



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

FACTORES ASOCIADOS DE MANIFESTACIONES  
ORALES EN PACIENTES CON TRATAMIENTO PARA  
CÁNCER: REVISIÓN DE LA LITERATURA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

SAMIA DENISSE MUNGUÍA ANDRÉS

TUTOR: Dr. JAVIER PORTILLA ROBERTSON

ASESORA: Mtra. ROSAURA IDANIA GUTIÉRREZ VARGAS



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.



---

***“Las personas, como las luciérnagas, necesitan la noche para brillar, no existe criatura más fascinante que aquella que es capaz de crear luz en la oscuridad ” ... Arthur Shopenhauer***

Agradezco a Dios porque mi existencia carecería de sentido sin su presencia en mi vida, por enviarme fortaleza en momentos de adversidades.

A mi familia; a mi madre por ser el pilar de mi formación y guía, por impulsarme desde muy joven para ser quien soy; sé que nos costó desprendernos tan pronto pero solo fue en físico porque siempre estás en mi corazón; a mi padre por enseñarme a luchar por mis deseos y objetivos, por formar mi carácter para no dejarme vencer; a mi hermana que es uno de mis grandes tesoros en esta vida, me ha ayudado pese a todas nuestras diferencias y conflictos, es mi compañera de vida, de aventuras, risas y tristezas, China, gracias por todo lo que eres para mí, porque sé que seguiremos discutiendo pero también sé que siempre te adoraré.

Doy gracias a todos aquellos que, de manera directa e indirecta, me ayudaron a seguir adelante, a la familia Juárez Rentería por brindarme un espacio en su hogar, por enseñarme a ver las cosas desde otro punto de vista, por sus consejos, ánimos y tiempo para brindarme fortaleza en momentos de adversidad. A Ana por convertirse en mi otra hermana y mostrarme la grandeza de su corazón, muchas gracias don José y Tesoro por ser quienes son, siempre estarán en mi corazón y en mis suplicas a Dios.

A la UNAM por ser mi segunda casa, darme grandes lecciones de vida con cada uno de mis profesores y pacientes, por las amistades que encontré aquí y que se convirtieron en verdaderos hermanos.

Doctora Rosaura muchas gracias por ser mi guía y asesora para culminar este trabajo, sin usted yo hubiese estado muy perdida.

Son muchas las estrellas que se me ha permitido conocer y que me han guiado de muchas formas. Gracias a cada una de ellas por permitirme aprender más, no solo de forma profesional sino también personal.



## ÍNDICE

### Contenido

I. INTRODUCCIÓN .....	5
II. ANTECEDENTES .....	6
2.1 Epidemiología .....	8
2.2. Etiopatogenia .....	10
2.2.1 Teorías de la etiopatogenia del cáncer: .....	11
2.2.2 Ciclo celular sin alteración .....	14
2.2.3 Reguladores genéticos de la mitosis normal y anormal .....	18
2. 3. Terapéutica .....	22
2.3.1 Extirpación Quirúrgica.....	23
2.3.2 Hormonoterapia .....	23
2.3.3 Terapia por radiación .....	24
2.3.4 Principios de quimioterapia .....	28
2.4 Manifestaciones orales secundarias al tratamiento por cáncer .....	31
2.4.1 Mucositis oral.....	33
2.4.2 Disgeusia (alteraciones en el sabor).....	37
2.4.3 Xerostomía .....	38
2.4.4 Caries .....	39
2.4.5 Trismos.....	41
2.4.6 Osteonecrosis.....	41
2.4.7 Infecciones oportunistas .....	43
2.4.8 Alteraciones dentales.....	45
III. PLANTEAMIENTO .....	50
IV. JUSTIFICACIÓN .....	51
V. OBJETIVO .....	52
VI. MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	52
6.1 Tipo de estudio .....	52
6.2 Población de estudio .....	52
6.3 Muestra .....	53
6.4 Criterios de inclusión .....	53
6.5 Criterios de exclusión .....	53



---

VII.ANÁLISIS.....	54
VIII.RESULTADOS.....	54
IX.CONCLUSIONES.....	64
X.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67



## I. INTRODUCCIÓN

Con el paso del tiempo la incidencia de cáncer ha aumentado considerablemente. No obstante, la investigación en la prevención, diagnóstico y tratamiento han mejorado, pasando a ser más eficaces en limitar el daño al paciente.

Como se describirá más adelante, el tratamiento contra el cáncer que reciben los pacientes son, principalmente, la quimioterapia, radioterapia, cirugía oncológica y trasplante de células hematopoyéticas. Sin embargo, la falta de selectividad de estos hace que actúen de manera indiscriminada sobre células normales produciendo efectos tóxicos en aquellas células que se caracterizan por su alta replicación mitótica, careciendo de falta de selectividad específica para la célula oncológica. De esta manera será el mismo tratamiento el causante de un número evidente de manifestaciones orales en el paciente. Afectando la calidad de vida en el paciente por lo que es de vital importancia para el cirujano dentista tener conocimiento sobre dichas manifestaciones.

La diversidad de aquellos factores que predispongan a la expresión de manifestaciones orales será dependiente de factores de riesgo o asociados que permitirán en conjunto una mayor manifestación, el interés de conocer los factores asociados a las patologías orales será la intervención temprana para controlar o erradicar en manera de lo posible la patología bucal desencadenada por el tratamiento antineoplásico. Esta investigación buscará localizar aquellos factores asociados de forma sistemática y más actual encontrados en la literatura.



## II. ANTECEDENTES

Desde la antigüedad el cáncer ha sido descrito por diversas culturas y ha sido mencionado en antiguos escritos de la India, Egipto, Babilonia y Grecia. Hipócrates (460-377 a.C.) fue el primero en mencionar el término *carcinoma*, para diferenciar el crecimiento maligno del benigno y describir el cáncer de mama.<sup>1</sup>

El cáncer ha sido descrito por varios autores como “un trastorno de diferenciación y crecimiento celular alterado, resultando de este proceso una neoplasia”<sup>2</sup>. Sin embargo otros autores describen a la neoplasia como *“un crecimiento autónomo de los tejidos que escapa de las restricciones normales de la proliferación celular y exhibe variables de su fidelidad con los precursores, puesto que en algunos casos, como por ejemplo el linfoma folicular, la acumulación de células neoplásicas refleja un escape de los mecanismos reguladores de la supervivencia celular y muerte”*, describiendo no solo el proceso neoplásico como la proliferación celular sino también como la modificación variable de la diferenciación de los tipos celulares incluidos *“por consiguiente, en cierto sentido, el cáncer puede parecer una “parodia” del desarrollo normal”*.<sup>1</sup>

Por otra parte, autores como Mohán dice que *“la definición más satisfactoria de neoplasia o tumor es una masa de tejido formada como resultado de la proliferación anómala, excesiva, no coordinada, autónoma y sin propósito de las células, incluso después del suspendido estímulo para el crecimiento que lo produjo”*.<sup>3</sup>



La OMS define al cáncer como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana (OMS).<sup>4</sup>

Tratar de definir a esta enfermedad sigue siendo aún complejo y no existe una sola definición para el cáncer, sin embargo se debe tomar en cuenta que es una enfermedad crónico degenerativa multifactorial, su etiología se puede deber principalmente a una carga genética, una exposición constante de factores externos que causen un desequilibrio proliferativo como lo son las exposiciones a agentes químicos o físicos o por contraer alguna enfermedad previa que pueda aumentar el riesgo de desarrollarlo, por ejemplo el virus del papiloma humano (VPH) el cual está relacionado con cáncer cervicouterino entre otros.

Una neoplasia (del griego neo "nuevo" y plasma "cosa" formada) es una neoformación constituida por acumulación anormal de células anormales, la palabra neoplasia a menudo es sinónimo de tumor que denota solo tumefacción, la cual es relacionado a los signos clásicos de la inflamación, a su vez el vocablo *cáncer* fue introducido por Hipócrates (460-377 a.C.) como *Karkinos*, Cáncer que significa "cangrejo" reflejando así su carácter



ya que se fija como dicho animal, y a su vez adopta su forma abigarrada con ramificaciones que se adhieren a todo tejido que se encuentra en sus cercanías.<sup>5</sup>

## **2.1 Epidemiología**

El cáncer es una de las enfermedades con mayor tasa de incidencia en el mundo, su tratamiento continúa en constante investigación y los métodos de prevención siguen siendo controversiales.

Los últimos datos provenientes del Informe Mundial sobre el Cáncer en el 2014 de la International Agency for Research on Cancer (IARC) (Imagen 1)<sup>6</sup>, señalan que en el año 2012 se presentaron aproximadamente 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de defunciones por esta causa, así como 32.6 millones de personas sobrevivientes a la enfermedad (es decir, que han pasado cinco años después del diagnóstico sin presentar recurrencias), la incidencia anual del cáncer en la población de 0 a 14 años es de 12.45 casos por cada 100 000 personas a nivel mundial de ese grupo de edad.<sup>6,7</sup>

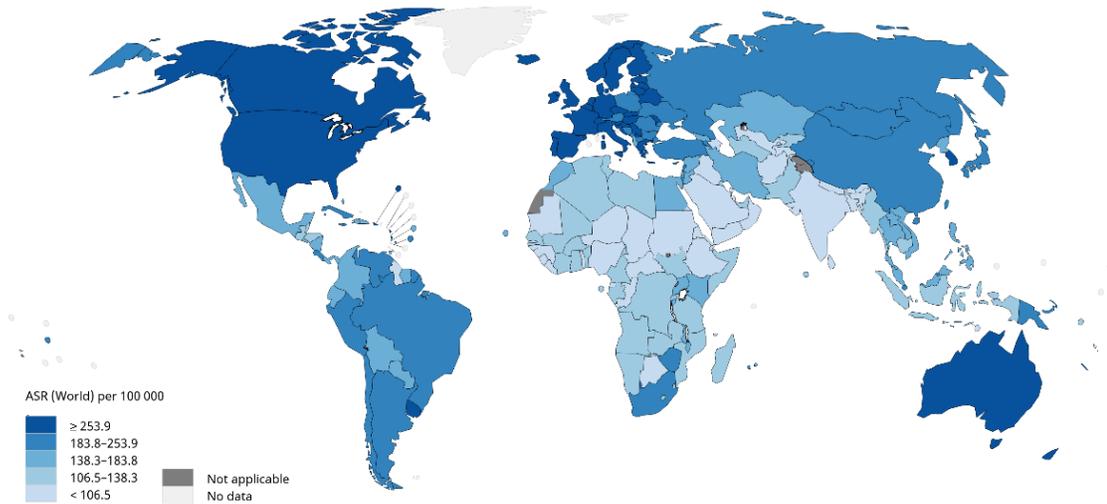
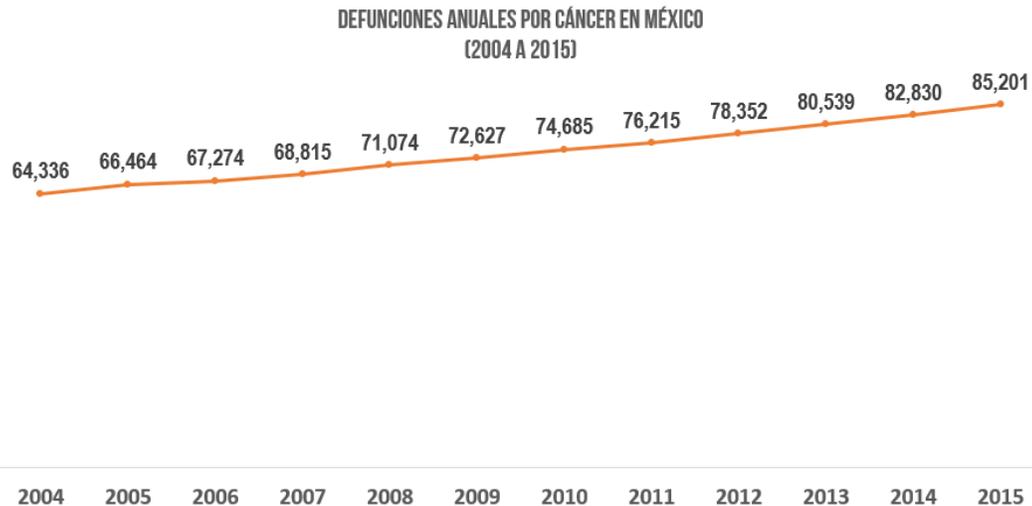


Imagen 1. Estimación de incidencia de cáncer mundial (todas las edades y tipos de cáncer).

No obstante, se debe tener precaución al interpretar estas estimaciones, dada la limitada calidad y cobertura de los datos sobre el cáncer en todo el mundo, particularmente en los países de ingresos bajos y medios.<sup>7</sup>

En México las cifras de incidencia de cáncer proceden de tasas regionales de mortalidad y estudios de supervivencia. De acuerdo con el INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía) en el año 2015 fallecieron 85 mil 201 personas en México por todos los tipos de cáncer "neoplasia o tumores malignos" (ver gráfica 1)<sup>7</sup>. Esta cifra representó el 13 por ciento de las muertes totales del país, es decir, mueren 202 personas cada día por esta enfermedad crónica, posicionándola como la tercera causa de muerte después de enfermedades del corazón y diabetes.<sup>8</sup>



Grafica1.Mortalidad por cáncer en México desde el 2014 hasta el año 2017, INEGI 2018.

La OMS calcula que en las siguientes décadas los casos nuevos de cáncer aumentarán un 70%; las acciones para su prevención y tratamiento han cobrado especial relevancia en los sistemas de salud.<sup>6</sup>

## 2.2. Etiopatogenia

La carcinogénesis u oncogénesis es el “mecanismo de inducción de los tumores”, los agentes que pueden inducir los tumores son llamados agentes carcinógenos. La etiopatogenia del cáncer se explica bajo cuatro principios:

- La patogenia molecular del cáncer (genes y cáncer)
- Los carcinógenos químicos y la carcinogénesis química
- Los carcinógenos físicos y la carcinogénesis por radiación
- Los carcinógenos biológicos y la oncogénesis viral.



Por lo tanto, los mecanismos por el que una célula normal se transforma en una cancerosa son complejos, según Mohán actualmente se encuentran cinco teorías aceptadas respecto a su origen.<sup>9</sup>

### **2.2.1 Teorías de la etiopatogenia del cáncer:**

#### **1. Monoclonalidad de los tumores**

Basada en una fuerte evidencia que sostiene que la mayoría de los cánceres humanos se origina con un único clon de células por causa de una transformación genética o mutación.

#### **2. Teoría del campo del cáncer:**

En un órgano que desarrolla cáncer, en el telón de fondo de las células normales existe un número limitado de células que tienen transformación maligna después de sufrir una secuencia de cambios bajo la influencia de agentes etiológicos. Esto se denomina “efecto de campo”.<sup>3</sup>

#### **3. Procesos de múltiples pasos de crecimiento y progresión del cáncer**

La carcinogénesis es un proceso gradual de múltiples pasos que afecta a muchas generaciones de células. Las distintas causas pueden actuar sobre la célula una después de la otra (procesos de múltiples golpes). El mismo proceso también está involucrado en un mayor progreso del tumor.



Finalmente, las células así formadas son células genética y fenotípicamente transformadas que tiene rasgos de malignidad.<sup>9</sup>

#### **4. Teoría genética del cáncer**

El crecimiento celular de los tipos normales y anormales está bajo control genético. En el cáncer existen anomalías genéticas en las células o los genes son anormales con expresión normal. Las anomalías en la composición genética pueden provenir de mutaciones hereditarias o inducidas por agentes carcinogénicos etiológicos, como las sustancias químicas, virus y radiación. Las células mutadas transmiten estas características a su progenie.<sup>1</sup>

Así pues, la carcinogénesis puede ser dada por varios factores entre los que están:

##### **A) Carcinogénesis Física**

La carcinogénesis física puede ser causada por radiación de luz ultravioleta (rayos UV) y radiación ionizante. En la radiación UV, por ejemplo, causante del geroderma pigmentoso, predispone a cáncer de piel desde edades muy tempranas. Mientras que de la radiación ionizante como mayor ejemplo estarían aquellas personas que sobrevivieron en las ciudades de Hiroshima y Nagasaki después de la 2ª guerra mundial con mayor frecuencia de tumores malignos, leucemias, distintos tipos de tumores sólidos de mama, colon, tiroides y pulmón.



## B) Carcinogénesis Biológica

Los estudios epidemiológicos nos muestran una estrecha relación entre los diferentes tipos de cánceres asociados a:<sup>10</sup>

- ❖ Parásitos: Como infección en la vejiga por *Schistosoma haematobium* asociada con el carcinoma epidermoide.
- ❖ Hongos: Como el *Aspergillus Flavous* crece en los granos almacenados y libera aflatoxina asociado al carcinoma hepatocelular.
- ❖ Bacterias: Como el *Helicobacter Pylori* que coloniza la mucosa gástrica y cuya infección prolongada puede conducir a un linfoma gástrico.
- ❖ Virus: El virus podrá integrarse al ADN de la célula huésped o puede replicarse en ella con lisis posterior de la célula infectada y liberación de viriones
- ❖ Carcinogénesis hereditaria: La predisposición a algunas formas de cáncer puede ser hereditaria y transmitida, actualmente aumenta la sospecha de la susceptibilidad heredada para desempeñar un papel en la génesis de varios cánceres. Siendo la retinoblastoma de la niñez el ejemplo más notorio.<sup>3</sup>

Para poder hablar de la etiopatogenia del cáncer deberemos abordar primeramente el mecanismo el ciclo normal de división celular.



## 2.2.2 Ciclo celular sin alteración

Las células “normales”, hablando de ellas como células sin alteraciones, incluso aquellas que se dividen con mayor rapidez, reciben un control en la velocidad y localización de su proliferación y acumulación. El cáncer se origina cuando las mutaciones del ADN se acumulan dentro de la célula; debido a que la mayoría de los cánceres se caracterizan por una proliferación celular descontrolada es importante comprender el funcionamiento del ciclo celular normal.<sup>1,11</sup>

El ciclo celular es una secuencia ordenada de sucesos que ocurre cuando la célula duplica su contenido (duplicación genética) y se divide en dos células hijas genéticamente iguales, comprende de varias fases, la interfase es la parte previa de la mitosis y consta de cuatro periodos denominados fase G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M (mitosis) (Imagen 2).

La fase G<sub>1</sub> (Gap<sub>1</sub>) ocurre después de la fase posmitosis cuando se detiene la síntesis del ADN y se lleva a cabo la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas, la célula crece. Posteriormente continuará la fase S donde ocurre la síntesis del ADN, teniendo como resultado el desarrollo de dos conjuntos separados de cromosomas, uno para cada célula hija, la fase G<sub>2</sub> (Gap<sub>2</sub>) es la fase premitótica y es similar a la G<sub>1</sub> en donde se detiene la síntesis del ADN, pero continúa la síntesis del ARN y proteínas. La fase M es la fase de división nuclear y división citoplasmática. Las células que se dividen continuamente pasan de división mitótica a división mitótica. Cuando las células son altamente especializadas abandonan el ciclo celular

y permanecen en estado de reposo conocido como  $G_0$  como es el caso de las neuronas.<sup>2</sup>

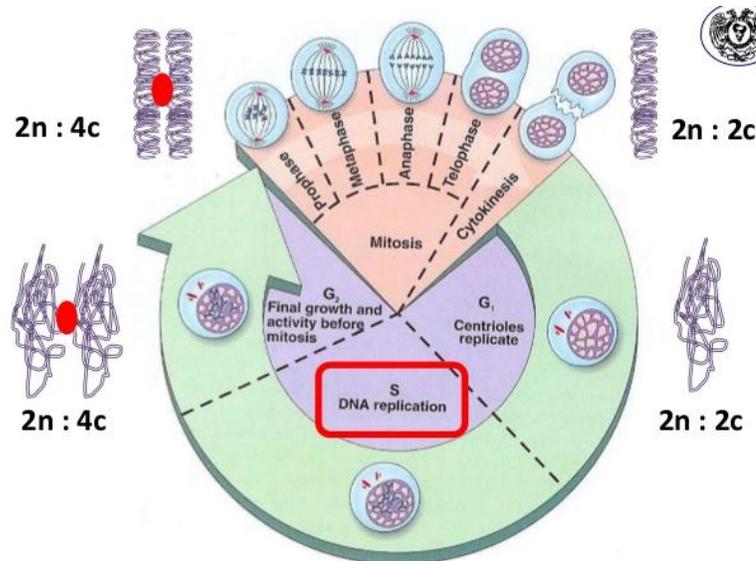


Imagen 2. Fases del ciclo celular <sup>12</sup>

El ciclo celular es altamente regulado por una serie de proteínas o enzimas que se encargarán de preparar lo necesario para cada fase (Imagen 3) y que una vez terminada su función “desaparecerán”. Las ciclinas son un grupo de proteínas que controlan la entrada y progresión de las células a través del ciclo celular, las ciclinas se unen a proteínas denominadas cinasas dependientes de la ciclina (CDK), las cinasas son enzimas que fosforilan proteínas. Las CDK fosforilan proteínas específicas y se expresan en forma continua durante el ciclo celular, pero en una forma inactiva, mientras que las ciclinas se sintetizan durante fases específicas del ciclo celular y después se degradan. Cada etapa del ciclo celular se relaciona con diferentes conjuntos de ciclinas y CDK, los complejos de CDK-ciclina están regulados a su vez por la fijación de inhibidores de CDK (CKI). Los





el proceso de adaptación y aumento de número de células mediante división mitótica, en el tejido normal la proliferación está regulada de manera que las células que se dividen en forma en que sean equivalentes al número de células que mueren.<sup>1</sup>

Por otra parte, la diferenciación celular es el proceso por medio del cual las células se convierten progresivamente en tipos celulares especializados, este proceso da como resultado una célula completamente diferenciada que tiene un conjunto de características específicas estructurales, funcionales y de esperanza de vida.<sup>2</sup>

La anaplasia es la falta de diferenciación celular y es un rasgo característico de la mayoría de los tumores malignos, dependiendo del grado de diferenciación será el grado de la anaplasia.<sup>3</sup>

Las células de crecimiento en un órgano se relacionan con las células vecinas, crecen bajos controles de crecimiento normal, realizan su función asignada y existen en un equilibrio entre la velocidad de proliferación celular y la velocidad de muerte celular, por lo tanto, las células cancerosas muestran un carácter “antisocial” puesto que:<sup>3</sup>

- Desobedecen señales de control de crecimiento, proliferan rápidamente
- Escapan de las señalizaciones de muerte
- El desequilibrio entre la proliferación celular y la muerte produce un crecimiento excesivo



- Pierden propiedades de diferenciación por lo que no cumplen ninguna función
- Debido a la pérdida de los controles de crecimiento las células cancerosas son genéticamente inestables y desarrollan mutaciones nuevas
- Invaden al tejido vecino.

### **2.2.3 Reguladores genéticos de la mitosis normal y anormal**

El descubrimiento de los protooncogenes y su potencial para transformarse en oncogenes causantes del cáncer es uno de los triunfos de la biología moderna. En 1989 Michael Bishop y Harold Varmus recibieron el premio nobel por sus contribuciones en dicho tema.<sup>11</sup>

En el crecimiento celular normal, los genes reguladores controlan la mitosis, envejecimiento y muerte, existiendo cuatro genes reguladores:

1. Protooncogenes son genes promotores del crecimiento, es decir codifican la vía de proliferación celular.
2. Antioncogenes son inhibidores y supresores del crecimiento
3. Genes reguladores de la apoptosis: controlan la muerte celular programada
4. Genes de reparación del DNA son aquellos genes que regulan su reparación, dañado durante la mitosis y también controlan el daño de los protooncogenes y anti oncogenes.

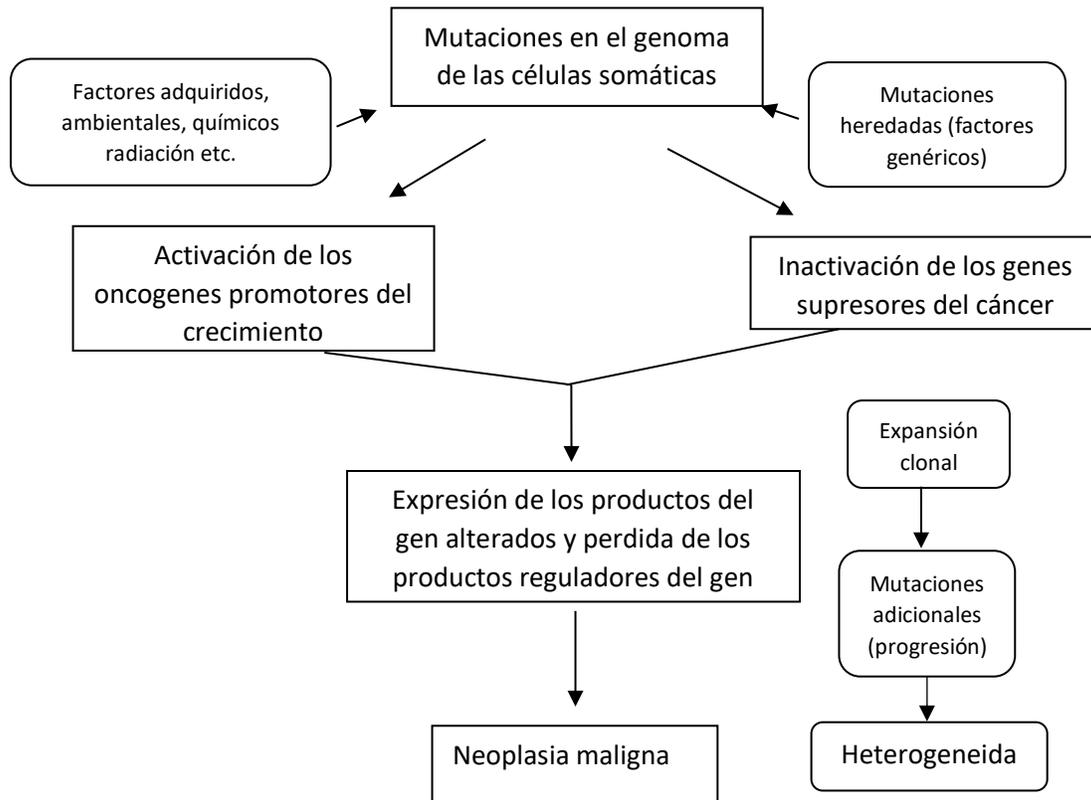


En el cáncer las células transformadas son producidas por el crecimiento celular anormal debido al daño genético de estos agentes controladores normales por lo tanto las anomalías corresponden a la alteración de estos cuatro genes: <sup>3</sup>

1. La activación oncogenes promotores del crecimiento que produce la transformación de la célula (*la forma mutante del protooncogén se denomina oncogén*) los productos genéticos de los oncogenes se llaman *oncoproteínas*.
2. La inactivación de los genes supresores tumorales (inactivación de los anti oncogenes) permite la proliferación celular de las células transformadas.
3. Genes reguladores de la apoptosis normal estos pueden actuar como oncogenes o anti oncogenes.
4. Falla de los genes de reparación del ADN.

Una neoplasia maligna tiene varios atributos fenotípicos como el crecimiento excesivo, la impasividad local y la capacidad de formar metástasis, estas características se obtienen de forma escalonada en un fenómeno llamado progresión tumoral (Algoritmo 1)<sup>11</sup>.

A nivel molecular la progresión es la acumulación de lesiones genéticas.<sup>11</sup>



Algoritmo 1. Esquema simplificado de la patogenia del cáncer.

Como hemos descrito el material genético (ADN) puede ser dañado por muchos agentes carcinógenos, causando mutaciones hereditarias o adquiridas que involucran los genes de reparación del ADN, intercalación con la cadena o ruptura de enlaces de unión asociados con su replicación aberrante e inestabilidad genómica, conduciendo a un genotipo neoplásico, mutaciones o rearrreglos cromosómicos pueden contribuir a la pérdida de funciones supresoras tumorales y activación anormal de oncogenes y resultar en un crecimiento celular sin control.<sup>13</sup>



Las mutaciones a nivel del ADN causarán una serie de variaciones celulares provocando alteraciones en su morfología, función, proliferación y muerte, el daño a nivel celular se duplicará en cada proceso mitótico lo que origina un proceso acumulativo y constante de dichas células mutadas ganando con el tiempo una mayor manifestación de dicha enfermedad.<sup>13</sup>

*Todos los tumores tienen dos componentes básicos:*

El parénquima que está compuesto por células tumorales proliferantes y determina la naturaleza y evolución del tumor y el estroma de sostén que está compuesto de tejido conectivo fibroso y vasos sanguíneos y brinda el armazón en el cual crecen las células tumorales parenquimatosas.<sup>3</sup>

Así pues, el crecimiento neoplásico se puede dividir en dos tipos principalmente (Tabla 1); siendo benigno aquel que se encuentre circunscrito o encapsulado en la zona referente de su origen, generalmente causa daño por su extensión y compresión hacia tejidos y órganos adyacentes, y el crecimiento neoplásico maligno que por definición tiende a producir metástasis, estas características son las responsables de la gran mayoría de las muertes por cáncer.<sup>11</sup>

Tabla 1: Características de neoplasias benignas y malignas. Basado en Mohan.<sup>3</sup>

<b>Características tumorales</b>		
<b>Características</b>	<b>Benigno</b>	<b>Maligno</b>
<b>Limites</b>	Encapsulado o bien circunscrito	Irregular o mal circunscrito
<b>Tejido circundante</b>	A menudo comprimido	Habitualmente invadido
<b>Tamaño</b>	Generalmente pequeño	Extenso
<b>Patrón</b>	Se asemeja al tejido de origen	Poco semejante al tejido de origen
<b>Mitosis</b>	Puede estar presente, pero siempre serán mitosis típicas	Las figuras mitóticas son generalmente aumentadas y anormales o atípicas
<b>Anomalías cromosómicas</b>	Infrecuentes	Siempre frecuentes
<b>Velocidad de crecimiento</b>	Habitualmente lenta	Habitualmente rápida
<b>Invasión local</b>	Compresión a tejidos circundantes sin invadirlos	Infiltra e invade tejidos adyacentes
<b>Metástasis</b>	Ausente	Presente
<b>Pronóstico</b>	Complicaciones locales	Muerte por complicaciones locales y metástasis

### **2. 3. Terapéutica**

El siglo XXI se ha caracterizado por el desarrollo del conocimiento de la biología del cáncer con énfasis en su prevención, su diagnóstico precoz y los tratamientos de un modo muy esperanzador, en esta parte describiremos su tratamiento.<sup>14</sup>



El tratamiento contra el cáncer puede ser local (cirugía y radioterapia), cada vez menos agresivo, más efectivo y sistémico utilizando medicamentos más específicos (quimioterapia) como de primera línea contra el cáncer y paliativa en cánceres avanzados, ayudando así a mejorar la calidad de vida para los sobrevivientes.<sup>15</sup>

La estrategia terapéutica oncológica es multidisciplinaria, integrando procedimientos quirúrgicos, radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia e inmunoterapia a cada enfermo. Para ello se evalúa a cada paciente de forma individual, el diagnóstico histológico de la neoplasia, el perfil genético, entre otros.<sup>14</sup>

### ***2.3.1 Extirpación Quirúrgica***

Es el tratamiento fundamental para ciertos tumores que junto con la radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia protagonizaran la gran mayoría de tratamientos pre y posquirúrgicos en la enfermedad localizada. En pacientes con metástasis, las terapéuticas medicas ocupan el primer lugar mientras que los procedimientos quirúrgicos y la radioterapia son complementarios.<sup>16</sup>

### ***2.3.2 Hormonoterapia***

Se consolida en los cánceres hormono dependientes (mama, próstata y endometrio) en síndromes para neoplásicos y en los síntomas secundarios del cáncer. La identificación y caracterización de receptores hormonales



específicos: receptores de estrógenos (RE), andrógenos (RA) y progesterona (RP), han permitido el desarrollo de diferentes maniobras terapéuticas basadas en la modificación del medio hormonal y en el diseño de fármacos que actúen selectivamente. Utilizada tanto en el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica como coadyuvante. Se basa en la inhibición del estímulo de la proliferación celular tumoral mediante la inactivación o el bloqueo del receptor específico hormonal, o por la inhibición de las vías metabólicas fisiológicas de la producción de hormonas que actúan sobre dichos receptores.<sup>14</sup>

### ***2.3.3 Terapia por radiación***

La radioterapia es uno de los principales y más efectivos tratamientos contra el cáncer. La radiación es la propagación de energía en forma de ondas o partículas a través del vacío o de un medio material, que puede ser ionizante o no ionizante. La radioterapia usa radiación ionizante con fines curativos, paliativos o coadyuvantes y puede ser utilizada tanto en procesos malignos como benignos.<sup>15</sup>

Su principio básico es el choque de un fotón incidente en las últimas capas del átomo que incitará la expulsión de un electrón de su última órbita rompiendo su unión, cambiando las cargas en el mismo átomo y liberando energía fuera de este, dependiendo del tipo de liberación de energía recibirá un nombre específico para este proceso (efecto fotoeléctrico, Compton y producción de pares).<sup>13</sup>

Esta transferencia de energía tendrá repercusiones no solo a nivel atómico sino celular y por lo tanto tisular y de órgano, ocasionando un rompimiento de enlaces químicos y formación de radicales libres (radio lisis) o hidrolisis del líquido intercelular (Imagen 4)<sup>13</sup>. Después de estas reacciones químicas se produce una ruptura del ADN en los codones terminales, las enzimas trataran de reparar el daño, sin embargo, si esto no ocurre sucederá la muerte celular, posterior a esto generalmente ocurre un mecanismo compensatorio de proliferación de tejido sano o tumoral

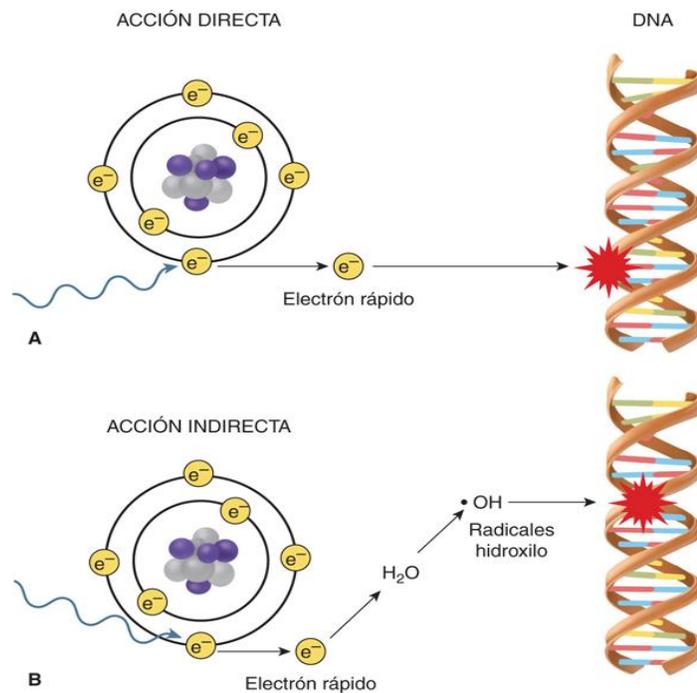


Imagen 4. Acción de la radioterapia

La radio sensibilidad de un tejido va directamente proporcional a que tanto este se destruye por dosis de radioterapia y varia a través del ciclo celular siendo la fase S la menos radiosensible y la fase  $G_2$  la que tiene mayor radio



sensibilidad.<sup>11</sup> Las consecuencias biológicas son directamente proporcionales a la respuesta del daño del ADN.

El Gray (Gy) es la unidad de medida de dosis absorbida por radiación, es decir la cantidad de radiación equivalente a 1 joule absorbido por kilogramo de material irradiado.<sup>13</sup>

El tratamiento otorgado a los pacientes con cáncer con base en radiación, puede ser administrada en dos formas:

- **RADIOTERAPIA EXTERNA**

Esta terapia incluye una fuente de radiación, la cual se encuentra alejada del organismo y requiere un fraccionamiento de la dosis para llevarla a cabo en un determinado tiempo.

Tipos de radioterapia externa

### **1. Radioterapia fraccionada**

Permite administrar una dosis total elevada en el tumor permitiendo la reparación del tejido adyacente, disminuye la toxicidad y posibilita la reoxigenación de las células tumorales aumentando su radio sensibilidad y la repoblación de tejidos sanos en el momento del descanso de la zona irradiada.<sup>2</sup>



a) Fraccionamiento habitual

Dosis diaria de 1.8 a 2.25 Gy, es el fraccionamiento de elección con fines curativos o coadyuvantes, particularmente utilizado en combinación con quimioterapia, o en caso de ser utilizada solamente radioterapia en tumores de cabeza y cuello se utilizan 2 Gy/fracción

b) Hiperfraccionamiento (HF)

Dosis menores a 1.8 Gy varias veces durante todo el día, manteniendo la dosis total, por ejemplo, se otorgan 45 Gy en 15 sesiones de 3 Gy por día especialmente utilizada en tumores de cabeza y cuello.

c) Hipofraccionamiento

Consiste en la administración mayor a 2.25 Gy por sesión, disminuyendo la dosis total y el tiempo de tratamiento. Recomendado con fines paliativos en pacientes con pobre estado funcional o en urgencias oncológicas.<sup>13</sup>

**2. Radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT, three dimensional-conformalradiationtherapy)**

Utiliza la información de múltiples imágenes axiales obtenidas por un tomógrafo axial computado (TAC), permitiendo determinar el volumen tumoral y diseñar los campos de tratamiento basado en las proyecciones del tumor.<sup>17</sup>



### **3. Radioterapia por modulación de intensidad (IMRT)**

Es una extensión de la 3D-CRT que utiliza intensidades de haces de radiación no uniformes, con el fin de lograr una distribución de dosis más precisa en el PTV y una mayor protección de los órganos sanos. La IMRT tiene dos ventajas potenciales en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, cubrir mejor el tumor con la irradiación y disminuir la toxicidad de los órganos vecinos. Ambos elementos están relacionados, ya que la principal razón para que el tumor no reciba la dosis adecuada es el temor a dañar los órganos vecinos. Para que el efecto biológico afecte a un mayor número de células neoplásicas y que sea respetada la tolerancia de los tejidos normales, la dosis total de radiación administrada suele ser fraccionada en dosis diarias iguales.<sup>18,19</sup>

- **BRAQUITERAPIA**

Este tratamiento por el contrario utilizará un material de medio radiactivo que se colocará en las proximidades o en el interior del tumor, pudiendo ser por ejemplo alambres u horquillas con isótopos radiactivos de iridio.<sup>13</sup>

#### ***2.3.4 Principios de quimioterapia***

La quimioterapia antitumoral clásica se basa en la utilización farmacológica (citotóxicos) combinada para potencializar la afección de los procesos vitales de las células neoplásicas como el ciclo celular para causar mayor mortalidad (Imagen 5).<sup>11</sup>

La terapia multi-agente tiene tres ventajas pues maximiza el número de células muertas, disminuye la resistencia a células neoplásicas y previene o retrasa el desarrollo de resistencia de los fármacos.<sup>14</sup>

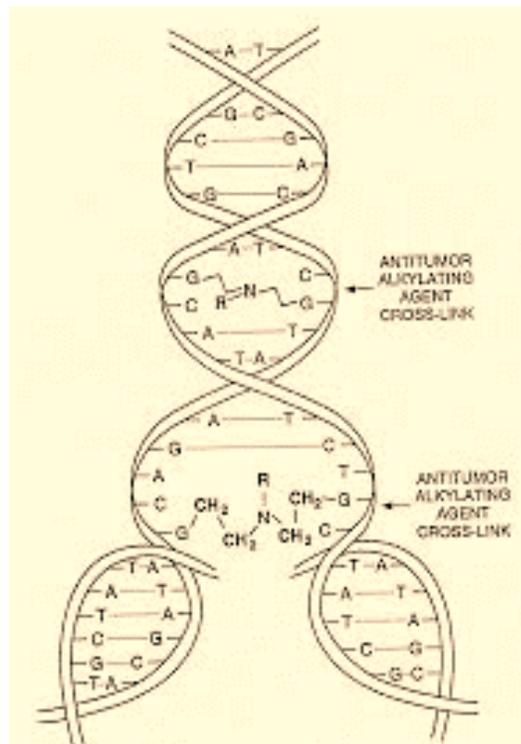


Imagen 5. Mecanismos de acción de algunos quimioterápicos

Diversos autores han descrito los mecanismos de acción de los antineoplásicos, describiendo seis principalmente.<sup>8</sup>

- **Agentes alquilantes:** son agentes que dañan la función celular formando uniones covalentes de los grupos amino, sulfhídrico y fosfato,



siendo el DNA, RNA y las proteínas sus sitios de acción ya que actúa directamente en la guanina, su acción dependerá por esta razón de la proliferación celular.

- **Antimetabolitos:** son análogos de los metabolitos que se encuentran en la síntesis del DNA y RNA, su mecanismo de acción es actuar de forma competitiva con los metabolitos normales siendo análogos de purinas, adenosinas y pirimidias entre otros.
- **Antibióticos:** como la bleomicina produce oxidación y formación de radicales libres de oxígeno rompiendo el DNA.
- **Antracíclicos:** son productos del *Streptomycesperceptus*, cuya acción es la intercalación entre las bases del DNA y la inhibición de la topoisomerasa.
- **Epipodofilotoxinas:** el etoposido es un producto semisintético extraído de *Podophyllumpeltatum*, su mecanismo de acción es inhibir la topoisomerasa inhabilitando la síntesis del DNA.
- **Alcaloides de la vinca** (vinorelbina, vincristina, vinblastina) son derivados de la planta *Catharanthusroseus* bloquea la polimerización resultando en paro celular.
- **Texanos** (paclitaxel y docetaxel): promueven el ensamblaje y estabilidad de microtúbulos deteniendo el ciclo celular.
- **Análogos de camptotecinas:** son derivados de la *Camptothecaacuminata* inhiben la topoisomerasa y con ello la replicación del DNA.



Los fármacos antitumorales deben utilizarse en ciclos breves y discontinuos, para facilitar la recuperación de la médula ósea hematopoyética y el tubo digestivo.<sup>13</sup>

## ***2.4 Manifestaciones orales secundarias al tratamiento por cáncer***

Mejoras considerables se han visto durante las últimas décadas en el desarrollo de protocolos efectivos del tratamiento para el cáncer, y actualmente se tiene un enfoque multidisciplinario. Desde que se diagnóstica clínica e histopatológicamente hasta que comienza el tratamiento específico, se implican varios especialistas en un comité oncológico donde se planifica y trata de forma protocolizada la estrategia a seguir.

Los diferentes tratamientos que reciben los pacientes con cáncer principalmente son la quimioterapia, radioterapia, cirugía oncológica y trasplante de células hematopoyéticas. Actualmente la poliquimioterapia trata de buscar un efecto sinérgico de los fármacos y disminución de los efectos adversos<sup>20,21</sup>, controlar el crecimiento, replicación y destrucción de las células malignas en las diferentes fases del ciclo celular, pero la falta de selectividad de estos hacen que actúen de manera indiscriminada sobre células normales produciendo efectos tóxicos en las células que se caracterizan por su alta tasa de replicación (las células con mayor actividad mitótica) como lo son las células hematopoyéticas, epiteliales y las de los folículos pilosos<sup>22</sup>, alterando su capacidad de renovación y causando efectos secundarios.<sup>23-25</sup>



Respecto a la población infantil, la tasa de curación de la leucemia linfoblástica aguda, la neoplasia maligna más común de la infancia, ha aumentado de menos del 30% a partir de 1960 a un 80 - 86% de supervivencia global a los 5 años. Sin embargo, pese a las grandes evoluciones en la tasa de supervivencia en el cáncer infantil, los efectos tardíos del tratamiento se siguen asociando con potencial efecto sobre la función física, incluyendo entre otros la disfunción neurocognitiva, toxicidad cardiopulmonar, endocrinopatía y malignidad secundaria. La frecuencia y la gravedad de los cuales en diversas ocasiones influye de acuerdo a factores como el sexo, la edad al momento del diagnóstico, las dosis o exposiciones acumulativas y modalidades de tratamiento. Como resultado los sobrevivientes de cáncer son propensos a trastornos psicológicos que se asocia con bajo rendimiento académico, el subempleo y las limitaciones funcionales, que pueden afectar adversamente el estado de salud. El tiempo, el tipo de tratamiento y la condición del paciente, así como el tipo de cáncer serán algunos factores predisponentes para que los pacientes manifiesten diversos efectos secundarios, entre ellos algunas patologías bucales.<sup>16</sup>

Las manifestaciones orales que puede presentar un paciente con cáncer en tratamiento dependerán de factores individuales como el sexo, la edad, el tipo de neoplasia maligna, la etnia o raza, factores genéticos, entre otros, y de factores externos principalmente a causa del tipo de tratamiento que requiera según su diagnóstico. Por otro lado, las manifestaciones orales pueden desarrollarse en diferentes periodos de tiempo es decir de formas inmediatas, mediatas y tardías, las cuales se describirán a continuación (Tabla 2).



Tabla 2. Manifestaciones orales<sup>26</sup>

<b>MANIFESTACIONES ORALES</b>		
<b>Inmediatas</b>	<b>Mediatas</b>	<b>Tardías</b>
Eritema-Mucositis oral (grado 1 y 2)	Mucositis oral grado (3 y 4)	Osteorradionecrosis
Hipogeusia y Disgeusia, Disfagia	Necrosis en mucosas	Alteraciones en la morfología dental (niño y adolescente)
Xerostomía	Infecciones oportunistas (micosis)	Agenesia dental (niño y adolescente)
Hipersensibilidad dental	Trismo	Caries-necrosis pulpar
<b>2 semanas</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses en adelante</b>

### **2.4.1 Mucositis oral**

El término de mucositis oral es usado para describir la inflamación de la mucosa oral abarcando todo el tracto gastrointestinal, inducida por quimioterapia y/o radioterapia, a diferencia de la estomatitis, la cual se refiere a cualquier inflamación del tejido bucal por cualquier causa.<sup>26</sup>

La mucositis oral u orofaríngea es producida por la destrucción de los queratinocitos basales, al no poder realizar éstos su recambio. Es en realidad una atrofia del tejido escamoso epitelial en ausencia de daño vascular y con un infiltrado inflamatorio en el área basal. En un alto porcentaje de casos hay un exudado de fibrina hacia la superficie, dando lugar a pseudomembranas por 1-2 semanas<sup>16</sup>, periodo de susceptibilidad a bacteriemia y sepsis, que acontece después de 7-10 días posquimioterapia, cerca del peor momento del conteo de neutrófilos, observándose una disminución del recambio celular y



alteraciones en la flora habitual pudiendo agravarse por la aparición de microorganismos gran negativos o de micosis.<sup>13,15,16</sup>

Posterior a la injuria química o física a la mucosa oral derivada de los tratamientos antineoplásicos, comienzan a expresarse diversas moléculas proinflamatorias y proapoptóticas en las capas basales del epitelio y en el estroma subepitelial. Las señales inflamatorias iniciales se amplifican por la activación local del factor de transcripción nuclear kB ( $\text{N}\kappa\beta$ ) y el aumento consecuente de la expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ( $\text{TNF-}\alpha$ ). Esto promueve la transcripción de genes que codifican kinasas activadas por mitógenos (MAPK), cicloxigenasa2 (COX2) y otras moléculas de señalización que finalmente activan enzimas proteolíticas, como las metaloproteinasas, que son los efectores finales del proceso que termina por producir una úlcera.<sup>27,28</sup> Esta, a su vez, se coloniza con bacterias, aumentando la expresión local de citoquinas e intensificando el proceso inflamatorio. Finalmente, apoyado por señales replicativas y diferenciadoras del estroma, el epitelio comienza a repararse y la úlcera cierra.<sup>29</sup>

La mucositis oral y gastrointestinal presenta un espectro sintomático y clínico complejo, ya que coexisten alteraciones hidroelectrolíticas secundarias produciendo en ocasiones diarrea. Existe debilitamiento de las barreras mucosas y hemorragias secundarias a la ulceración de la mucosa produciendo desnutrición por una ingesta disminuida y mal absorción. Por otra parte, los pacientes en tratamiento por cáncer han descrito a la mucositis oral como el síntoma más doloroso dentro de su terapia.<sup>29</sup>



Respecto a la fisiopatología de la mucositis oral, diversos autores la describen como un proceso biológico de cinco fases mediadas (Tabla 3 e Imagen 6 y 7):

Tabla 3. Fases de la mucositis orofaríngea<sup>24,25,29</sup>

<b>FASES DE LA MUCOSITIS OROFARÍNGEA</b>	
<b>1. Fase de iniciación:</b>	El estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno (ROS) dañan directamente las células, los tejidos y los vasos sanguíneos.
<b>2. Fase de regulación ascendente con la generación de mensajeros:</b>	Las ROS causa daño en el ADN y posterior muerte celular en la capa del epitelio. El factor nuclear – KB conduce a la producción de las citoquinas proinflamatorias, TNF- $\alpha$ , IL-6, lo que conduce a una lesión tisular. La ruptura de fibronectina también ocurre.
<b>3. Fase de señalización y amplificación:</b>	Debido a la ruptura de barreras mucosas, es la fase más sintomática y compleja; las citoquinas proinflamatorias y el TNF- $\alpha$ pueden producir una alteración biológica del tejido.
<b>4. Fase de ulceración con inflamación:</b>	Esta fase se caracteriza por un infiltrado inflamatorio. La lesión y la muerte de células madre epiteliales basales culminan en un verdadero deterioro y ruptura de la mucosa. Las úlceras sirven como foco para la colonización bacteriana principalmente en pacientes neutrónicos.
<b>5. Fase de curación:</b>	Esta fase comienza con una señal de la matriz extracelular. Esto conduce a una renovación de la proliferación epitelial, la diferenciación y el restablecimiento de la flora microbiana local. Hay angiogénesis residual y un mayor riesgo de episodios futuros de MO.

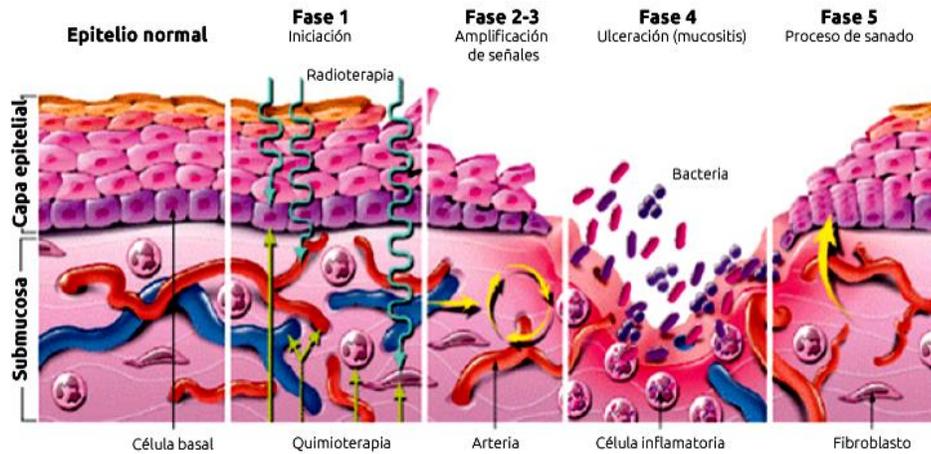


Imagen 6. Modelo pato biológico de las cinco fases de la mucositis oral <sup>22</sup>



Imagen 7. Mucositis oral grado 2 según la escala de la OMS en bordes laterales y dorso posterior de lengua FD.

La OMS clasifica en grados a la mucositis oral de acuerdo a la severidad de la misma (Tabla 4).



Tabla 4. Clasificación de mucositis oral según la OMS.<sup>26</sup>

<b>Grados de mucositis oral y sus características</b>	
<b>Grado</b>	<b>Características</b>
<b>0</b>	Normal
<b>1</b>	Eritema generalizado, mucosa enrojecida, no existe dolor, voz normal.
<b>2</b>	Eritema, úlceras poco extensas, deglución de sólidos, dolor ligero.
<b>3</b>	Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, deglución de líquidos, dolor y dificultad para hablar.
<b>4</b>	Úlceras extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglución, soporte enteral o parenteral, dolor muy extenso.

No hay fármacos que puedan prevenir la aparición de mucositis oral, los que actualmente se utilizan se limitan a reducir su severidad, a controlar el dolor y a eliminar los microorganismos involucrados. El tratamiento será preventivo y paliativo de las complicaciones. Se basará en evitar los factores irritativos sobre la mucosa, mantener una buena higiene y mantener la humedad sobre la mucosa, aliviando el dolor y la inflamación, así como prevenir y tratar las infecciones orales cuando se presenten.<sup>30</sup>

#### **2.4.2 Disgeusia (alteraciones en el sabor)**

La disgeusia se define como un sentido anormal del gusto, una alteración de la sensación desagradable de sabor, o una distorsión o perversión del sentido del gusto.<sup>31</sup>



La mayoría de los pacientes experimentan de forma temprana una pérdida parcial o completa del sentido del gusto. Los sabores que parecen tener una mayor pérdida gustativa son el amargo y el ácido frente a salado y dulce. Esta pérdida del sentido del gusto está producida por la afectación de la radiación sobre las células de los corpúsculos gustativos de las papilas linguales pero también se refuerza en el momento en que comienza la hiposialia (Insuficiencia de la secreción salivar) con pérdidas discretas de tasas de flujo salival. Los botones gustativos que se encuentran principalmente en las papilas fungiformes y circunvaladas son muy sensibles a la radiación y suelen estar afectados porque la lengua casi siempre suele estar incluida en el campo irradiado, sobre todo en el cáncer de cabeza y cuello. Los botones gustativos suelen regenerarse en unos cuatro meses después de terminar el tratamiento, aunque el grado de afección entre un paciente y otro varía, la recuperación de este sentido por término medio suele estar entre los 60 y los 120 días después de finalizada la última dosis.<sup>9,22</sup>

### **2.4.3 Xerostomía**

La xerostomía (Imagen 8) es responsable de los problemas más frecuentes y duraderos del cáncer ya que la función de las glándulas salivales raramente se recupera. Inicia a partir de la segunda semana del tratamiento afectando tanto la cantidad de saliva como su composición.<sup>32</sup>

En las glándulas salivales la radiación causará efecto por compromiso vascular con afectación de los pequeños vasos que rodean las unidades funcionales salivales. Se produce una atrofia y necrosis de las células acinares y ductales

con cambios en el tejido conectivo. Además se suelen afectar más las glándulas serosas que las mucosas, volviéndose la saliva muy espesa y viscosa, lo que modificará todas sus características, como disminución en su pH, disminución buffer y reducción de los niveles de electrolitos; por lo tanto no brindará los recursos necesarios para la protección de la boca, potencializando los niveles de colonias de *streptococcusmutans*, *lactobacillus* y *cándidas*, induciendo a alteraciones como lo son en el sabor de la comida (disgeusia) , incremento al riesgo de caries , dificultad para hablar y deglutir, descamación de la lengua , mucosa seca y fisurada, y vulnerabilidad a infecciones sobre todo por *cándida*.<sup>11,19</sup>



Imagen 8. Xerostomía en lengua causada por radioterapia.<sup>10</sup>

#### **2.4.4 Caries**

La caries dental aparece en pacientes tras la radioterapia son agresivas y persistentes, y se muestran en individuos que nunca habían mostrado predisposición a estas lesiones. Su aparición está relacionada con varios factores, aunque sin duda es la hiposialia la que mayor influencia tiene. La caries por radiación se encuentra generalmente localizada en el tercio cervical (unión amelo cementaria) por lo que se le llama *caries circularis* de las

superficies bucolabiales de los dientes (Imagen 9) y se debe básicamente a la acumulación de bacterias ácido-génicas, disminución en la cantidad de IgA en la saliva y compromiso del mecanismo natural de la limpieza en la cavidad oral.<sup>16</sup>



Imagen 9. Dientes incisivos con signos típicos de la carie inducida por la radiación.<sup>33</sup>

La quimio caries inicia con la aparición de una mancha blanquecina u opaca que corresponde a la desmineralización del esmalte debido a la acidificación de la saliva, tras varios meses del intercambio negativo de los iones, la superficie blanda se vuelve opaca y se deshace, dejando erosiones superficiales y exponiendo a la dentina reblandecida. Por lo cual con el tiempo esto llegará a la pulpa y propiciará no solo a dolor si no también la muerte pulpar (Imagen 10).



Imagen 10. Fractura patológica de la corona.<sup>33</sup>

### **2.4.5 Trismos**

Es la disminución de la apertura bucal que se puede producir tras 3-6 meses post-radiación, con la sustitución de las fibras musculares de los músculos masticadores por tejido fibroso. Asimismo, sucederá una fibrosis de la ATM provocando la limitación de apertura y cierre (trismo).<sup>10,22</sup>

### **2.4.6 Osteonecrosis**

#### **a) OSTEORRADIONECCROSIS**

La lesión más seria tras la radioterapia es la osteorradionecrosis, la cual es la forma más aguda de la osteomielitis. Se trata de un área de hueso expuesto al menos 6 semanas (Imagen 11) en un campo irradiado, doloroso y con frecuencia con infecciones repetitivas. Puede evolucionar clínicamente hacia fístula cutánea o mucosa, sequestros óseos o fractura mandibular. La

incidencia en mandíbula según autores estaría entre el 5 y el 15%, con formación de sequestro debida a una grave lesión por radiación de los vasos sanguíneos intraóseos, que predispone a infecciones y necrosis, frecuentemente en mandíbula.<sup>32</sup>



Imagen 10. Osteoradionecrosis en mandíbula.<sup>34</sup>

La patogenia de esta lesión se basa en la conjunción de factores como la radiación, el trauma y la infección posterior del hueso. El efecto por radiación en el hueso suele ser secundario a los cambios en las paredes de los vasos sanguíneos que los nutren; la radiación ionizante causa lesión en los osteocitos. Cuando el flujo vascular se encuentra en compromiso provocado por la endarteritis (inflamación del endotelio) inducida por la radiación suele provocar una osteomielitis aguda que origina el secuestro de grandes porciones de hueso desvitalizado.

Entre los factores que incrementarían su aparición están la edad avanzada, las dosis totales superiores a 65 Gy, la inclusión de la mandíbula en el campo



irradiado, el hiperfraccionamiento de las dosis y la combinación entre la radioterapia externa y braquiterapia, la entrada de bacterias por medio de extracciones realizadas, abscesos periapicales, enfermedad periodontal lesiones traumáticas entre otros.<sup>10,11,14</sup>

## **b) NECROSIS POR BIFOSFONATOS (QUIMIOTERAPIA)**

Es una manifestación recientemente descrita que se define como la exposición ósea en el territorio maxilofacial durante más de 8 semanas en ausencia de radioterapia en pacientes medicados con bifosfonatos. Los bifosfonatos son un grupo de fármacos entre los que se encuentran el ácido alendrónico, el etidronato de sodio y el risedronato, que son absorbidos dentro de los cristales de hidroxiapatita, ralentizando su tasa de crecimiento y disolución. Se utilizan para el tratamiento de metástasis óseas, la hipercalcemia del cáncer y la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, y la relación de cualquier fármaco de este grupo, ya sea administrado por vía intravenosa u oral. La aparición de la osteonecrosis comienza a partir del 2 año del tratamiento.<sup>35</sup>

### ***2.4.7 Infecciones oportunistas***

La alteración de las funciones múltiples de la mucosa oral como barrera protectora, la disfunción de las glándulas salivales y la inmunosupresión asociada a la quimioterapia, puede desembocar en sobreinfecciones de la mucosa oral, llegando incluso en neutropenias profundas a diseminarse sistémicamente. Con la disminución inmunológica y neutropenia, la cavidad oral se torna en un ambiente propicio para promover infecciones fúngicas,



---

principalmente por *Cándida Albicans* (Imagen 12), bacterias y distintos virus como el herpes.<sup>16</sup>

La candidiasis es causada por el sobrecrecimiento de *Candida Albicans*, debido a los factores mencionados anteriormente, así como por la antibioticoterapia pautada durante la neutropenia prolongada, que altera la flora oral creando un ambiente favorable<sup>22</sup>. En los pacientes de cáncer con inmunidad debilitada, el curso de la infección es impredecible, y en algunos casos, puede ser candidiasis diseminada poniendo en peligro la vida. Por lo tanto, la prevención es un reto constante para el campo de la micología médica. Sin embargo, *C. Albicans* tiene mecanismos de virulencia adoptado y que permite la colonización e infección. Tiene la capacidad para insertarse en el tejido del huésped, formar biopelículas e hifas que promueven la adherencia y penetración de *C. Albicans* para alojar tejido. Además de producir enzimas hidrolíticas tales como proteasas secretadas aspartil (PAE), enzimas fosfolipasa B y lipasas. Estas enzimas son importantes facilitadores de la nutrición, daños en los tejidos, la difusión dentro del huésped, la adquisición de hierro y la superación del sistema inmune.<sup>36</sup>



Imagen 11. Paciente con Candidiasis oral en paladar.<sup>19</sup>

Por otra parte, se vuelven reiterantes las infecciones por el grupo del herpes virus (VHS, VVZ, VEB, CMV), bien como resultado de una reactivación de un virus latente o como una nueva infección. Al igual que con otras infecciones, el riesgo de diseminación sistémica, morbilidad y mortalidad aumentan con el grado de inmunosupresión variando desde el herpes labial hasta estomatitis.

#### **2.4.8 Alteraciones dentales**

La supervivencia de los pacientes con cáncer infantil ha aumentado debido a las terapias multimodales actuales, en conjunto con una investigación cada vez más centrada en la calidad de vida de estos supervivientes. Los efectos a largo plazo de la terapia en los niños incluyen varias anomalías de desarrollo irreversibles, como agenesia dental, microdoncia, hipoplasia del esmalte, el desarrollo de raíces perturbado, y taurodontismo. Más del 90% de los supervivientes de cáncer infantil (CCS) exhiben una complicación oral de algún tipo.<sup>26</sup>

Según la literatura la gravedad de los efectos sobre las estructuras dentolabiales podría ser asociado con la etapa de la odontogénesis, edad en el diagnóstico del cáncer, el tipo de tratamiento recibido, y la dosis y el campo de la irradiación. La quimioterapia y la radiación terapéutica en niños tienen efectos negativos sobre el desarrollo dental, que es un proceso único que se produce durante los primeros 15-16 años de vida. Los artículos de investigación más recientes han encontrado que los pacientes tratados con quimioterapia menores de 5 años de edad pueden estar en un mayor riesgo de anomalías dentales debido a la proliferación de las células madre dentales durante este período.<sup>30</sup>

A continuación, serán descritas las alteraciones dentales presentes en pacientes postratamiento contra el cáncer:

#### a) **AGENESIA DENTAL**



Imagen 12. Agenesia dental en paciente infantil

La agenesia dental (Imagen 12)<sup>37</sup> es la ausencia congénita de dientes temporales o permanentes, una anomalía dental del desarrollo que causa problemas estéticos, dislocación de los dientes no afectados, falta de hueso alveolar y mal oclusión.<sup>37</sup>

### a) MICRODONCIA

El término microdoncia (microdentismo, microdontismo) se define como la condición de tener dientes anormalmente pequeños (Imagen 13). Según Boyle, "en general en la microdoncia, los dientes son pequeños, las coronas cortas y las áreas de contacto normales entre los dientes con frecuencia faltan". Shafer, Hine y Levy clasificaron la microdoncia en tres tipos: microdoncia que involucra un solo diente, microdoncia relativa generalizada debido a dientes relativamente pequeños en mandíbulas grandes y microdoncia generalizada verdadera, en la cual todos los dientes son más pequeños de lo normal.<sup>38</sup>



Imagen13. Microdoncia del diente central inferior.<sup>37</sup>

## b) HIPOPLASIA DE ESMALTE

La lesión surge de la ruptura de los ameloblastos durante la fase de mineralización y maduración del esmalte, lo que da lugar a una calidad defectuosa del esmalte (Imagen 14) .El defecto afecta de uno a cuatro primeros molares permanentes, y se asocia frecuentemente con los incisivos permanentes afectados, exponiendo a los dientes a una mayor aparición de caries, mala estética y mala higiene. Clínicamente el esmalte con hipo mineralización tiene un espesor normal, pero cambió translucidez, que se presenta como blanco, amarillo, marrón o difusa, opacidades difusas repartidas en la superficie del esmalte sin un margen claramente definido.<sup>39,40</sup>



Imagen 14. Hipoplasia de esmalte en dientes centrales superiores.<sup>41</sup>

## c) TAURODONTISMO

El taurodontismo es reconocido como una anomalía morfo-anatómica relativamente rara en la forma del diente, cuyo cuerpo está agrandado y las raíces de los dientes tienen un tamaño reducido (Imagen 14). La patogenia de

la formación de la raíz taurodóntica se debe a un retraso en la calificación del suelo de la cámara pulpar, o una alteración en la vaina de la raíz epitelial de Hertwig o la homeostasis del desarrollo alterado, una anomalía embriológica rara de los dientes, definida por un desplazamiento apical de la furca de las raíces y las cámaras de pulpa agrandadas. Esta aberración anatómica se produce de forma unilateral o bilateral en la dentición decidua y permanente. Aunque el taurodontismo se describe con más frecuencia en los molares, especialmente en los segundos molares inferiores, los premolares también pueden verse afectados. La gravedad del taurodontismo podría identificarse a partir de las radiografías al dividir la altura vertical de la cámara de la pulpa por la distancia entre el punto más bajo del techo de la cámara de la pulpa y el vértice de la raíz más larga y luego multiplique el número por 100, definiendo así el índice taurodóntico (TI). De esta manera, el taurodontismo puede clasificarse como hipo (TI 20% –30%), meso (TI 30% –40%) o hiperturodontismo (TI 40% –75%).<sup>42,43</sup>



Imagen 15. Radiografía de molar con taurodontismo<sup>37</sup>



Sin embargo, estas manifestaciones no son determinadas solo por el tratamiento (quimioterapia y radioterapia) sino también son influenciadas en gran medida por otro tipo de factores de riesgo, asociados a aquellos que predisponen a una enfermedad, en este caso manifestación clínica.

### **III. PLANTEAMIENTO**

Diversos autores describen una relación entre las manifestaciones orales que puede desarrollar un paciente en tratamiento por cáncer con factores de riesgo como lo son la edad del paciente, género, el tipo de cáncer, tipo de tratamiento oncológico, etnia, polimorfismo genético, condición bucal pretratamiento, hábitos como el fumar o consumir bebidas alcohólicas, la desnutrición y anemia predisponiendo a enfermedades oportunistas (virus, bacterias y hongos), la edad del paciente en que se realiza el diagnóstico, en pacientes con un mayor número de tratamientos dentales (extracciones, prótesis, implantes etc.) en los cuales existirá un mayor riesgo de osteorradionecrosis.

Si bien el tipo de manifestación oral dependerá en la mayoría de los casos de los factores de riesgo antes mencionados, sin embargo, no existe en la literatura una publicación que incluya de forma detallada los factores de riesgo en pacientes con radioterapia y/o quimioterapia

La mayoría de los autores describen de forma independiente los factores de riesgo de acuerdo a una población oncológica específica, por lo que tener un panorama más amplio y detallado en población adulta así como infantil



---

ayudará a tener una mejor comprensión integral de los factores de riesgo para el desarrollo de manifestaciones orales en los pacientes con cáncer.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La variabilidad de los factores asociados a manifestaciones orales ha ayudado a comprender de mejor forma la terapéutica empleada en el paciente, resaltando el aspecto preventivo. Si se tiene conocimiento anticipado de un factor que pudiera desencadenar una patología bucal este sería tratado o minimizado previamente a que el evento ocurra, incluso si el factor asociado no se puede prevenir como es el caso del tratamiento oncológico, los clínicos deberán de conocer las manifestaciones orales que desarrollará el paciente a fin de prevenir que éstas se agraven poniendo en riesgo la terapia y la vida del paciente, como en el caso de sobreinfecciones que pudieran evolucionar a una sepsis generalizada.

Existen reportes en los cuales se describen manifestaciones orales tardías (es decir posterior a las etapas intensas de tratamiento oncológico) en las cuales el paciente puede desarrollar signos y/o síntomas secundarios. Por esto el conocimiento anticipado de los factores asociados a las manifestaciones orales podría ayudar a tener un mejor seguimiento con el objetivo de ofrecer un adecuado tratamiento y ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente.



## V. OBJETIVO

Determinar los factores asociados que predisponen a un paciente con cáncer en tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia) a desarrollar lesiones en la cavidad oral a través de una revisión sistemática de la literatura reportada del periodo 2013 al 2018 en las bases de datos de bibliotecas

## VI. MATERIAL Y METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura consultando los artículos publicados en los últimos cinco años en las bases de datos de PubMed y Google Scholar, del periodo del 28 de agosto al 19 de septiembre del año 2018. La estrategia de búsqueda incluyó a los términos MESH (Medical Sub Headings): *Factor risk, oral mucositis, oral manifestations, chemotherapy, radiotherapy, xerostomía, dysgeusia, associatedfactors, candida, cancer, dysphagia, associationfactors, micosis* y a los textwords, *oral mucositis, oropharyngeal mucositis*, incluyendo los términos booleanos: AND y OR

### 6.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

### 6.2 Población de estudio

Se obtuvieron 118 artículos de las bases de búsqueda de PubMed y Google Scholar en el periodo de búsqueda mencionado, cuyo título hiciera referencia a cualquiera de los términos MESH anteriormente descritos.



### **6.3 Muestra**

Se revisaron 54 artículos a texto completo para evaluar siguiendo la lista de verificación “STARD” 2015 para la presentación de informes de estudios de diagnóstico.<sup>44</sup>

### **6.4 Criterios de inclusión**

- Artículos escritos en idioma inglés o español.
- Publicados en revistas indexadas.
- Periodo de publicación menor o igual a 5 años al año en curso (2013 al 2018).
- Estudios en población humana
- Título con alguno de los términos MESH previamente descritos

### **6.5 Criterios de exclusión**

- Investigaciones en dientes extraídos, animales o in vitro
- Reportes que no describan los índices o escalas de medición de los signos y síntomas reportados por el paciente.
- Publicaciones en cuyo título y resumen no se identificarán factores asociados.
- Artículos cuya evaluación final fuera menor al 80% siguiendo la lista de verificación “STARD”<sup>44</sup>



## VII. ANÁLISIS

La selección de los artículos (tomando en cuenta en una primera fase al título y resumen) y posteriormente la evaluación para revisión a texto completo, se hizo por pares de forma independiente, este último paso se realizó siguiendo la lista de verificación “STARD”, solo se incluyeron en el estudio, los artículos con un punto de corte  $\geq 80\%$  posterior a su evaluación.<sup>44</sup>

## VIII. RESULTADOS

Se localizaron 118 artículos científicos mediante la estrategia de búsqueda mencionada, excluyendo a 63 por no contar con los criterios de inclusión mencionados o por reportar información diferente al objetivo del estudio (manejo clínico, descripción, incidencia, tratamiento de manifestaciones orales, idioma distinto a español, entre otros) en el título.

55 artículos se incluyeron para revisión del resumen, excluyendo a 3 por emplear pruebas subjetivas para su valoración y cuyo fin era medir el grado de expresión de las manifestaciones. Delimitando a la lectura de texto completo a 52 artículos para su revisión por pares, de los cuales se descartaron 37 artículos con valoración menor de 80% según “STARD”, obteniendo un total de 15 artículos para su inclusión en el estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos para la revisión sistemática de la literatura.

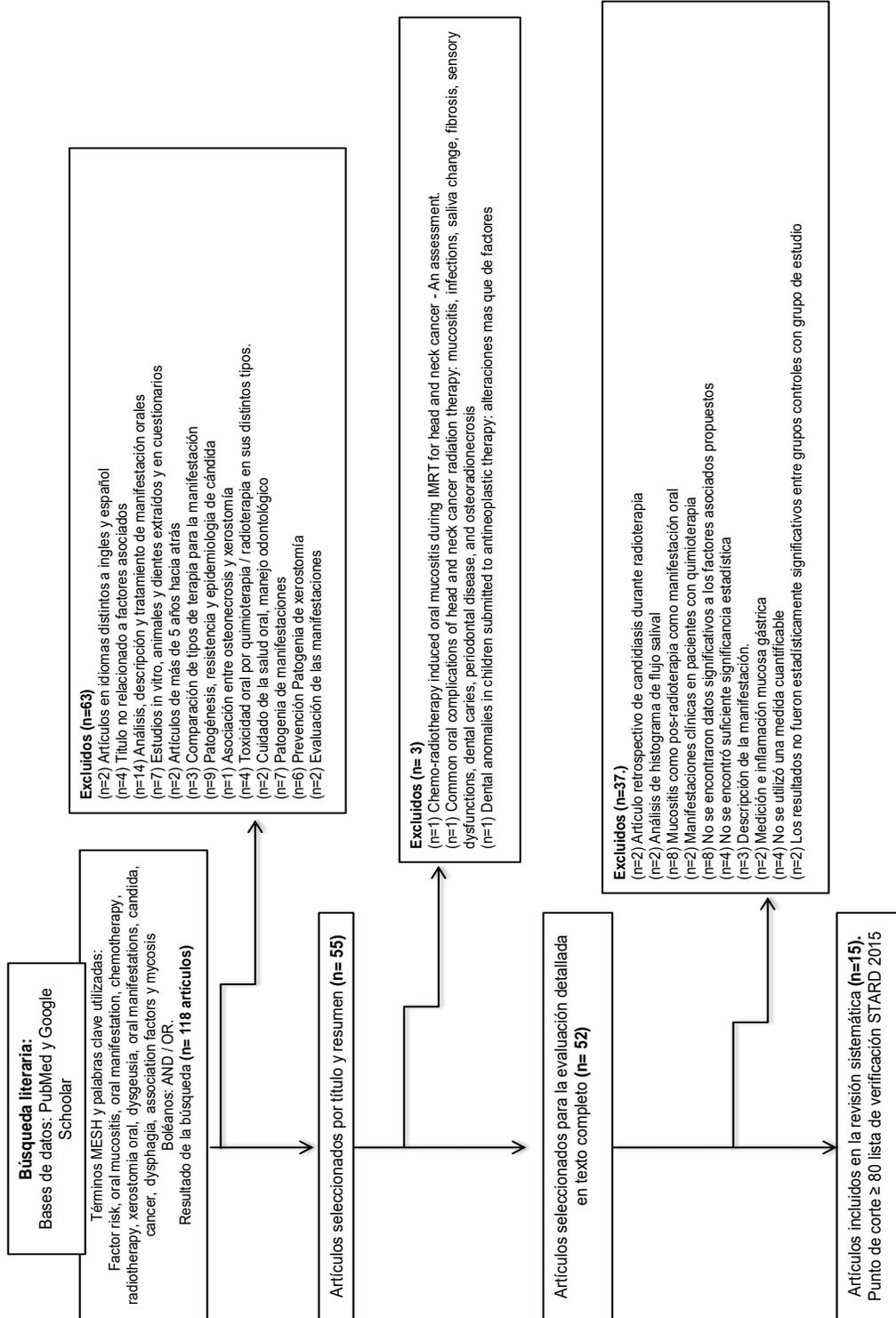


Tabla 5. Revisión de artículos que evalúan los factores asociados al desarrollo de manifestaciones orales en pacientes con cáncer

Autor, Año, País y Revista	Título y objetivo	Población de estudio	Metodología	Resultados	Factores asociados y conclusiones
<p>Busenharta Dan Mike et al<sup>35</sup></p> <p>2018</p> <p>Zurich, Suiza</p> <p>Oral Oncology Elsevier</p>	<p>Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: A systematic review with meta-analysis.</p> <p>Objetivo: Evaluar las pruebas dentales como factores asociados con la quimioterapia (CH) administrada a niños con cáncer.</p>	<p>2,315 pacientes con una edad media 6.6 años.</p> <p>714 artículos de investigación.</p>	<p>Revisión en bases de datos electrónicos de forma sistemática de enero a marzo de 2017, sin limitaciones.</p> <p>Arrojando 741 artículos, 92 fueron a evaluación de texto completo. Dejando 15 artículos para su inclusión.</p>	<p>La agenesia dental fue la patología más común, seguida de microdoncia, apacificaxion prematura, caries, alto índice de placa dento bacteriana, gingivitis, hipoplasia de esmalte, corto desarrollo de raíz y decoloración dental.</p>	<p>La quimioterapia (CH) se asoció con mayor riesgo de agenesia dental, decoloraciones dentales e hipoplasia del esmalte, microdoncia y apacificacion prematura, gingivitis y caries.</p> <p>El acumulo de placa se asoció con poca higiene oral y escasas del flujo salival.</p>
<p>Chung-Min Kang et al.<sup>30</sup></p> <p>2017</p> <p>Corea del Sur</p> <p>Yonsei University College of Medicine.</p>	<p>Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors</p> <p>Objetivo: Investigar los factores de riesgo de trastornos dentales de desarrollo, en sobrevivientes de cáncer infantil.</p>	<p>196 pacientes (edad media: 15,6 años). Inclusión de factores de riesgo al tipo de cáncer, edad de diagnóstico, modalidad de tratamiento, el tipo y dosis acumulada de los fármacos administrados, y la dosis y el sitio de la radiación se registraron. Recibieron CH alquilante, antimetabolitos, corticosteroides, y antraciclinas, radioterapia entre 60 y 70,2 Gy, trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).</p>	<p>Exámenes orales periódicos y revisión retrospectiva de radiografías dentro-alveolares y panorámicas para diagnosticar alteraciones en el desarrollo dental. Se examino la gravedad con el Índice de defectos dentales Modificado (MDDI).</p>	<p>109 pacientes presentaron: microdoncia, seguido de agenesia dental, raíces en "V", taurodontismo.</p> <p>El grupo más joven (4,4 años) presento mayor agenesia dental en mandíbula (2° premolares), el grupo de mayor edad desarrollo alteraciones en la raíz.</p> <p>La alteración más frecuentemente encontrada fue microdoncia en el 2° premolar superior, seguido del 2° molar superior, expresándose más en</p>	<p>Los tumores cerebrales son un factor para el desarrollo de anomalías dentales, en particular en el grupo más joven (3años) por la zona irradiada con radiaciones de hasta 40 Gy, siendo los más afectados los 1os y 2os premolares y 2os molares con anormalidades como agenesia dental o microdoncia.</p> <p>La quimioterapia se asocia a alteraciones en la morfología de coronas y raíces dentales.</p>



				ascendencia japonesa.	
<p>Khojastepour L. et al.<sup>45</sup></p> <p>2014</p> <p>Irán</p> <p>Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology</p>	<p>Dental Anomalies and Dental Age Assessment in Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.</p> <p>Objetivo: Evaluar las edades dentales y la incidencia de anomalías dentales en niños tratados por leucemia linfoblástica aguda.</p>	<p>Estudio de 2 poblaciones infantiles 25 niños (9 niñas y 16 niños), con edades promedio de 4 a 14 años recibieron quimioterapia durante 2 años.</p> <p>Y grupo control de 25 niños sanos pareados por edad y sexo para buscar anomalías dentales</p>	<p>Estudio transversal para la identificación de alteraciones dentales con apoyo de radiografías panorámicas, analizadas con F de Fisher y estadística con SPSS versión 15 para Windows</p>	<p>Los niños tratados con quimioterapia, tenían más anomalías dentales 7 (28%) vs 1 (4%) tenía al menos una anomalía dental.</p> <p>No existieron diferencias estadísticas entre la media de dental (<math>p = 0,32</math>) y la edad cronológica (<math>p = 0,12</math>) en ambos grupos.</p> <p>El taurodontismo fue la anomalía más encontrada, la raíz corta o en "v" en un 8% y la agenesia dental en un 4%.</p>	<p>Las dosis de quimioterapia y la repetición de sus agentes, se asociaron con premolares afectados, los segundos y terceros molares permanentes en el niño no se vieron afectados; la etnia se asoció a factores de riesgo.</p>
<p>Niewald Marcus. et al.<sup>46</sup></p> <p>2013</p> <p>Alemania</p> <p>BioMed Central</p>	<p>Dental status, dental rehabilitation producers, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation.</p> <p>Objetivo: Evaluar el estado dental de los pacientes con cáncer oral previo a radioterapia, la extensión de los procedimientos dentales, datos demográficos como posibles factores de riesgo</p>	<p>90 pacientes con cáncer de células escamosas en cavidad oral sometidos a radioterapia con edad media de inicio de tratamiento de 57 años, 74 pacientes se trataron con radioterapia fraccionada convencional con dosis totales de 50-70Gy, 16 pacientes con radioterapia hiperfraccionada 82Gy.</p> <p>Se realizaron procedimientos dentales al inicio de la terapia (7-</p>	<p>Evaluación retrospectiva del estado dental de pacientes con cáncer sometidos a radioterapia de 1993-2003, analizado en base médica (MEDLOG, PAROX COMP., MUSTER) comparadas con la prueba de Mantel Haensel</p>	<p>12% pacientes con osteoradionecrosis infectadas tratadas con radioterapia convencional fraccionada de 50 Gy, 60Gy 64 Gy y 70 Gy, 9 tuvieron resección del tumor.</p> <p>En el grupo con hiperfraccionamiento se encontró, mucositis oral grado II, grado III y IV, sialodenois (sequedad de boca).</p>	<p>Factores: localización del tumor primario en mandíbula, colonización bacteriana, estado dental desfavorable, enfermedad periodontal, irritación de la encía por prótesis dentales, falta de tratamientos dentales previos a la radioterapia, dosis de radiación en 60-66 Gy en hueso mandibular, hiperfraccionamiento de radioterapia recomendándose e radioterapia de</p>

	para el desarrollo de osteonecrosis	10 días) extracciones, tratamiento de endodoncia y periodoncia, se recomendó no utilizar prótesis dentales de 6-12 meses posteriores al tratamiento.		El 81% de ellos recibieron el tratamiento indicado la incidencia de osteoradionecrosis infectadas en estos casos fue del 5 al 10%	intensidad modulada IMRT, quimioterapia, índice de masa corporal y uso de esteroides
Niewal Marcus. et al. <sup>47</sup> 2014 Germania Springer Plus a SpringerOpen Journal	Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer – a comparison of two 10 years' observation periods.  Objetivo: El estado dental, los tratamientos dentales y la dosis de radioterapia como posibles factores de riesgo para osteoradionecrosis infectada (IORN) en pacientes con cáncer.	Grupo A: 90 pacientes consecutivos tratados en 1993-2003. Grupo B 114 pacientes tratados en 1983-1992 con carcinoma de células escamosas en cavidad oral etapas III y IV, evaluados periódicamente por cirujano maxilofacial. El grupo A se sometió a radioterapia convencional fraccionada (60-72 Gy) y el grupo B a IRMT (radioterapia de intensidad modulada) y quimioterapia con cisplatino.	Estudio retrospectivo basado en la examinación clínica y radiografías, todos los datos fueron estudiados en Medlog, Parox, Münster, para desviación estándar y distribución de frecuencia comparados mediante la prueba Kruskal Wallace.	Grupo B: presentó un estado dental deficiente y mayor destrucción en dientes vitales  Grupo A: presentó periodontitis crónica con una menor pérdida de inserción.  La IORN se encontró en el grupo B mayor IORN por hiperfraccionamiento, no existió en el grupo A. Una razón puede ser la reducción de la dosis total de 82,8 Gy a 72 Gy, la extensión de intervalos entre 4-6 generalmente.	Factores asociados radioterapia dosis 60-66 Gy en hueso mandibular, La IMRT se ve más ventajosa frente al hiperfraccionamiento, la afección de tumores también se asocia con el desarrollo de IORN al igual que tratamientos previos.
Okada Naoto. et al. <sup>31</sup> 2016 Tokushima Japón Springer-Verlag	Evaluation of the risk factors associated with high-dose chemotherapy-induced dysgeusia in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: possible usefulness of cryotherapy in dysgeusia prevention	48 pacientes con linfoma y mieloma sometidos a trasplantes autólogo de células madre hematopoyéticas, las características de los pacientes y los efectos desfavorables inducidos por disgeusia se obtuvieron de los registros	Análisis de historias clínicas de los pacientes sometidos al estudio en abril de 2009 y marzo del 2013. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores de riesgo relacionados con disgeusia	Se encontró disgeusia relacionada con TAPH, quimioterapia MEAM o LEED y mucositis oral fueron factores de riesgo independientes para disgeusia, mientras crioterapia oral fue un factor supresor independiente para disgeusia	Aumento de disgeusia posterior a TAPH condujo a la disminución de ingesta oral, la quimioterapia MEAM o LEED y mucositis orales eran factores de riesgo independientes para la disgeusia, se observa disminución significativa con crioterapia, el

	Objetivo: Identificar los factores de riesgo relacionados con disgeusia en pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TAPH)	médicos y analizados.	Análisis con Fisher, y de Mann s, análisis de regresión logística multivariable y análisis logístico con Excel (Microsoft).		cuidado oral disminuyo la asociación a mucositis, enfermedad es neuronales, antecedentes de tabaquismo, edad del paciente de 42 a 56
Castellanos Toledo Araceli Gutiérrez Vargas Rosaura Idania <sup>26</sup> 2014 México, Ciudad de México Elsevier, Gaceta Mexicana de Oncológica	Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) en quimioterapia  Objetivo: Determinar los factores de riesgo para lesiones orales (mucositis e infecciones) en niños con LAL bajo quimioterapia en el periodo 2012-2013, y si estas lesiones se asocian al desarrollo de septicemia	Muestra de pacientes menores de 18 años de edad con IAI, sometidos por primera vez a quimioterapia intensa durante marzo de 2012 a marzo de 2013. Diversos estudios en base a factores de riesgo para mucositis oral que incluyen población mixta, niños, adolescentes y adultos, la mayoría son retrospectivos, al no haber una referencia pediátrica prospectiva.	Estudio longitudinal prospectivo en menores de 18 años con IAI vírgenes a tratamiento, incluidos en régimen de quimioterapia intensa. Muestra: la total disponible durante 2012-2013. Factores de riesgo analizados: edad, sexo, desnutrición, neutropenia e higiene bucal asociados a lesiones orales. Análisis: medidas de frecuencia, análisis bivariado (prueba exacta de Fisher) y riesgo relativo de lesión oral	17 niños con IAI en quimioterapia, 12 de los pacientes con lesión oral, 11 con mucositis oral: 5.8% mucositis grado 1, 29.4% grado 3 y 23.5% grado 4 y 5 29.4% tuvieron infección bacteriana y mucositis, las primeras 8 semanas. Todos los pacientes tuvieron neutropenia severa, el 52.9% tuvo desnutrición, 88.2% higiene oral deficiente	Los factores de riesgo asociados a mucositis oral grado 3 y 4 fueron: desnutrición, neutropenia severa e higiene oral deficiente. Factores de riesgo edad menores de 4 años, sexo masculino, desnutrición, mucositis, neutropenia, higiene oral deficiente, infección bacteriana sistémica.
Zhenchao Tao. et al, <sup>48</sup> 2017 China Medicine	Factors associated with acute oral mucosal raeaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma A retrospective single-center experience.  Objetivo: Investigar los factores de	Estudio retrospectivo de 80 pacientes consecutivos, edad promedio de 53 años con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas de noviembre de 2013 a mayo de 2016. Se revisaron	Estudio retrospectivo con IBM, Armonk para estudiar los datos cuantitativos. El estudio estadístico se realizó con SPSS 13, todos los datos se manejaron	Diversos grados de reacción de la mucosa oral con 25, 31, y 24 casos de los grados 1, 2 y 3 respectivamente . Los grados se clasificaron en dos grupos, el grupo de reacción aguda (grados 2 - 4 No había nadie con	Mucositis mayormente con sexo masculino, tabaquismo, ingesta de bebidas alcohólicas, quimioterapia con platino, radioterapia de 52 Gy, neutropenia, leuco citopenia y trombocitopenia,



	riesgo para la reacción de la mucositis oral aguda durante radioterapia de cabeza y cuello por carcinoma de células escamosas	registros médicos, examen pretratamiento físico, de sangre, el examen MRI / CT, y la ecografía sometidos a radioterapia de intensidad modulada.	en pruebas porcentuales	un grado de 4) y no había nadie con grado 0	estadio de la enfermedad, supresión de la medula ósea, en el aumento a riesgo de infección, disminución de secreción de saliva, mala higiene oral.
C. Reyes-Gibby et al. <sup>49</sup> 2017 Estados Unidos, Texas Plos one	Identifying novel genes and biological processes relevant to the development of cancer therapy-induced mucositis: An informative gene network analysis.  Objetivo: Identificar variaciones genéticas asociadas con la mucositis en pacientes con cáncer, que puedan servir como posibles marcadores biológicos de la mucositis	885 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, 186 pacientes con mucositis oral y 699 no presentaron mucositis, edad media 58 años.	Revisión de literatura en bases de datos electrónicas. Posteriormente e estudiaron los genes encontrados con IPA para conectar genes encontrados. El análisis estadístico fue con PLINK, prueba de Fisher y Hardy-Weinberg (HWP) y el genotipado se llevó con MD	28 artículos y 27 genes candidatos, de los cuales ERCC1, XRCC1, y MTHFR fueron más frecuentes en mucositis, a través de IPA análisis incluyeron TP53, CTNNB1, MYC, RB1, P38 MAPK, y EP300. El gen mayor identificado a través de este análisis de asociación era RB1.	Se encontró en pacientes con cáncer nasofaríngeo tienen genes XRCC1, TP53 rs2227311 genotipo eran más propensos a experimentar mucositis severa por radiación, dolor severo en fases de mucositis grado I o II, relacionados con la actividad del gen en la formación y reparación del ADN
Shameem Raji. Et al. <sup>50</sup> 2015 Estados Unidos Informa Healthcare	Incidence and Risk of High-grade Stomatitis with mTOR Inhibitors in Cancer Patients.  Objetivo: Establecer si averomilus (mTOR) utilizado en quimioterápico para cáncer renal, páncreas y de mama tiene asociación como factor de riesgo para la mucositis	591 estudios potenciales, tratados con quimioterapia, incluidos 11 en el análisis final, presentaron un total de 485 pacientes con quimioterapia	Búsqueda de PubMed (octubre de 1998 a octubre de 2013), arrojando 591 estudios, seleccionados 11 para su estudio completo que comprendían 485 pacientes para meta análisis el programa Comprehend y prueba exacta de Fisher.	4.752 pacientes cumplieron con los criterios de análisis. De estos pacientes, 997 recibieron monoterapia de everolimus en la dosis aprobada por la FDA de 10 mg por vía oral una vez al día con tratamiento de soporte (BSC).	La terapia con (inhibidores de mTOR) everolimus mayormente que temsirolimus demostró significativamente e el aumento de todos los grados de mucositis, mayores riesgos en pacientes con tumores como astrocitoma, cáncer de mama, cáncer de gástrico, y tumores neuroendocrinos
Vidal-Casariogo Alfonso, et al. <sup>51</sup>	Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to	35 pacientes, 74,3% varones y el 34,3% con desnutrición. Los	Estudio de cohorte de pacientes con cáncer de	34,3% tuvieron desnutrición, 10 con desnutrición grave y 2 con	Higiene bucal deficiente, aparatos protésicos,



<p>2015</p> <p>España</p> <p>Nutrición hospitalaria Coden Nuhoeq</p>	<p>mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study.</p> <p>Objetivo: Demostrar si la modalidad de tratamiento, el estado nutricional y la flora orofaríngea contribuyen al desarrollo de la mucositis en cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia</p>	<p>diagnósticos incluyen laringe (40,0%), oral (25,7%), y el cáncer de faringe (11,4%). El tratamiento comprendía 66,0 Gy de radiación, quimioterapia (60,0%), y cirugía (57,1%).</p>	<p>cabeza y cuello con radioterapia. El estado nutricional se evaluó utilizando SGA, el IMC y FFMI. Se realizo frotis bucal previo a la radioterapia para cultivo de bacterias y levaduras. Se evaluó mucositis usando OMS.</p>	<p>moderada, 80% desarrollo mucositis orofaríngea: 17,9% grado 1, el 53,5% grado 2, y 28,6% de grado 3; ninguno grado 4. Colonización bacteriana en el 28,6% de los pacientes, encontrando aureus Staphylococcus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa Serratia spp, Klebsiella oxytoca</p>	<p>existencia de lesiones orales previas, xerostomía, influyen en la duración y gravedad de mucositis, Neutropenia, sarcopenia, desnutrición se asocia al incremento bacteriano en cavidad oral.</p>
<p>Freitas de Morais Everton, et al <sup>52</sup></p> <p>2014</p> <p>Brazil</p> <p>Brazilian Journal Otorrinolaringología-cirugía Cervicofacial, Elsevier</p>	<p>Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia.</p> <p>Objetivo: Identificar las manifestaciones orales más frecuentes en niños con leucemia linfocítica aguda bajo tratamiento de quimioterapia</p>	<p>Búsqueda sistemática de la literatura de enero de 1992 y abril de 2013 incluyendo 18 artículos con una población de 156 niños de 2 a 18 años con ALL evaluando complicaciones del tratamiento contra el cáncer en la cavidad oral.</p> <p>Teniendo como resultado una población total de 472 niños con edades de 2 a 18 años.</p>	<p>Buscada sistemática de la literatura con 18 artículos potenciales, posteriormente al ser evaluados a texto completo por medio de PEL incluyendo solamente 8 para su inclusión.</p>	<p>18 artículos mostraron potencial para ser incluidos en la revisión sistemática, sólo ocho cumplieron todos los criterios de inclusión. Los fármacos frecuentemente asociados fueron cisplatino, citarabina, teniposido asociados a mucositis, xerostomía, sangrado gingival, cambios de colágeno y alteraciones epiteliales.</p>	<p>Asociación de mucositis con los factores de riesgo de higiene oral deficiente, edad del paciente mayormente en jóvenes menores de 5 años, tiempo y tipo de tratamiento, tipo de quimioterapia, enfermedad periodontal y gingival, cantidad y calidad de saliva, el grado de ulceración se relacionó con la neutropenia e invasión en boca por candida spp.</p>



<p>Busetto Mario, Et al<sup>53</sup></p> <p>2013</p> <p>Italia</p> <p>Elsevier</p>	<p>Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): A prospective longitudinal study.</p> <p>Objetivo: Factores de riesgo como pronosticadores del desarrollo de micosis oral.</p>	<p>410 pacientes: 42,4% mayores de 70 años, el 58,2% jóvenes y el 68,6% mujeres, 201 desarrollaron mucositis durante el tratamiento y 189 nunca presentaron mucositis, todos fueron elegibles bajo pronóstico de la enfermedad</p>	<p>Estudio multicéntrico, prospectivo, estudio longitudinal controlado en el que se examinaron inicialmente una serie continua de pacientes con H &amp; N carcinoma, examinando pacientes con prueba exacta de Fisher, módulos 4F de BMDP Statistical Software.</p>	<p>Los pacientes que tenían al menos 70 años de edad tenían menor micosis oro faríngea (OPM) que los pacientes más jóvenes 58,2%, pese a que esperaba lo contrario, las mujeres resultaron tener un mayor riesgo de OPM, tal como apareció en el 68,6% de las mujeres y el 50,8% de los hombres.</p>	<p>Edad del paciente no resulto tan significativo, como consumo crónico de quimioterapia, hábitos nocivos de tabaco y alcohol, endocrinopatías, inmunosupresión, hipo salivación, bajo índice de masa corporal, sexo femenino, xerostomía.</p>
<p>Yu Lai Tzu, et al<sup>34</sup></p> <p>2017</p> <p>Taiwan</p> <p>Radiotherapy and Oncology, Elsevier</p>	<p>Risk factors for osteonecrosis of the jaw in oral cancer patients after surgery and eventual adyuvnt treatment: the potential role of chemotherapy.</p> <p>Objetivo: Identificar los factores de riesgo de osteonecrosis en mandíbula (ONM) en pacientes con cáncer oral después de la cirugía con y sin terapia adyuvante.</p>	<p>879 pacientes diagnosticados con cáncer oral del 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de 2011, mayores de 20 años, tratados con quimioterapia y radioterapia y sometidos a revisión periódica</p>	<p>Estudio de cohorte donde se incluyeron pacientes con cáncer oral del 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2011, los datos se sometieron a análisis estadísticos realizados con el programa SPSS 22.0. Se utilizó un modelo de regresión de Cox para evitar el sesgo tiempo</p>	<p>62,9% pacientes recibieron cirugía sola, entre 38,1% que tuvieron la terapia adyuvante, radioterapia postoperatoria y quimioterapia de cis-platino</p>	<p>Radioterapia de 60 Gy, quimioterapia cis-platino, cáncer gingival en mandíbula, pacientes mayores de 50 años, infecciones, mandibulectomía como tratamiento, localización mandibular del tumor, sexo masculino.</p>
<p>Allen Gabriel, et al<sup>54</sup></p> <p>2017</p> <p>Australia</p> <p>Wolters Kluwer Health</p>	<p>The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; a Prospective Study.</p> <p>Objetivo: Observar la prevalencia y severidad de la mucositis oral entre los pacientes hospitalizados y explorar la relación</p>	<p>466 niños diagnosticados con cáncer, recibieron por vía intravenosa quimioterapia inspeccionados en su cavidad oral por un especialista 3 veces por semana y estudios de laboratorio y de radiografías periódicamente</p>	<p>Estudio de cohorte prospectivo y longitudinal en pacientes pediátricos durante 18 meses (1 septiembre 2013 a 28 febrero 2015). Se utilizo prueba exacta de Fisher, y estimaciones logísticas con</p>	<p>466 pacientes de cuales 73 niños hospitalizados manifestaron mucositis oral grado III y IV durante el período de 18 meses</p>	<p>Los Pacientes con mayor predisposición de desarrollo de mucositis fueron aquellos que presentaban neutropenia, leucocitopenia, neoplasias hematológicas, dosis altas de metotrexato, quimioterapia intravenosa con cis-platino, edad</p>



	entre los factores de riesgo y el desarrollo de la mucositis oral	para su evaluación.	su	estimación generalizadas (GEE)		temprana de diagnóstico, sexo.
--	---	---------------------	----	--------------------------------	--	--------------------------------



## IX. CONCLUSIONES

En esta investigación se encontró relación entre las manifestaciones orales causadas por el tratamiento antineoplásico en dependencia de factores como la edad del paciente encontrándose asociación en pacientes pediátricos menores a los 4 años que recibieron quimioterapia y radioterapia a esta edad con agenesia dental, hipodoncia u oligodoncia ya que la formación de dentición permanente se altera desde la odontogénesis (etapa germinativa) a diferencia de aquellos tratados durante edades más tardías (posterior a 4 años), donde la afección será asociada con el grado de mineralización dental o maduración en esmalte y formación radicular (raíces en “v” o cierre prematuro de foramen), así pues el tipo de quimioterapia o radioterapia, sus componentes y grados, serán responsables de hipo mineralización de esmalte y pigmentación dental.

La desnutrición, el bajo índice de masa corporal y sarcopenia son asociados a disgeusia y a micosis oral; la neutropenia, leucopenia y eritrocitopenia también influirán en el sistema de defensa del organismo predisponiéndolo a infecciones oportunistas como candidiasis y herpes además que la mucositis también influirá en el aumento de predisposición a dichas infecciones, aumentando el riesgo a septicemia baja irrigación sanguínea a hueso que será asociado a osteonecrosis y gingivitis.

Por otro lado los hábitos deficientes de higiene oral serán factores predisponentes para caries, enfermedad periodontal y gingivitis entre otros; en algunos países se han establecido protocolos para disminuir los hábitos de higiene ya que la gingivitis aunado a menores conteos plaquetarios provoca mayor riesgo de sangrado, sin embargo actualmente se sabe que la falta de higiene oral no solo predispone a desarrollar enfermedad periodontal, si no

que al mantener dichos hábitos se tendrá en boca un foco de infección y asociación a otras manifestaciones orales como la osteonecrosis, por lo tanto la implementación de medidas preventivas en higiene oral y de tratamiento en cavidad oral previo al tratamiento oncológico y durante el mismo ayudaran a disminuir las manifestaciones orales.

En pacientes con historial previo de hábitos nocivos como el tabaco e ingesta de bebidas alcohólicas se encontró mayor asociación a irritación de mucosas orales como mucositis.

La importancia de conocer los factores asociados al desarrollo de las manifestaciones orales apoyará tanto al médico tratante como al odontólogo a la toma de decisiones en conjunto para evitar que una infección local evolucione a una sistémica, así mismo a anticipar el desarrollo de las misma previniendo el dolor o sangrado mediante tratamientos de soporte con ello mejorar la calidad de vida del paciente (Tabla5).

Tabla 6. Resumen de manifestaciones y mecanismos de acción de los factores asociados.<sup>26,30,31,34,35,45-54</sup>

Manifestación	Factor	Relación
Hipo mineralización del esmalte y microdoncia	Quimioterapia Edad temprana del paciente mayores de 4 años	Agentes como la vincristina, vinblastina y ciclofosfamida afectan la función del ameloblasto al evitar el transporte del calcio a los microtúbulos, también intervienen en la producción de odontoblastos y ameloblastos interrumpiendo la formación de colágeno y matriz de dentina y esmalte.
Gingivitis aumento de placa dentobacteriana y caries dental	Mala higiene oral (Indicado en algunos países por la quimioterapia)	Por los niveles bajos de plaquetas causados por la quimioterapia se llegó a recomendar la disminución en la higiene oral con el fin de evitar sangrado. Actualmente se recomienda uso de enjuagues con clorhexidina y cepillos dentales de cerdas suaves.
Raíces en v, cierre prematuro de raíces	Quimioterapia Edad del paciente entre 3 y 5 años de edad	El desarrollo dental será afectado en cualquier momento antes de completar la maduración y calcificación, alterando los 1os, 2os premolares y 2os molares, siendo de mayor predisposición aquellos pacientes entre 3 y 5 años de edad. Si el tratamiento de CH se administra durante este período causará alteraciones en la morfología dental de coronas y raíces dentales.
Microdoncia, agenesia dental, hipodoncia	Quimioterapia Edades menores de 4 años.	La CH afecta odontoblastos y ameloblastos que están en fases sensibles del ciclo celular y a las células en etapas no proliferativas germinales, mayormente premolares y 1er molar.

Taurodontismo	Quimioterapia (cisplatino y carboplatino) edad del paciente	Con el cisplatino y carboplatino existió una disminución en las células precursoras de la vaina epitelial y células madre de la pulpa dental, sin embargo, se encontró mayor asociación en pacientes de ascendencia japonesa.
Osteorradionecrosis	Falta de procedimientos dentales previos al tratamiento de radioterapia	La prevención en tratamientos orales y dentales, la realización de procedimientos como extracciones dentales, endodoncia y terapia periodontal previa al tratamiento de radioterapia evitara riesgo a infección y predisposición a osteorradionecrosis.
Mucositis	Alteraciones en Gen RB1, TP53 rs2227311y CNNB1 provocados por la radioterapia y quimioterapia	El TP53 es un guardián del genoma clave de las vías de respuesta al daño de ADN, el p53 y rs2227311 se incrementan en los tejidos intestinales irradiados, CTNNB1 es un componente del complejo de adhesión célula-célula en epitelios, y su función es importante en el contexto de la mucositis, puesto que implica la ruptura de la mucosa, la alteración en dichos genes provocado por la CH y radiación aumentara la inflamación y dolor en pacientes exacerbando la sintomatología de mucositis.
Micosis oral y mucositis	Quimioterapia con everolimus y temsirolimus leucocitopenia, eritrocitopenia	La terapia con inhibidores de mTOR (proteína que controla funciones de multiplicación celular fundamental en tratamiento contra el cáncer) da lugar a toxicidad severa en la mucosa oral provocando mucositis. Everolimus y Temsirolimus suprime el sistema inmune por lo que se asocia a infecciones por hongos y bacterias.
Osteonecrosis	Quimioterapia Anemia Eritrocitopenia	La CH induce mielo supresión (disminución de glóbulos rojos, blancos y plaquetas) que provocará una disminución en el aporte sanguíneo a hueso, por otro lado, la anemia también será reflejo de la quimioterapia induciendo una disminución en el aporte sanguíneo y oxígeno en hueso.
Osteonecrosis	Dientes en mal estado, altos índices de placa, caries dental, enfermedad periodontal	Asociados como foco de infección para la contaminación ósea, por lo que se recomienda realizar medidas preventivas para evitar infecciones de origen dental que predispongan a necrosis.
Infecciones oportunistas (candidiasis)	Quimioterapia Leucopenia	La quimioterapia provoca mielo supresión originando leucopenia, con lo que el sistema de defensa tendrá disminución perdiendo barreras de defensa contra la flora habitual en boca presentándose candidiasis oral.
Disgeusia	Xerostomía, mucositis y enfermedades neuronales	El grado de mucositis y úlceras orales ocasionarán la ruptura de la mucosa causando dolor. La xerostomía tendrá relación con disgeusia por lo tanto también dificultará el trayecto de bolo alimenticio en la cavidad oral y garganta lastimando mas la mucosa.



## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin Raphael, S. Strayer David RE. Patología: fundamentos clínicos patológicos en medicina. 6a edición. Filadelfia: Wolters kluwr/lippincott williams & wilkins; 2012. 158,160.
2. C. Grossman Sheila, Mattson Porth Carol P. Fisiopatología, alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 6a edición. España: España: Wolters kluwer Health/ Lippincott williams & wilkins; 2014. 161,163,164.
3. Mohan Harsh. Patología. 6ª edición. India: editorial medica panamericana, 2010; 192,194,208,209,229,230.
4. OMS | Cáncer. WHO [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 13]; Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
5. Leyva Huerta Elba Rosa GCLA. Patología General e inmunología. Mexico: Editorial Trillas; 2008. 250 p.
6. INEGI. "ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL... DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO)" DATOS NACIONALES. 2017;14. disponible en: [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017\\_Nal.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf)
7. Globocan IARC. Globocan [Internet]. 150. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
8. "ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL... DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO)" DATOS NACIONALES [Internet]. [cited 2018 Oct 16]. Disponible en : [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017\\_Nal.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf)
9. De Long Leslie WBN. Patología oral y general en odontología. 2ª edición. Barcelona: Wolters kluwr/lippincott williams & wilkins; 2013. 645,655,672.
10. Philip Sapp J., R. Eversole Lewis PWG. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2a edición. España: Elsevier Mosby; 2008. 323,251,252.
11. Kumar Vani, S. Cotran Ramizi LRS. Patología Humana. 5ª edición. México: Interamericana .Mc Graw.hill; 2010. 188, 192 p.
12. Lazo MV. Quimioterapia Y El Ciclo Celular. Inei.
13. Granados García Martín, Arrieta Rodríguez Óscar Gerardo HGJ. Tratamiento del cáncer: oncología medica quirúrgica y radioterapia. 1 edición. Mexico: El manual moderno; 2016. 36,37,38,152,153,154,172,173.
14. Rozman C., F. Cardellach Lopez, Ferreras Valentí AVD. Medicina Interna. 17ª edición. España: Elsevier; 2012. 1067,1068,1075, 1077,1078.



15. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Gómez-Font R. Efectos secundarios bucales de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer en la región cervicofacial. Vol. 141, Medicina Clínica. 2013. 77-81 p.
16. Caribé F, Chimenos E, López J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral [Internet]. 2003;8(3):178–87. disponible en : [http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv8\\_i3\\_p178.pdf](http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv8_i3_p178.pdf)
17. Pellejero S, Lozares S, Mañeru F. Description of latest generation equipment in external radiotherapy. An Sist Sanit Navar. 2009;32 Suppl 2:13–20.
18. Besa, P; Venencia D. Radioterapia por modulación de intensidad (IMRT). Una nueva modalidad en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello Radiotherapy through intensity modulation (IMRT). A new modality in the treatment of head and neck cancer. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2006;66:107–14.
19. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla R V., Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med. 2017;6(12):2918–31.
20. Peterson DE. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. Dent Clin North Am. 36(4):945–66.
21. Fadda G CG and LP. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. BMC Oral Health. 2006;6(13).
22. Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. Av Odontoestomatol [Internet]. 2008;24(1):111–21. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852008000100012&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100012&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
23. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A DT. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. Haematologica. 2007;92(2):222–31.
24. Peterson DE, Bensadoun RJ RF. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2011;22(Supplement 6):78–84.
25. Perry MC. The Chemotherapy Source Book. 4a ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 19-22 p.
26. Castellanos-Toledo A, Gutiérrez-Vargas R, Portilla-Robertson J, López-Carrera Y, Ascencio-Montiel I, Martínez-Ávalos A. Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia. Gac Mex Oncol. 2014;13(2):97–105.



27. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA KL. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:400–22.
28. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M H-JM. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9):1995–2025.
29. De A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile*. 2011;139:373–81.
30. Kang C-M, Hahn SM, Kim HS, Lyu CJ, Lee J-H, Lee J, et al. Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat [Internet]*. 2017;50(3):926–35. Available from: <http://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2017.296>
31. Okada N, Hanafusa T, Abe S, Sato C, Nakamura T, Teraoka K, et al. Evaluation of the risk factors associated with high-dose chemotherapy-induced dysgeusia in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: possible usefulness of cryotherapy in dysgeusia prevention. *Support Care Cancer [Internet]*. 2016;24(9):3979–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3244-9>
32. Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, Ghaffari Targhi M, Kheirollahi K. Oral Complications of The Oromaxillofacial Area Radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(3):721–5.
33. Dobroś K, Hajto-Bryk J, Wróblewska M, Zarzecka J. Radiation-induced caries as the late effect of radiation therapy in the head and neck region. *Wspolczesna Onkol*. 2016;20(4):287–90.
34. Lai TY, Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for osteonecrosis of the jaw in oral cancer patients after surgery and eventual adjuvant treatment: The potential role of chemotherapy. *Radiother Oncol [Internet]*. 2017;123(3):406–11. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.001>
35. Busenhardt DM, Erb J, Rigakos G, Eliades T, Papageorgiou SN. Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: A systematic review with meta-analysis. *Oral Oncol [Internet]*. 2018;83(May):64–72. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.06.001>
36. Ramla S, Sharma V, Patel M. Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients. *Support Care Cancer [Internet]*. 2016;24(6):2429–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-3035-8>
37. Choi SJ, Lee JW, Song JH. Dental anomaly patterns associated with tooth agenesis. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(3):161–5.
38. Bargale SD, Kiran SDP. Non-syndromic occurrence of true generalized

- microdontia with mandibular mesiodens - a rare case. *Head Face Med* [Internet]. 2011;7(1):19. Disponible en : <http://www.head-face-med.com/content/7/1/19>
39. Folayan MO, Chukwumah NM, Popoola BO, Temilola DO, Onyejaka NK, Oyedele TA, et al. Developmental defects of the enamel and its impact on the oral health quality of life of children resident in Southwest Nigeria. *BMC Oral Health* [Internet]. 2018;18(1):160. Disponible en : <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-018-0622-3>
  40. Opydo-Szymaczek J, Gerreth K, Borysewicz-Lewicka M, Pawlaczyk-Kamieńska T, Torlińska-Walkowiak N, Śniatała R. Enamel defects and dental caries among children attending primary schools in Poznań, Poland. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2018;27(11):0–0. Disponible en: <http://www.advances.umed.wroc.pl/ahead-of-print/73794.pdf>
  41. Hipoplasia de esmalte con carillas de resina - Clínica dental, Centro Odontológico Reina Victoria en Elche, Alicante [Internet]. [cited 2018 Oct 19]. Disponible en: [http://centroodontologicoreinavictoria.com/casos/hipoplasia-de-esmalte-con-carillas-de-resina\\_62.html](http://centroodontologicoreinavictoria.com/casos/hipoplasia-de-esmalte-con-carillas-de-resina_62.html)
  42. Lim A, Le Clerc J. Endodontic treatment of a hypertaurodontic mandibular left second molar in a patient with many taurodonts combined with multiple pulp stones. *Aust Endod J* [Internet]. 2018;1–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aej.12291>
  43. Celikten B, Yalniz H, Huang Y. Endodontic management of taurodontism with a complex root canal anatomy in mandibular posterior teeth. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.
  44. Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Golub RM, Altman DG, et al. STARD 2015, an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. 2015;277(3).
  45. Khojastepour L, Zareifar S, Ebrahimi M. Original Article Dental Anomalies and Dental Age Assessment in Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. 2014;4.
  46. Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: A retrospective evaluation. *Radiat Oncol* [Internet]. 2013;8(1):1. Available from: *Radiation Oncology*
  47. Niewald M, Mang K, Barbie O, Fleckenstein J, Holtmann H, Spitzer WJ, et al. Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer – a comparison of two 10 years' observation periods. *Springerplus* [Internet]. 2014;3(1):263. Disponible en:



- <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-3-263>
48. Tao Z, Gao J, Qian L, Huang Y, Zhou Y, Yang L, et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. *Med (United States)*. 2017;96(50).
  49. Reyes-Gibby CC, Melkonian SC, Wang J, Yu RK, Shelburne SA, Lu C, et al. Identifying novel genes and biological processes relevant to the development of cancer therapy-induced mucositis: An informative gene network analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):1–21.
  50. Shameem R, Lacouture M, Wu S. Incidence and risk of high-grade stomatitis with mTOR inhibitors in cancer patients. *Cancer Invest*. 2015;33(3):70–7.
  51. Alfonsovidal-Casariago, Isabelfernández-Natal, Aliciacalleja-Fernández, Trinidadparras-Padilla, Isidorocano-Rodríguez, Ballesteros-Pomar, B-A. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study. *Nutr Hosp*. 2015;32(3):1208–11.
  52. de Moraes EF, Lira JA da S, Macedo RA de P, dos Santos KS, Elias CTV, Moraes MLS de A. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. *Braz J Otorhinolaryngol [Internet]*. 2014;80(1):78–85. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20140015>
  53. Busetto M, Fusco V, Corbella F, Bolzan M, Pavanato G, Bonetti B, et al. Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): A prospective longitudinal study. *Radiother Oncol [Internet]*. 2013;109(2):303–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.040>
  54. Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S. The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; A Prospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(1):15–21.