Google.com. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=soluciones+electrolizadas+de+superoxidacion&sca_esv=590909283&biw=1280&bih=585&tbm=sho

p&sxsrf=AM9HkKICXN3LOv3g3oN6S_CrVslrJbna-
w%3A1702570152909&ei=qCh7ZYLjNsfJkPIP_Zy6sAM&oq=soluci
ones+electrolizadas+&gs_lp=Egtwcm9kdWN0cy1jYylac29sdWNpb
25lcyBlbGVjdHJvbGl6YWRhcyAqAggBMgQQIxgnMgQQIxgnSM4Q
UABYwwFwAHgAkAEAmAFUoAGhAaoBATAK4AQHIAQD4AQQIBg
E&scient=products-cc

Referencias cuadros

1. Cuadro 1. Clasificación de neoplasias malignas en glándula tiroides y paratiroides. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.
2. Cuadro 2. Clasificación de neoplasias malignas epiteliales de cabeza y cuello. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.
3. Cuadro 3. Clasificación de los tumores neuroectodérmicos de cabeza y cuello. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.
4. Cuadro 4. Clasificación de las neoplasias malignas mesenquimales de cabeza y cuello. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.
5. Cuadro 5. Clasificación de las neoplasias malignas de la glándula salival. Cuadro modificado con información de Harrison L, Sessions R, Kies M. Cáncer de cabeza y cuello Enfoque multidisciplinario. 4 ed. Philadelphia: AMOLCA; 2016.
6. Cuadro 6. Fases del desarrollo de la mucositis. Creación propia con información tomada de Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan LK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation

therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. Neoplasia [Internet]. 2004;6(5):423–31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558604800198>

7. Cuadro 7. Grados de la mucositis oral según la OMS. Creación propia con información tomada de Singh V, Singh A. Oral mucositis. Natl J Maxillofac Surg [Internet]. 2020 [citado el 14 de NOVIEMBRE de 2023];11(2):159. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8051654/>
8. Cuadro 8. Concentración del Ácido Hialurónico en Tejidos, información tomada de Guerra Tapia A, Gómez de la Fuente E. El ácido hialurónico y sus aplicaciones en dermatología. Aurora Guerra Tapia y Enrique Gómez de la Fuente. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 1998 [citado el 26 de noviembre de 2023];89(9):435–43. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-el-acido-hialuronico-sus-aplicaciones-articulo-13003360>