



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO DENTAL EN PACIENTE ONCOLÓGICO
DE CABEZA Y CUELLO.

TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL DIPLOMADO
DE ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JOSÉ FERNANDO ORTIZ HERNÁNDEZ

TUTORA: Dra. BLANCA ROSA IBIETA ZARCO

ASESOR: Esp. VICENTE ERNESTO GONZÁLEZ CARDÍN



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.

Dedicado a mi Alma Mater: Universidad Nacional Autónoma de México

Al Uno

A mi familia, pilar de mis valores y a quienes debo lo que soy

A mis maestros directos e indirectos portadores y predicadores de
la luz natural de la razón

A mis amigos

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	6
ANTECEDENTES DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	7
ETIOLOGIA DE LOS CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO	8
Tabaquismo y Alcoholismo.....	8
Infección por VPH.....	9
Infección bacteriana.....	10
LESIONES PREMALIGNAS	12
Leucoplasia.....	12
<u>Etiología</u>	12
<u>Características clínicas</u>	12
<u>Auxiliares de diagnóstico</u>	13
<u>Diagnósticos diferenciales</u>	13
<u>Tratamiento</u>	13
Eritroplasia o enfermedad de Bowen.....	14
<u>Etiología</u>	14
<u>Características clínicas</u>	15
<u>Auxiliares de diagnóstico</u>	15
<u>Diagnósticos diferenciales</u>	16
<u>Tratamiento</u>	16
Liquen plano.....	16
<u>Características clínicas</u>	17
<u>Diagnóstico y tratamiento</u>	18

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DE CABEZA Y CUELLO	19
Enfermedad temprana.....	20
Enfermedad Avanzada Resecable.....	20
Enfermedad Avanzada Irresecable.....	21
INTERVENCIÓN DEL ODONTÓLOGO	22
Manejo dental previo al tratamiento oncológico.....	22
Manejo dental durante el tratamiento oncológico.....	24
Efectos secundarios orales por la quimioterapia y/o radioterapia.....	25
<u>Mucositis oral por quimioterapia</u>	25
<u>Mucositis oral por radioterapia</u>	26
<u>Xerostomía</u>	27
<u>Infecciones oportunistas</u>	28
<u>Neurotoxicidad</u>	29
<u>Hemorragias</u>	30
Manejo dental posterior al tratamiento oncológico.....	30
<u>Disgeusia</u>	31
<u>Xerostomía</u>	31
<u>Calcificación pulpar</u>	32
<u>Osteoradionecrosis</u>	33
<u>Osteonecrosis asociada a Bisfosfonatos</u>	34
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS	39

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello también denominado de vías aerodigestivas superiores, afecta a múltiples estructuras como: cavidad oral, cavidad nasal, faringe, hipofarige y laringe, éstos son sitios anatómicos de suma importancia funcional y estética. Dentro de la cavidad oral se pueden encontrar lesiones precursoras con potencial de malignización y son estimuladas por hábitos nocivos directos e indirectos. El manejo médico de éstos tumores presentan un nivel complejo en el manejo multidisciplinario requiriendo la intervención de personal con distintas disciplinas médicas como Médico Oncólogo Quimioterapeuta, Radioterapeuta, Nutriólogo, Foniatra, Odontólogo, Protésista Maxilofacial, entre otras. Éste tipo de cáncer presenta uno de los mayores retos para realizar un oportuno y preciso tratamiento con la finalidad de mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

El manejo oncológico de las vías aerodigestivas superiores abarca desde diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento con Radioterapia, Quimioterapia, hasta la rehabilitación protésica y funcional. La intervención médica depende de los estadios de los tumores malignos, no obstante, cuando éstos se encuentran avanzados representan un problema mayor ya que su tratamiento con combinaciones de cirugía y radioterapia se asocia a considerables secuelas estéticas, funcionales y pronóstico pobre.

OBJETIVOS

Brindar al odontólogo de práctica general un panorama general sobre el tratamiento oncológico de vías aerodigestivas superiores y su manejo desde el punto de vista odontológico.

Brindar información para reconocer y manejar adecuadamente lesiones premalignas de la cavidad oral.

Brindar información sobre factores etiológicos de cáncer oral.

Dar a conocer el tratamiento dental adecuado antes, durante y después del tratamiento oncológico.

ANTECEDENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

En su último reporte de 2018, GLOBOCAN informa que cerca de 1.4 millones de personas padecen cánceres de cabeza y cuello a escala mundial y se registraron cerca de 940,000 muertes debido a esta neoplasia.¹ En México, el cáncer de cabeza y cuello representa un 6% del total de las neoplasias malignas del varón y el 1.6% entre las mujeres.²

La supervivencia global oscila entre 10-40% a 5 años, dependiendo del sitio específico y la resecabilidad del tumor, desafortunadamente entre el 65-70% de los individuos diagnosticados presentan tumores avanzados con mal pronóstico. Debido a los sitios anatómicos que abarcan los tumores de cabeza y cuello, los resultados funcionales y estéticos suelen significar un deterioro significativo en la calidad de vida del paciente, como consecuencia de los trastornos en la fonación, dificultad para la deglución, masticación y problemas de olfacción.³

ETIOLOGÍA DE LOS CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO

Los cánceres de cabeza y cuello también llamados de vías aerodigestivas superiores se han relacionado con diversos factores, los principales son el consumo de tabaco en cualquier presentación: puros, tabaco para pipa, cigarrillos y masticado,⁴ el alcohol no se ha comprobado su relación carcinógena unitaria, pero se ha demostrado que al combinarse con el hábito tabáquico se potencializa por 5 veces el rol carcinogénico, se ha estudiado y comprobado la relación con el Virus de Papiloma Humano VPH específicamente de los tipos 16 y 18 como factor etiológico para carcinoma epidermoide de cavidad oral, orofaringe y faringe.⁵

Existen otros factores de riesgo que informa la literatura como obesidad, ambientales, humo de carbón, químicos, entre otros,⁶ traumatismos, enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, bebidas como consumo frecuente de Mate.

Recientes estudios han asociado el papel de la microbiota oral con el origen y progresión del cáncer, provocado por bacterias como: *Porphyromona gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* las cuales son protagonistas en el origen de la carcinogénesis de la boca, se ha considerado que la deficiencia de higiene oral y presencia de enfermedad periodontal pueden ser factor desencadenante del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral.⁷⁻¹¹

Tabaquismo y Alcoholismo

La literatura reporta que las neoplasias en las vías aerodigestivas superiores (VADS) se presentan en un 74% causado por la combinación de tabaco alcohol,¹² desafortunadamente se prevé un importante incremento en la incidencia de estas, debido a una mayor prevalencia de tabaquismo, en especial entre los individuos jóvenes. No obstante, sólo una de cada cinco mujeres con cáncer de las VADS fuma, por lo que otros factores deben estar implicados. Se ha sugerido la participación del virus del papiloma humano (VPH), y sensibilidad genética del individuo.^{13,14}

El humo del tabaco contiene sustancias potencialmente carcinógenas, metales pesados como cadmio y arsénico, pero la causante principal de su adicción son el alcaloide nicotina y en conjunto a sus metabolitos denominados cotinina, sin contar el factor psicológica e influencia social relacionados con la aceptación de grupo social determinado, gracias a esto el individuo tiende a aumentar su consumo de forma gradual.

Los efectos que son producidos por el cigarro son: químico, físico, mecánico en conjunto dañan la mucosa de la boca. El efecto crónico del calor excesivo en las mucosas, la presencia de monóxido de carbono en la sangre y el constante flujo de nicotina y cotinina inducen a una vasoconstricción periférica e inhibición de la inflamación aguda favoreciendo a la inflamación crónica localizada, todos éstos factores favorecen la aparición de lesiones premalignas y malignas.

El alcohol de acuerdo a lo reportado no se ha demostrado que tenga un papel carcinógeno, sin embargo, los resultantes del metabolismo de primera intención (acetaldehído) podrían tener un papel en la carcinogénesis, por lo que debe considerarse como factor de riesgo.

Infección por VPH

El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de la familia de los Papillomaviridae, es un virus epiteliotrópico que puede inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrucosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y las mucosas.

La transmisión de los VPH es diversa: puede ocurrir en el periodo perinatal, y más adelante en la vida por contacto sexual y auto inoculación, aunque algunos autores sugieren además, una posible transmisión por saliva.^{13,14} La infección puede adquirirse en diferentes etapas tempranas de la vida, ya que se ha demostrado la presencia de este virus en 6% de la población infantil, 13% de los adolescentes y en el 23% de la población adulta.^{15,16,17} Cada tipo de VPH se encuentra asociado con el desarrollo de lesiones específicas que se localizan en sitios anatómicos definidos del epitelio escamoso

cutáneo y mucoso.¹⁸ Como se muestra en la imagen (Figura 1).^{FD} Los VPH se han clasificado 3 niveles de alto riesgo, de mediano riesgo y bajo riesgo basados en su tipo, siendo algunos capaces de inducir carcinogénesis como son los VPHs 16 y 18 considerados de alto riesgo, otros como VPHs 6 y 11 son causantes de lesiones premalignas como el condiloma y papiloma considerados de bajo riesgo.

Anaya y colaboradores en un estudio concluyeron que la prevalencia de VPH para los casos de cáncer oral fue de 43%, siendo los tipos VPH-16 y 18 los más frecuentes (55% y 18% respectivamente).^{18,19}



Figura 1. Lesión oral en área ventral lingual, el reporte histopatológico resulto papiloma escamoso con presencia de VPHs 6 y 11^{FD}

Infección bacteriana

Aproximadamente el 15% de los cánceres orales de acuerdo a la literatura son idiopáticos, por lo que se ha estudiado la relación que puede llegar a tener como factor de riesgo las infecciones de tipo bacteriano.²⁰

En las últimas dos décadas se han visto evidencias significativas acerca de la asociación algunas bacterias que se encuentra en la microbioma del organismo con cáncer.

Las bacterias implicadas en la etiología como *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico y linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), *Chlamydia trachomatis* en el cáncer de cuello uterino, *Salmonella typhi* en cáncer de vesícula biliar y ambos

Bacteroides fragilis y *Fusobacterium nucleatum* en el cáncer Colorectal.²¹⁻²⁵ Esto ha inspirado y desencadenado recientemente a investigaciones sobre el posible papel de bacterias en la carcinogénesis oral.

La enfermedad periodontal es una patología en los tejidos de soporte dental y es de origen bacteriano, es ocasionada por malos hábitos de higiene en el paciente (Figura 2)^{FD}, la microbiota oral se caracteriza por formar películas gracias a las adherencias que tienen grupos específicos de bacterias, si estas no se remueven con una adecuada técnica de cepillado, tiende a formar cálculo dental que posteriormente servirá con nicho de adhesión de bacterias con mayor índice de virulencia y patogenicidad una de éstas bacterias es *Porphyromona gingivalis*.

Porphyromona gingivalis es un bacilo Gram negativo asociado a la enfermedad periodontal crónica que utiliza distintos mecanismos enzimáticos parecidos a la enzima digestiva Tripsina generando daño tisular (colagenásica), inhibe la apoptosis celular en las zonas de invasión por lo tanto aumenta la vida y proliferación celular, es capaz de resistir a los mecanismos de defensa del huésped; para poder proliferar necesita un ambiente anaerobio con rango de temperatura de 37-38°C,²⁶ por lo que su nicho de crecimiento ideal son las bolsas periodontales mayores a 4 mm que es uno de los signos clínicos de la enfermedad periodontal.^{27,29}



Figura 2. Enfermedad periodontal^{FD}

LESIONES PREMALIGNAS

Estas lesiones orales en ocasiones no coincide el diagnóstico clínico con el histopatológico, haciendo confuso su tratamiento.

Leucoplasia

Se define como placa blanca de la mucosa oral que no se desprende por raspado ni posee signos clínicos de afección conocida. Se considera histológicamente una displasia epitelial por lo que tiene un potencial de malignización del 15% al 48% de los casos³⁰ (Figura 3).^{FD}

Etiología

Originada por consumo frecuente de tabaco y su combinación con alcohol, traumatismos constantes e irritación mecánica. Regularmente se presenta en pacientes de 40 años en adelante.

Características clínicas

Presencia de zonas o placas blancas, localizadas en cualquier parte de la cavidad oral más frecuentemente en mucosa yugal, área retromolar y bordes laterales de la lengua, en menor proporción se puede encontrar en mucosa labial, encía, piso de boca y paladar. Se observa desde una pequeña mancha blanca bien localizada hasta una placa elevada, firme, difusa extendida, la superficie puede ser rugosa. A la palpación algunas pueden ser planas, homogéneas o de textura finamente granular; otras pueden ser rugosas,

nodulares o induradas. No se desprende al raspado (signo de Nikolski), no presenta sintomatología.



Figura 3. Leucoplasia bilateral en bordes laterales de la lengua ^{FD}

Auxiliares de diagnostico

Si la lesión es menor de 2 mm se realiza una biopsia excisional extirpando la totalidad de la lesión y se remite para estudio histopatológico. Si la lesión es mayor a 2 mm gr se realiza una biopsia incisional tomando una pequeña porción periférica de la lesión tomando tejido sano y sospechoso, remitiendo a estudio histopatológico. ³⁰

Diagnósticos diferenciales

Liquen plano

Candidiasis

Leucoedema

Nevo esponjoso blanco

Tratamiento

Realizar exámenes periódicos y de ser posible su extirpación quirúrgica.

Eliminar el mayor número de factores de riesgo.

Eritroplasia o enfermedad de Bowen

Se define la eritroplasia como una placa de color rojo intenso aterciopelado (Figura 4) ³¹, que no se puede caracterizar clínica ni patológicamente a una lesión concreta. Se trata de una entidad en la que los factores etiopatogénicos son desconocidos en su mayor parte. Se considera la lesión premaligna con mayor incidencia de convertirse en un carcinoma in situ. ^{31,32}



Figura 4. Eritroplasia en borde lateral de la lengua ³¹

Etiología

Causa desconocida, se le atribuye a factores como el tabaco, alcohol, defectos nutricionales, irritación crónica y otros factores causantes de cáncer oral. Se encuentra con mayor prevalencia en pacientes masculinos de la quinta a octava década de la vida.

Características clínicas

Placas rojas con márgenes bien definidos, resistente al tacto, en raras ocasiones puede estar indurada, regularmente atribuida a un carcinoma. Existe una variante llamada Leucoeritroplasia y se emplea para describir una lesión principalmente roja, pero que presenta placas blancas focales entremezcladas. (Figura 5) ³¹



Figura 5. Leucoeritroplasia en borde lateral de la lengua ³¹

Suele ser una lesión asintomática, los sitios de mayor frecuencia es el área retromolar piso de boca y mucosa yugal.

Auxiliares de diagnóstico

Puede realizarse una biopsia incisional o excisional tomando en cuenta la extensión de la lesión, si presenta signos clínicos de aumento de volumen o induración y por su potencial de malignización es preferible que el manejo y la toma de biopsia sea realizada por un cirujano oncólogo especialista en cabeza y cuello.

Diagnósticos diferenciales

Candidiasis atrófica

Equimosis

Reacción alérgica de contacto

Tratamiento

Extirpación quirúrgica

Liquen plano

El liquen plano (LP) es una enfermedad de carácter autoinmune que afecta a las mucosas y la piel (mucocutánea). El LP se ha relacionado con algunas condiciones como la inmunosupresión, el carcinoma oral de células escamosas, reacción liquenoide, hepatitis C, estrés y ansiedad.³¹ (Figura 6)³²

El LP puede ser clasificado en diversas variantes: reticular, erosivo, atrófico, en placa y bulloso. De forma negativa, se consideran dos subtipos más importantes, que a veces engloban todas las otras variantes, son: Líquen plano reticular y erosivo.

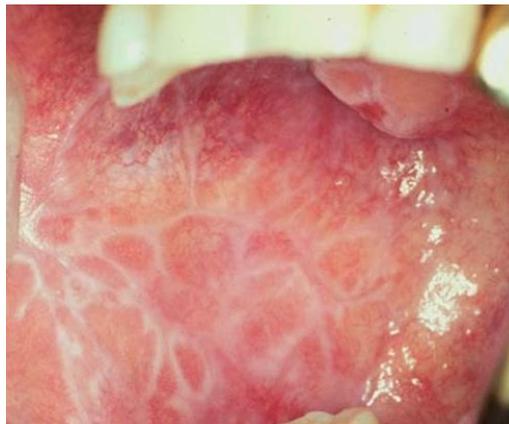


Figura 6. Liquen plano en mucosa yugal³²

Características Clínicas

El liquen plano oral reticular es la forma más común de la condición, siendo caracterizado por la presencia de estrías entrelazadas bilaterales de coloración blanquecina (denominadas de estrías de Wickham), asintomática y que normalmente afecta la mucosa yugal.^{31,32}

En el LP erosivo podemos observar una lesión central ulcerada o atrófica circundada por finas estrías blanquecinas presentando sintomatología. Cuando el área atrófica está localizada en la encía se denomina gingivitis descamativa o atrófica³¹ (Figura 7).³²



Figura 7. Liquen erosivo en mucosa yugal³²

La participación cutánea (presente en el 10% al 15% de los pacientes) se caracteriza por múltiples pápulas.

Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico del LP reticular se realiza a partir de sus características clínicas (finas estrías blancas bilaterales), que pueden ser consideradas patognomónicas. Cuando se asocia a la candidiasis, es necesario el tratamiento de la infección micótica, para posterior análisis microscópico.

La forma erosiva, a pesar de tener características marcadas, a menudo es necesaria la realización de una biopsia incisional para descartar otras patologías. Además, existen investigaciones que muestran que la forma erosiva del liquen plano presenta una baja tasa de malignización, el diagnóstico histopatológico ayuda en la detección de alguna atipia celular.³¹

Las lesiones normalmente se tratan a partir de la utilización de corticoesteroides tópicos, teniendo como función la remisión de los síntomas de la enfermedad (en el caso del liquen plano sintomático), el LP debe ser controlado, pues la mayoría de las veces no se consigue la cura.

Los antimicóticos combinados con corticoesteroides tienen una buena indicación, pues son capaces de reducir el crecimiento de hongos oportunistas en el tejido afectado por el LP.

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DE CABEZA Y CUELLO

En la actualidad se realizan terapias combinadas de cirugía más Quimioterapia y/o Radioterapia estas pueden administrarse de forma neoadyuvante, adyuvante o concomitante, reflejándose en la cavidad oral efectos secundarios como dificultad en el habla, masticación y deglución^{3,33} (Tabla 1).^{FD}

Tabla 1. Tratamientos electivos del cáncer de cabeza y cuello

Tratamiento del cáncer de vías aerodigestivas superiores
Primera elección: Cirugía
Seguido: Radioterapia y/o Quimioterapia Neoadyuvante Adyuvante (combinación de ambas) Curativa Paliativa
Dissección ganglionar de cuello (unilateral o bilateral)

Se pueden catalogar dos vertientes en torno al tratamiento, el primero es la erradicación del tumor tomando en cuenta aspectos biológicos, funcionales y estéticos, cuando la curación no es posible, se puede optar por métodos paliativos manteniendo en medida de lo posible la calidad de vida.

En los tumores de las vías aerodigestivas superiores se distinguen tumores heterogéneos respecto a su anatomía, pero también con relación a la historia natural de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.³

Enfermedad Temprana

Los carcinomas tempranos (etapas clínicas I y II), comúnmente son tratados con una modalidad: cirugía o radioterapia.

Para los tumores de cabeza y cuello como tratamiento de primera elección la cirugía es preferida si puede realizar la extirpación completa del tumor con secuelas aceptables, mientras el tratamiento de la radioterapia es aplicada cuando las lesiones pequeñas controlando el tumor incipiente, evita los riesgos e incomodidades de la cirugía y puede ser superior manejando tumores de bordes imprecisos y de rápido crecimiento, pero sus desventajas incluyen los efectos secundarios como la mucositis, xerostomía, caries postradioterapia, disgeusia, parestesias, trismus y la posibilidad de osteorradionecrosis. La Radioterapia es una excelente opción en tumores laríngeos e hipofaríngeos tempranos, ya que el control es semejante al reportado con cirugía, evitando los riesgos e incomodidades de ésta, como la aspiración y la necesidad de traqueotomía o sondas de alimentación.

La braquiterapia consiste en la administración de isótopos radioactivos a través de catéteres diseñados para viajar de manera intracavitaria, es una buena alternativa en casos seleccionados, ya que permite administrar dosis altas y homogéneas en volúmenes limitados, produciendo excelentes resultados oncológicos, estéticos y funcionales; esto es especialmente cierto en tumores menores de 4 cm.³

La cirugía se considera el tratamiento de primera elección y con mayor índice curativo en los pacientes oncológicos de cabeza y cuello, también es una buena elección si el defecto puede ser reconstruido con mínima morbilidad. Un tumor temprano adecuadamente resecado puede ser tratado sólo con cirugía, mientras que un margen positivo a menudo conduce a radioterapia postoperatoria que agrega morbilidad y reduce el índice de curación.

Enfermedad Avanzada Resecable

En los tumores clínicamente avanzados, pero resecables (etapas III y IVa), deben ser tratados en forma combinada, con resección quirúrgica y tratamiento adyuvante (radioterapia exclusiva o quimiorradioterapia concomitante).

Se practica la escisión de la lesión con márgenes tridimensionales macroscópicos amplios (> 10 mm, para obtener un margen microscópico > 5 mm) y luego se administra el tratamiento adyuvante. Se considera que esta secuencia facilita la resección, disminuye la probabilidad de complicaciones y puede producir un mejor control local.³

Enfermedad Avanzada Irresecable

Son tumores irresecables aquellos que tienen una extensión tal que hace improbable la escisión con márgenes libres o cuando la morbilidad y mortalidad potenciales del tratamiento son inaceptables, en dichos casos las opciones terapéuticas son de paliación, ya sea por medio de Quimioterapia, Radioterapia y manejo del dolor.

Series de casos sugieren que si el paciente carece de enfermedad ganglionar obvia pero existe un riesgo significativo de enfermedad subclínica o patrón histológico poco diferenciado es deseable el manejo electivo del cuello lo que mejoraría el control local, pero no mejora la supervivencia ³ (Tabla 2). ^{FD}

Tabla 2. Etapas y tratamientos oncológicos ^{FD}

Etapas clínicas	Tratamiento
Tumores tempranos (I y II)	Radioterapia o intervención quirúrgica conservadora
Tumores avanzados resecables (III y IVa)	Intervención quirúrgica y tratamiento adyuvante
Tumores avanzados irresecables (IVb)	Quimioterapia y radioterapia concomitante
Tumores metastásicos	Manejo paliativo

INTERVENCIÓN DEL ODONTÓLOGO

Manejo dental previo al tratamiento oncológico

Es importante realizar una valoración adecuada previa al tratamiento oncológico conforme al estado sistémico y bucal del paciente, dicho control debe ser estipulado por un diagnóstico general de la boca con ayuda de Historia clínica y análisis radiográfico, valorando: condiciones dentales, estado periodontal, alteraciones temporomandibulares, lesiones óseas o compromiso de estructuras dentales con el tumor.

Idealmente todo tratamiento odontológico quirúrgico y conservador debe ser realizado un mes antes del inicio de Radioterapia, Quimioterapia o cirugía oncológica. Dentro del tratamiento es importante recalcar que los dientes con movilidad grado III, bolsas periodontales mayores a 7 milímetros en más de dos caras y caries radicular donde la rehabilitación se ve comprometida, deben ser valorados para realizar su extracción dejando un mes antes del tratamiento de radioterapia como tiempo mínimo de cicatrización con el fin reducir el índice de posible osteoradionecrosis.

A la exploración de cavidad oral cuando el paciente presenta restauraciones metálicas o en combinación con metal (prótesis fija, incrustaciones, amalgamas, etc.) se recomienda removerlas antes del tratamiento para evitar el efecto de dispersión de la radiación, también para evitar el efecto dispersor en el tratamiento con radioterapia, evitando que áreas adyacentes al metal se sobre-irradien. Existen aparatos como los homogenizadores o placas de cera elaborados por protesistas maxilofaciales que pueden reducir éste efecto de dispersión a tejidos adyacentes en dado caso que las restauraciones metálicas no se puedan retirar.

Existen artículos que recomiendan realizar aplicaciones tópicas de fluoruro antes y después del tratamiento oncológico, con finalidad de estabilizar la estructura dental ya que por ser una zona con alto índice de radiación, los efectos secundarios de hiposalivación y Xerostomía, reducción de vascularización por fibrosis ósea y obliteración

del paquete neurovascular (pulpa dental) los dientes llegan a tener un grado alto de desmineralización, siendo más propensos a caries dental y por lo tanto a mayor riesgo de fractura durante la masticación.

Existen pastas comerciales con Fluoruro de sodio y caseína concentrada que han demostrado tener efectividad en el control de sensibilidad generalizada y mantener la estructura dental más estable gracias al efecto remineralizador.

Se recomienda el tratamiento con pasta fluorada y concentrado de caseína de manera habitual en consultorio dental con la realización de pulido dental cuidando que la pasta se mantenga en boca durante mínimo 3 minutos. También es posible que el paciente realice el tratamiento con la pasta dental y se use de manera habitual en el cepillado nocturno siguiendo las instrucciones de realizar un cepillado circular sobre los dientes durante 3 minutos con cepillo de cerdas suaves, éstos procedimientos sustituyen la aplicación tópica de fluoruro.

Previo a la irradiación de la cavidad oral los pacientes deben realizar el protocolo de higiene oral con ayuda de cepillo de cerdas suaves y pasta dental con Bencidamina, posterior al cepillado se deben realizar enjuagues orales con colutorio de superoxidación y digluconato de Clorhexidina, éstas instrucciones reducen la cantidad de efectos secundarios durante el tratamiento mejorando la calidad de vida del paciente (Tabla 3).

FD

Tabla 3. Indicaciones de higiene oral ^{FD}

Horario	Indicaciones de higiene
Mañana	Realizar cepillado dental con cepillo de cerdas suaves pasta de Bencidamina, posterior al cepillado realizar enjuague bucal con colutorio de superoxidación.
Tarde	Realizar cepillado dental con cepillo de cerdas suaves pasta de Bencidamina, posterior al cepillado realizar enjuague bucal con colutorio de superoxidación.
Noche	Realizar cepillado dental con cepillo de cerdas suaves y pasta con fluoruro y caseina , posterior al cepillado realizar enjuague bucal con colutorio de digluconato de Clorhexidina.

Manejo dental durante el tratamiento oncológico

La Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia son las modalidades más utilizadas dentro del tratamiento oncológico de cabeza y cuello, sin embargo las últimas dos son las que más efectos secundarios presentan causados por toxicidad y dispersión de la radiación emitida.

La mayor parte de los efectos secundarios por quimioterapia son causados por el 5-Fluorouracilo y Cisplatino que son los más empleados en el tratamiento oncológico de vías aerodigestivas.

Efectos Secundarios Orales Por La Quimioterapia y/o Radioterapia

En ésta etapa de tratamiento se recomienda no realizar tratamientos dentales de ningún tipo, sólo tratamientos paliativos y control de sobreinfección bacteriana o micótica.

Mucositis oral por quimioterapia

La mucositis oral es el efecto secundario provocado por el tratamiento de quimioterapia, ocurre en un 70% aproximadamente de las complicaciones de la terapia; la mucositis se describe como la descamación del epitelio escamoso estratificado que recubre la cavidad oral, sus signos clínicos son: edema, eritema intenso y ulceraciones que pueden desarrollar sobreinfección micótica por *Candida albicans* (Candidiasis) exacerbando los síntomas con ardor, dolor y alteración de las papilas gustativas (Figura 8).³⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece escala en grados de mucositis:

Grado 0 = Ningún síntoma

Grado 1 = Dolor y eritema

Grado 2 = Eritemas, úlceras, capacidad para comer una dieta solida

Grado 3 = Úlceras, eritema extenso, precisa una dieta liquida

Grado 4 = Úlceras, áreas eritematosas, sangrados, dolor severo que imposibilitan la alimentación, precisa alimentación por sonda.³⁴

La mucositis oral por quimioterapia generalmente aparece entre los siete y catorce días de iniciada el tratamiento, este intervalo de tiempo es llamado “nadir”, que se caracteriza por presentar en el paciente valores bajos de plaquetas (trombocitopenia) y células de defensa (leucocitopenia) debido a que la producción de nuevas células está inhibida por los agentes quimioterapéuticos, el paciente puede presentar dolor con aumento de áreas eritematosas en la mucosa oral, este efecto puede desaparecer de 2 a 4 semanas después del cese de la quimioterapia.³⁵



Figura 8. Mucositis por Quimioterapia ³⁴

Mucositis oral por radioterapia

La mucositis por radiación se presenta cuando los campos de irradiación abarcan la cavidad oral y se manifiesta en un 50%, aparece cuando se ha administrado aproximadamente 20 Gys esta inicia con la descamación del epitelio de la mucosa, acompañada de intenso edema y eritema induciendo el desarrollo de ulceraciones, alteración glándulas salivales y depleción papilas gustativas produciendo resequeidad oral y disgeusia.

Es la inflamación de la mucosa oral como consecuencia de la depleción del epitelio basal producida por la radiación, al igual que la mucositis por quimioterapia se puede complicar con sobreinfección de *Candida albicans*. Las zonas habitualmente más comprometidas son el piso de boca, la cara ventral de la lengua, mucosa yugal y el paladar blando. Los síntomas que presentan los pacientes son dolor, ardor, dificultad para deglutir y sequedad oral. Las lesiones van desde el eritema general, reacción pseudomembranosa, confluencia de las membranas, ulceración y posible necrosis en el estadio T4 . El 60-

90% de los pacientes irradiados en cabeza y cuello desarrollan una mucositis grave, que en ocasiones obliga a suspender o discontinuar el tratamiento. ³⁶

El tratamiento adecuado de la mucositis en los estadios 1-3, es realizar una adecuada higiene con los aditamentos de higiene oral ya mencionados y agregar enjuagues de subsalicilato de bismuto o hidróxido de aluminio con hidróxido de magnesio; si existe candidiasis oral, se puede tratar combinando Nistatina en solución y solución bismuto o hidróxido de aluminio con hidróxido de magnesio, pedir al paciente que mezcle las dos soluciones en partes iguales y que realice enjuagues con duración de 3 minutos en boca con una frecuencia de 3 veces al día. Si el paciente no llega a tolerar el tratamiento con Nistatina tópica por el posible ardor que puede ocasionar, se puede indicar el manejo farmacológico con Fluconazol o Ketoconazol por vía oral. ³⁷

Se recomienda que el paciente acuda a una consulta previa con un nutriólogo entrenado en el área oncológica para brindar recomendaciones e instrucciones dietéticas durante el tratamiento y valorar el manejo de complicaciones de alimentación por causa de odinofagia o disfagia que se consideran comunes durante la radioterapia en zona de la laringe y faringe. La nutrición se debe controlar mientras el paciente se encuentra con mucositis, se recomienda establecer una dieta blanda, poco condimentada, evitar alimentos irritantes, grasos y abstenerse del consumo de alcohol y tabaco. ³⁸

La mucositis por radiación suele ceder al terminar el tratamiento de radioterapia.

Xerostomía

La Xerostomía es una de las condiciones más incómodas que puede sufrir el paciente oncológico radiado en vías aerodigestivas, la etiología de éste efecto secundario es la irradiación superior a 15 Gys en las glándulas salivales, siendo el tejido glandular uno de los más sensibles a la radiación, causando reducción y cese de función glandular. La xerostomía quedará como secuela irreversible al tratamiento con radioterapia, si bien transcurrido un año del tratamiento por radioterapia los pacientes pueden experimentar mejoría y aumento de flujo salival, esto se atribuye a la reparación de las glándulas

menos irradiadas, aunque también es posible el efecto de acostumbramiento. La hiposalivación favorece la sobreinfección, sobre todo por *Candida* y el aumento de la frecuencia de caries (Caries post-radioterapia). La alteración de las papilas gustativas por hiposalivación y radioterapia ocasiona cambios en el sentido del gusto.³⁹

Infecciones oportunistas

La sobreinfección es una exacerbación de un proceso infeccioso asintomático, es común encontrar rasgos de sobreinfección en los pacientes en curso de Radioterapia debido a que el tejido óseo y epitelial se encuentra dañado por efecto físico de la radiación, mermando la reorganización y replicación celular, haciendo al tejido oral susceptible a procesos infecciosos oportunistas como la candidiasis oral o la exacerbación de procesos infecciosos crónicos asintomáticos, el tratamiento puede variar según el origen de la infección.

Las infecciones micóticas ocurren hasta en un 40% en neoplasias malignas, la *Candida albicans* es parte de la flora normal de la boca, pero cuando se constituye como candidiasis oral se caracteriza por la formación de colonias densas, blanco cremosas que se adhieren a la mucosa; las colonias tienden a unirse y distribuirse cubriendo gran extensión de la mucosa; al removerse pueden ser dolorosas y dejar úlceras superficiales y áreas eritematosas. Al momento que se manifiestan los signos y síntomas de candidiasis, la infección ya se encuentra diseminada y su erradicación es difícil, especialmente si existe enfermedad periodontal generalizada⁴⁰ (Tabla 4).^{FD}

Tabla 4. Manejo de complicaciones por tratamiento de Radioterapia y Quimioterapia ^{FD}

Complicaciones durante la Radioterapia y Quimioterapia	Manejo dental
Xerostomia	Aumentar la hidratación con agua simple o sustitutos de saliva artificial
Mucositis	Enjuagues con subsalicilato de bismuto o hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio.
Candidiasis oral	Fluconazol de 100 mg por vida oral Enjuagues de hidróxido de aluminio con hidróxido de magnesio combinado con Nistatina en solución.
Abscesos periapicales	Tratamiento con Antibióticos administrados por vía enteral o parenteral según el grado de infección.

Neurotoxicidad

La neurotoxicidad provocada por los agentes quimio-terapéuticos se manifiesta con la afección de los tejidos nerviosos; presentan síntomas como hipersensibilidad dental, neuropatías dentales, mialgias y disfunción en la articulación temporomandibular (ATM) con molestias al abrir la boca o dolor constante provocando el trismus.

La Neurotoxicidad por radioterapia se provoca cuando los campos de irradiación abarcan la ATM presentando cambios en la articulación como fibrosis muscular, contracción de los de los músculos de la masticación, limitación en la apertura de boca, pérdida de la dimensión vertical con presencia de dolor, desarrollando trismus, el cual puede permanecer por semanas o meses posterior a la terapia de irradiación. Deberá descartarse alteraciones patológicas, infecciones dentales y periodontales, por medio de estudios de radiográficos. ^{41,42}

Hemorragias

La inmunosupresión que se presenta por la enfermedad del cáncer unido a la aplicación de quimioterapia favorece a la presencia de trombocitopenia provocando hemorragias espontáneas en las encías. La hemorragia se puede presentar cuando la cuenta de plaquetas es de $50.000/\text{mm}^3$, pero la posibilidad de una hemorragia aumenta al 50%, cuando la cuenta es de $20.000/\text{mm}^3$ o menor. Si el nivel de plaquetas es fluctuante y es necesario efectuar cualquier procedimiento dental, es imperativo el trabajo conjunto con el oncólogo tratante.

En el tratamiento de quimioterapia la cavidad oral es susceptible ha hemorragias espontáneas, presentando retracción de las encías y exposición de las raíces de los dientes, provocando hipersensibilidad dental severa e infecciones agregadas.

Manejo dental posterior al tratamiento oncológico

El manejo de posterior a la radioterapia va a depender de la cantidad de Grays administrados en cavidad oral, es importante recalcar que existen efectos secundarios posteriores a la radioterapia, como la disgeusia, parestesia, susceptibilidad a infecciones periodontales, caries radicular y obliteración de espacio endodóntico cameral y radicular es importante mantener los hábitos de higiene oral, en ésta etapa es posible utilizar presentación de geles tópicos de superoxidación y digluconato de clorhexidina al 0.2%, los cuales mejoran considerablemente las mucosas irradiadas (Tabla 5).^{FD}

Tabla 5. Higiene oral posterior al tratamiento oncológico.^{FD}

Horario	Indicaciones de higiene
Mañana	Realizar cepillado dental con cepillo de cerdas suaves pasta de Bencidamina, posterior al cepillado realizar aplicación tópica con gel de superoxidación.
Tarde	Realizar cepillado dental con cepillo de cerdas suaves pasta de Bencidamina, posterior al cepillado realizar aplicación tópica con gel superoxidación.
Noche	Realizar cepillado dental con cepillo de cerdas suaves y pasta con fluoruro y caseina , posterior al cepillado realizar aplicación tópica con gel de digluconato de Clorhexidina al 0.2%.

Disgeusia

Se define como: pérdida de sensación de los sabores; es originado por el daño acumulativo de la radioterapia en las papilas gustativas y los nervios aledaños, no existe tratamiento para esta afección, sin embargo los pacientes refieren mejoría parcial seis meses posterior a la radioterapia

Xerostomía

La xerostomía se describe como la resequeidad oral que puede ser provocada por el tratamiento de radioterapia donde los campos de irradiación abarcan la cavidad oral, este efecto secundario se presenta hasta en un 80%, donde las glándulas salivales pierden su función por daño de la radioterapia, produciendo resequeidad en la boca; esta condición favorece el desequilibrio en el balance de la microbiota oral, se reduce el flujo

salival en cantidad y calidad, el pH de la saliva se vuelve ácido alcanzando una cifra menor de 3.5, por lo que efecto secundario puede llegar a convertirse en una complicación irreversible existiendo de forma permanente, provocando alteraciones en la deglución, masticación, así como también la presencia de otros efectos secundarios como la caries postradiación, labios partidos, queilitis angular, entre otros.

No existe tratamiento efectivo para la Xerostomía, se ha intentado utilizar medicamentos sialogogos como la Pilocarpina de 5 mg, se prefiere evitar su uso debido a los efectos secundarios en pacientes cardiopatas, asmáticos y con problemas renales. La literatura ha reportado mejoría con el tratamiento de oxígeno hiperbárico cuando existe la presencia de osteoradionecrosis y xerostomía por radioterapia, sin embargo esta terapia no se encuentra a disposición de toda la población. ⁴⁴

Calcificación pulpar

Cuando la cavidad oral ha sido irradiada los dientes sufren varios cambios como la desmineralización del esmalte, los conductos pulpares se alteran y se producen cambios como la vacuolización, fibrosis pulpar, estenosis de los vasos sanguíneos entre otras, con todos estos cambios los conductos dentales se obliteran, convirtiendo a los dientes frágiles y quebradizos y propiciando el desarrollo de la caries postradiación. ⁴⁵

Osteoradionecrosis

La teoría de la fisiopatología de la necrosis ósea provocada por tratamiento de irradiación en pacientes con cáncer en la cavidad oral fue descrita por Marx ⁴⁶, refiriendo que cuando los campos de la radiación abarcan la boca puede provocar en los tejidos, hipoxia, hipocelularidad, hipovascularidad, tejidos colapsados y heridas crónicas sin sanar, esto lo define como la patogénesis de la necrosis ósea. ⁴⁷

Algunos autores consideran el efecto de la necrosis ósea por bisfosfonatos similar a la necrosis ósea por radioterapia, presentando alteración de la homeostasis del metabolismo óseo, función de osteoclastos y aumento de fibrosis. ⁴⁸

Cuando existe exposición ósea se recomienda realizar higiene oral constante con cepillo de cerdas suaves y pasta con Bencidamina, limpieza a presión de la zona afectada con enjuague de digluconato de Colhexidina al 0.2% y realizar controles periódicos cada mes con el odontólogo (Tabla 6). ^{FD}

Tabla 6. Manejo dental de exposición ósea ^{FD}

Cuidados del área con exposición ósea
Brindar información sobre higiene oral y limpieza de la lesión ósea
Realizar manejo y mantenimiento de la lesión por el odontólogo cada mes
Evitar tratamientos quirúrgicos en tejidos circundantes (cirugía mucogingival, regenerativa, extracciones dentales e implantes)

Osteonecrosis asociada a Bisfosfonatos

Este efecto secundario que se presenta en la cavidad oral, recientemente se han reportado casos de osteonecrosis en mandíbula y maxilar asociada al uso de bisfosfonatos (ácidos pamidróico y zoledróico) los cuales son administrados en combinación con la quimioterapia a pacientes en estadios avanzados con enfermedad metastásica ósea.^{48,49}

Los bisfosfonatos funcionan inhibiendo la producción y desarrollo de los osteoclastos, incrementan la apoptosis e inhiben la angiogenesis y son administrados para el tratamiento de la hipercalcemia y osteólisis propios de la enfermedad metastásica ósea y en casos de la enfermedad de Paget's.⁵⁰⁻⁵³ La necrosis y exposición ósea puede ocurrir en forma espontánea o posterior a procedimientos quirúrgicos y extracciones dentales. El sitio más afectado es la mandíbula a nivel de la línea milohiodea y la cara lingual posterior.

Es importante señalar que la etiología y fisiopatología de la osteoradionecrosis y la osteoquimionecrosis es distinta, sin embargo el manejo y los cuidados orales son iguales. Hasta el momento el mecanismo por el que los bisfosfonatos inducen la necrosis ósea es desconocido, es un efecto secundario irreversible, no hay tratamiento establecido pero algunos informes sugieren que los cuidados dentales y la profilaxis antes de iniciar la terapia pueden prevenir nuevos casos (Tabla 7).^{FD}

Tabla 7. ^{FD}

Protocolo dental previo a la administración de Bisfosfonatos
Realizar Historia clínica con periodontograma y estudios de imagenología (Radiografías dentoalveolares o Panorámica)
Informar la importancia de la higiene oral dentro del tratamiento de bisfosfonatos
Realizar tratamientos quirúrgicos, Fase I y II periodontal con un tiempo mínimo de 20 días antes de la primer aplicación del bisfosfonato
Tratamientos de conductos y rehabilitación dental integral

Estudios recientes han intentado un tratamiento farmacológico para las osteronecrosis asociada a bisfosfonatos e irradiación, se ha intentado utilizar una terapia farmacológica a base de Pentoxifilina combinada con Tocoferol que busca devolver parcialmente la vascularización y favorecer a la regeneración tisular del tejido óseo y blando. Sin embargo, éste tratamiento aún se encuentra en ensayos clínicos. ⁴⁹

Los pacientes oncológicos de vías aerodigestivas superiores regularmente no son tratados con Bisfosfonatos, ya que estos tumores no dan metástasis a hueso, por lo que no es considerado aplicar estas terapias; existiendo dentro de los tratamientos oncológicos de quimioterapia los llamados anticuerpos monoclonales como el Denusumab que posee características antiresortivas (actúa uniéndose a un ligando llamado RANKL e impidiendo su unión al RANK [receptor], lo que ocasiona una inhibición en la formación y función de osteoclastos) y que de igual manera pueden llegar a ocasionar necrosis ósea mandibular y maxilar, por lo que es importante conocer el mecanismo de acción de los medicamentos antiresortivos para brindar un mejor manejo dental y de salud integral del paciente. Se recomienda que el odontólogo se mantenga en contacto con el oncólogo tratante para conocer

los tratamientos y medicamentos que son administrados al paciente y así saber que tratamientos dentales están indicados y contraindicados(Tabla 8). ^{FD}

Tabla 8. ^{FD}

Protocolo dental durante y después de la aplicación de Bisfosfonatos
Informar y concientizar al paciente sobre los riesgos y complicaciones al recibir tratamiento con Bisfosfonatos
Evitar realizar procedimientos quirúrgicos
Realizar control de sobreinfección local con antibióticos tópicos, enterarles y/o parenterales (Interconsultar a su médico tratante)
Realizar tratamiento de conductos reduciendo el nivel de trauma periapical y periodontal
Control periódico de salud oral cada 6 meses como tiempo mínimo donde se evaluará el estado de los dientes y mucosa oral, se puede complementar con estudios de imagenología
En caso que el paciente solicite realizar alguna cirugía o extracción dental, se le deberá notificar sobre los riesgos y complicaciones, deberá firmar un consentimiento informado

La exposición ósea es el efecto secundario con peor pronóstico del tratamiento de Bisfosfonatos, cuando llega a presentarse en la cavidad oral, el paciente debe ser informado sobre las complicaciones y secuelas de la condición patológica, puede ser sometido a tratamiento paliativo en caso de dolor, reforzar los hábitos de higiene oral, y en caso de ser necesario realizar tratamiento de sobreinfecciones orales. No existen contraindicaciones para realizar tratamientos dentales conservadores, excepto los tratamientos quirúrgicos (Tabla 9). ^{FD}

Tabla 9. ^{FD}

Protocolo dental cuando existe exposición ósea
Valoración clínica e radiográfica del tamaño y condición de la lesión
Realizar control de sobreinfección local con antibióticos tópicos, enterales y/o parenterales (Interconsultar a su médico tratante)
Elaboración de guardas oclusales para proteger el área expuesta
Reforzar y motivar la adecuada higiene oral
Evitar procedimientos quirúrgicos
Continuar con citas de valoración cada mes para tratar la sintomatología e infección ósea

Se considera que el odontólogo se mantenga actualizado y posea información sobre los tratamientos con Bisfosfonatos, sea o no el paciente oncológico, debido a las secuelas irreversibles que conllevan el uso de éstas terapias.

Conclusiones

El odontólogo de practica general debe tener el adecuado entrenamiento y conocimiento para enfrentar las complicaciones orales de los tratamientos oncológicos, comprender la etiología e historia natural del cáncer de vías aerodigestivas superiores con el fin de realizar un adecuado tratamiento previo, durante y después del tratamiento oncológico.

El odontólogo deberá estar en contacto con el medico oncólogo para prevenir, disminuir y evitar estas manifestaciones y efectos orales secundarios.

El paciente con cáncer de vías aerodigestivas sometido a tratamientos oncológicos, deberá integrarse a un programa periódico de educación buco-dental, utilizando medidas rigurosas de higiene oral, para mantener un control y así reducir la frecuencia de las manifestaciones y efectos orales secundarios, evitando se conviertan éstos en complicaciones orales irreversibles.

La conservación de un buen estado de salud de la cavidad oral, mejora la masticación, fonación y facilita el apoyo nutricional. La atención odontológica oportuna evitará interrumpir los tratamientos oncológicos, dando al paciente una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

- 1.- Bray, F. , Ferlay, J. , Soerjomataram, I. , Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians (2018)
- 2.- Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. Compendio del Registro Histopatológico de las Neoplasias en México. Mortalidad y Morbilidad 2002
3. Granados et al, El tratamiento multidisciplinario del cancer de las vias aerodigestivas superiores Cancerología 2, 2007; 27-38
- 4.- Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. Oral Oncol 2009; 45: 340-350.
- 5.- Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol 2009; 10: 1033-4.
- 6.- Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. J Clin Virol 2005; 32: 59-66.
- 7.- Bandeira, C.M., de Almeida, A.Á., Tobacco influence in heavy metals levels in head and neck cancer cases, Environ Sci Pollut Res, 2018; 25: 27650. (metales)
- 8.-Gaonkar, P. P., Patankar, S. R., Tripathi, N., & Sridharan, G.. Oral bacterial flora and oral cancer: The possible link? Journal of Oral and Maxillofacial Pathology 2018 : , 22(2), 234–238.
- 9.- Sabine Groeger, Fabian Jarzina, Eugen Domann and Joerg Meyle Porphyromonas gingivalis activates NFκB and MAPK pathways in human oral epithelial cells, BMC Immunology, 2017; 18:1

- 10.-Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. Presence of Porphyromonas gingivalis in gingival squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci* 2011; 3: 20915
- 11.- Tezal, M., Sullivan, M. A., Hyland, A., Marshall, J. R., Stoler, D., Reid, M. E., et al.. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18, 2406–2412.
12. Petersen PE. Oral cancer prevention and control the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* 2009; 45: 454-460.
13. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral oncol* 2004; 40: 304_13.
14. Tanti P, Zapparore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 475-479
15. Scully C. Oral squamous cell carcinoma; from a hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncology.* 2002, 38: 227-234 12.
16. Gutman LT, Herman ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 199, 91:31-38
17. Hazard K, Andersson K, Dillner J, Forslund O. Human papillomavirus subtypes are not uncommon. *Virology.* 2007, 362: 6-9
18. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003, 348: 518-527

- 19 Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador V, Irigoyen- Camacho ME, Garcia-Cuellar CM, Guido-Jimenez M, Mendez-Martinez R, Garcia-Carranca A. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. Arch Med Res. 2008, 39: 189-19
- 20.- Chocolatewala N, Chaturvedi P, Desale R. The role of bacteria in oral cancer. Indian J Med Paediatr Oncol 2010; 31: 126.
- 21.- Mager D. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. J Transl Med 2006; 4: 14.
22. Markowska J, Fischer N, Markowski M, Nalewaj J. The role of Chlamydia trachomatis infection in the development of cervical neoplasia and carcinoma. Med Wieku Rozwoj 2005; 9: 83_6.
23. Nagaraja V, Eslick G. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 745_50.
- 24.- Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. Genome Res 2012; 22: 292_8.
25. Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, et al. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 782_6.
- 26.- José Liébana Ureña, Microbiología Oral , 2a ed,ed, Madrid España, Editorial McGRAW HILL, 2002, pp. 356, 385, 533, 574

- 27.-Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. Presence of Porphyromonas gingivalis in gingival squamous cell carcinoma. Int J Oral Sci 2011; 3: 20915
- 28.-Pushalkar S, Mane SP, Ji X, Li Y, Evans C, Crasta OR, et al. Microbial diversity in saliva of oral squamous cell carcinoma. FEMS Immunol Med Microbiol 2011; 61: 26977
- 29.- Nakhjiri SF, Park Y, Yilmaz O, Chung WO, Watanabe K, El-Sabaeny A, et al. Inhibition of epithelial cell apoptosis by Porphyromonas gingivalis. FEMS Microbiol Lett 2001; 200: 1459.
- 30.-Parlatescu, Gheorghe, Coculescu, Tovar, Oral Luekoplakia -An update, Maedica a Journal Clinical Medicine 2014; 9(1) 88-93
- 31.- Yardimci et al, Premalignant oral lesions, World J Clinic Cases 2014; 2(12): 866-872
- 32.- Shirani et al. Epithelial Dysplasia in Oral Cavity, IJMS 2014, Vol 39, No 5
33. Sonis S, Kunz A, "Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies". Oral Surg Oral Med Oral Pathol. V.65,1988,p.19-22.
34. Carl W, "Oral manifestations of systemic chemotherapy and their management". Seminars in Surgical Oncology. V.2,1986,p.187-99.
35. Dreizen S, Bodey GP, Rodriguez V, "Oral complications of cancer chemotherapy". Postgraduate Medicine. V.58 t.2,1975,p.75-82.
36. Scully C, Epstein J, Sonis S, "Oral mucositis: a challenging complication or

radiotherapy, chemotherapy, and radio chemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis". *Head and Neck*;2003, V.25,t.12,,p.1057-70.

37. C Peña Sanchez, "Tipos de toxicidad y escalas de valoración". *Oncología*. V.28,t.2,2005,p.60-65.

38. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA, "The role of salivary functions in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. V.94,t.1,2002,p.39-44.

39. Sutherland S, Browman G. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001; 49: 917-30.

40. Tejada Domínguez, F.J, & Ruiz Domínguez, M.R.. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enfermería Global*; 2010. (18)

41. Scully C, Epstein J, Sonis S, "Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radio chemotherapy: Part 2, diagnosis and management of mucositis". *Head and Neck*. V.26,t.1,2004,p.77-84.

42. Silverman S Jr, "Oral cancer: complications of therapy". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod*. V.88,t.2,1999,p.122-6.

43. Marlow C, Johnson J, "A guide to managing the pain of treatment-related oral mucositis". *Int J Palliat Nurs*. V.11,t.7,2005,p.340-5.

44.- Sherlock, S. , Way, M. and Tabah, A., Hyperbaric oxygen treatment for the management of radiation- induced xerostomia. *J Med Imaging Radiat Oncol*;2018.

45. Dreizen S, Daly THE, Drane JB, "Oral complications or cancer radiotherapy". *Postgraduate Medicine*.V.61,t.2,1997,p.85-92.

46. Marx RE, "Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic". J Oral Maxillofac Surg. V.61,2003,p.1115-7.

47.- Kanatas, A.Doumas, S. et al. Classification of craniofacial osteoradionecrosis: the addition of "end stage disease" British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2018, Volume 0 , Issue 0

48. Melo MD, Obid G, "Osteonecrosis of the maxilla in patient with a history of bisphosphonate therapy". J Can Dent Assoc. V.71,t.2,2005,p.111-3.

49. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB,"Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper". J Am Assoc. V.136,t.12,2005,p.1658-68.

50. Ruggiero SL, Mebrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL, "Osteonecrosis of the jaws associated with use of bisphosphonates: A review of 63 cases". J Oral Maxillofac Surg. V.62,2004,p.527-34.

51. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G, "Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment". J Clin Periodontol. V.32,2005,p.1123-8.

52. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA, "Osteonecrosis of the Jaws associated with cancer chemotherapy". J oral Maxillofac Surg.V.61,2003,p.1104-7.

53.- Kolokythas, A. et al. , Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery , 2018, Volume 1 , Issue 4 ,

FD: Fuente directa