



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

TESIS

Uso de *Calendula officinalis* como tratamiento complementario de
Mucositis orofaríngea, derivada de tratamientos antineoplásicos

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA

MICHELLE AXEL FERNÁNDEZ REAL

DIR. QBP. MARÍA VIRGINIA GONZÁLEZ DE LA FUENTE

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Ahora que termine, solo recuerdo que fue difícil, pero emocionante el camino que recorrí para llegar a esta meta y sueño que al fin se cumplió.

Dios guió mis pasos con el amor y apoyo de cada persona que contribuyó a mi formación profesional.

Dedico este logro y agradezco a mi familia, mi madre María del Carmen Real González por darme la vida, a mis hermanas Karina, Nataly y Montserrat, las amo chicas.

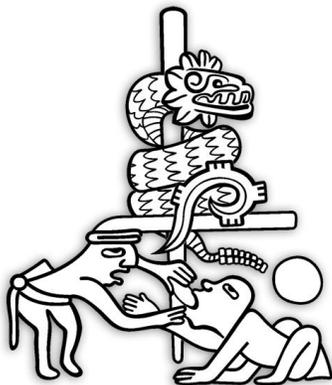
A Pavel Emigdio Cortes por acompañarme y compartir desde su instrumental hasta su corazón, gracias.

Al Sr. José Emigdio Berrocal, la Sra. Enriqueta Cortes Molina y al Sr. Armando Pérez por sus sabios consejos y su apoyo.

A mis pacientes, por su constancia y confianza.

A mis profesores, en especial a mi titular de servicio social y directora de tesis la QBP. María Virginia González de la Fuente, que siempre me enseñó a través de su ejemplo.

Jamás dejaré de aprender, por ustedes y por mí.



Atte.: Michelle Axel Fernández Real.

ÍNDICE

•	INTRODUCCIÓN	1
•	JUSTIFICACIÓN	4
•	DISEÑO METODOLÓGICO	6
Capítulo 1: <i>Calendula officinalis</i>		
1.1	Antecedentes de las plantas medicinales.....	7
1.2	Historia de <i>Calendula officinalis</i>	13
1.3	Generalidades de <i>Calendula officinalis</i>	15
1.4	Componentes químicos de <i>Calendula officinalis</i>	18
1.5	Métodos de extracción y preparación de <i>Calendula officinalis</i>	23
1.6	Usos de <i>Calendula officinalis</i>	28
Capítulo 2: Mucositis orofaríngea		
2.1	Generalidades del cáncer.....	29
2.2	Mucositis orofaríngea definición, etiología y antecedentes.....	36
2.3	Tipos y Características de Mucositis orofaríngea.....	41
2.4	Clasificación de Mucositis orofaríngea.....	43
2.5	Tratamiento de Mucositis orofaríngea.....	47
•	CONCLUSIÓN	56
•	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
•	ANEXOS	68

INTRODUCCIÓN

Un paciente con cáncer sufre un gran número de complicaciones y secuelas, sistémicas y locales, directas e indirectas de su tratamiento. Entre las complicaciones con mayor relevancia en cavidad oral se encuentran la Mucositis orofaríngea (Mo), dolor, xerostomía, sialoadenitis, mayor predisposición a infecciones bacterianas, víricas, micóticas, disgeusía y necrosis ósea.

La Mo es una alteración común en los pacientes bajo tratamiento oncológico. En donde los índices de células epiteliales y microorganismos que colonizan la cavidad oral, son drásticamente disminuidos, debido al tratamiento contra el cáncer, principalmente por agentes quimioterapéuticos y la radioterapia, que producen toxicidad en las células tanto sanas como enfermas.

Los esquemas antineoplásicos funcionan alterando su ciclo celular en etapas de crecimiento, mitosis o síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), también alteran el líquido intracelular, reproduciendo radicales libres que con llevan a la oxidación celular y posteriormente a su muerte.

Debido a la cercanía con tejido y células sanas, estos tratamientos pueden impedir la renovación de la barrera química y mecánica que constituye y protege la mucosa, fomentando la aparición de lesiones edemáticas, eritematosas, ulceraciones dolorosas, además de exacerbarse debido a mala higiene, hábitos y situación sistémica previa al tratamiento oncológico. El tratamiento odontológico debe hacerse presente antes, durante y después del tratamiento oncológico, de lo contrario el paciente es más susceptible a la prolongación del tratamiento, lo que

aumenta su costo económico. Además de aumentar las probabilidades de desarrollar infecciones o septicemia, comprometiendo la vida del paciente.

Los tratamientos odontológicos se deben terminar en promedio 21 días antes de comenzar el tratamiento oncológico, dependiendo de las necesidades de cada paciente.

En el tratamiento odontológico según sea el caso primero se realizan cirugías urgentes, operatoria, profilaxis, adaptación de prótesis, educación con consejos nutricionales, técnica de cepillado y uso de colutorios.

Durante el tratamiento oncológico se revisan y refuerzan los controles de higiene y tratamientos por medio de la exploración clínica y radiológica.

Terminado el tratamiento oncológico que generalmente incluye esquemas antineoplásicos como quimioterapia, radioterapia y cirugía. Se realizan los tratamientos odontológicos rehabilitadores como prótesis, implantes e injertos.

Calendula officinalis (Co) es una planta de origen mediterráneo con numerosos efectos y componentes químicos, que ha demostrado en diversos estudios su eficacia como cicatrizante, antioxidante, antiséptico, analgésico y reepitelizante, comparando sus efectos incluso con la clorhexidina. Esta investigación es una revisión bibliográfica y documental de Co, con el propósito de reducir la incidencia y sintomatología de Mo derivada del tratamiento antineoplásico. Algunos estudios han reportado el uso de tratamientos complementarios como miel, aloe vera y manzanilla en Mo. Logrando disminuir la incidencia y dosificación de medicamentos excesiva.

Co es expuesta en esta investigación como un tratamiento complementario e integral para prevenir y tratar Mo secundaria al tratamiento con terapias antineoplásicas que al tratar cáncer oral, afectan a las mucosas del paciente enfermo.

JUSTIFICACIÓN

La siguiente investigación apoya el uso de terapias complementarias, como lo es la administración preventiva de Co, para disminuir la cantidad de fármacos dosificados en los pacientes antes, durante y después de los tratamientos oncológicos, reduciendo la aparición de Mo.

En ocasiones el tratamiento oncológico disminuye tanto la respuesta inmunológica que pese a los esfuerzos, no se incluyen todos los aspectos que pueden ser explotados y no se previene la aparición de sus posibles consecuencias como lo es Mo. La conducta a seguir en pacientes con cáncer motiva a los profesionistas a realizar acciones de forma integral, mecánica, química, dietética y un monitoreo de su desarrollo constantes. El realizarlo de forma adecuada deriva a una reducción de la frecuencia y signo sintomatología que provoca Mo y sus consecuencias las cuales impiden al paciente hablar, comer y elevan sus niveles de estrés a causa del dolor.

Esta investigación tiene el propósito de dar nueva información sobre la terapia complementaria con Co en el tratamiento odontológico en pacientes bajo esquema y terapia antineoplásica.

Existen antecedentes previos de las terapias complementarias como tratamiento de MO como el uso de miel de abeja, aloe vera y manzanilla. En el caso de Co según estudios:

Sus componentes químicos le proveen de efectos deseables en mucosa y dermis. Los componentes químicos más importantes son los carotenoides y flavonoides, estos estimulan la cicatrización y reepitelialización.

Es considerada como antioxidante, porque inhibe la producción de radicales libres.

Además su fácil y sencilla aplicación en forma de colutorio como antiséptico, antifúngico y sus casi nulas contraindicaciones hace de Co candidata a mayor investigación en el tratamiento de Mo.

Los tratamientos para disminuir a Mo, se realizan con una mayor prescripción o se restringen a colutorios y soluciones magistrales, pero las propiedades de Co demuestran que se pueden utilizar sus múltiples características como tratamiento complementario de Mo para prevenir su aparición siendo importante la preparación anticipada del paciente.

Co puede ser utilizada para disminuir la dosificación de corticoides, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, nistatina, clorhexidina bencidamina, alopurinol, sucralfato entre otros.

Es necesario reconocer en odontología la existencia de tratamientos y conocimientos empíricos, que deben ser estudiados y analizados por medio del método científico para lograr aceptarlos o rechazarlos justificadamente.

Dando como resultado un mejor tratamiento basado en evidencia, integral, confiable, accesible, así como asegurar beneficios para el paciente.

DISEÑO METODOLÓGICO

Esta es una investigación documental.

Capítulo 1: *Calendula officinalis*

1.1 Antecedentes de las plantas medicinales

Para reconocer las acciones farmacológicas de *Co* es necesario conocer datos importantes sobre las plantas. Las cuales se han utilizado en medicina desde tiempos muy antiguos y son conocidas por su capacidad para prevenir, promover y tratar numerosas afecciones, considerándose un tratamiento viable y complementario en diversas enfermedades.

Algunos documentos que datan del año 3700 ANE, exponen diversas afecciones y el uso de plantas como remedios naturales, por lo que se puede afirmar que, desde siempre, han sido la principal fuente terapéutica de pueblos y civilizaciones¹.

Actualmente se combina el antiguo conocimiento de plantas como el expuesto en el código De la Cruz - Badiano y la experimentación moderna, usando el método científico, enfocándose en la comprensión de los mecanismos de acción y garantizando su uso eficaz y seguro^{2, 3}.

Se estima que en el mundo existen aproximadamente de 250,000 a 350,000 plantas, de las cuales para uso medicinal se utilizan entre 50,000 a 70,000 especies diferentes^{2, 4}, aunque el interés, investigación y experimentación desde los años 70s, aumentaron esta cifra. La Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta la fecha ha catalogado 20,000 plantas de uso medicinal^{5, 6, 7}.

En 1976 la OMS reconoció los beneficios aportados a la salud derivados de las plantas medicinales y promovió su uso como parte de la Atención Primaria de la Salud (APS), así como del sistema de medicina tradicional, con el objetivo de fundamentar lo científicamente⁷.

El uso correcto de las plantas medicinales es considerado un elemento de éxito en la APS⁷.

En el 2002 la OMS publicó la primer Estrategia sobre Medicina Tradicional (MT). Y por medio de sesiones farmacéuticas del 2004 al 2013 planificaron y evaluaron los problemas y beneficios de la MT. Publicando sus resultados en febrero del 2013 durante la Conferencia Internacional sobre MT para los países de Asia Sudoriental, que engloba los esfuerzos desde el 2014 hasta el 2023 para examinar la contribución, promover, investigar y demostrar los beneficios de la MT agregando el termino complementaria, dando lugar a la Medicina Tradicional Complementaria (MTC)⁸.

Esta estrategia surge como respuesta a la Asamblea Mundial de la Salud sobre MT motivando a los Estados Miembros a considerar a la MTC como una parte importante del sistema de salud y se basa en la labor iniciada con la Declaración de Beijing, adoptada por la OMS en 2008.

En la estrategia se definen los conceptos de MT como la suma total de los conocimientos, capacidades y prácticas basados en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, bien sean explicables o no, utilizadas para mantener la salud, prevenir, diagnosticar, mejorar o tratar enfermedades

físicas y mentales. Y acuñan el concepto de medicina complementaria (MC) o alternativa, que a pesar de su significado son considerados como homólogos, definiendo lo como el amplio conjunto de prácticas de atención a la salud que no forman parte de la tradición, ni de la medicina convencional de un país, dado que no están totalmente integradas en el sistema de salud predominante.

La estrategia de la OMS consiste en fusionar los términos de MT y MC abarcando sus aspectos económicos, legales, su posible impacto, fomentando la investigación e intercambio de conocimientos para realizar una base de información al servicio del sistema de salud y de su incorporación en los planes de estudio en las universidades.

En universidades de países como África Occidental, La República Democrática del Congo, Sudáfrica y Tanzania han incluido a la MT en los planes de estudio de las carreras de medicina. Fortaleciendo sus programas de capacitación a estudiantes, en pro de desarrollar sus conocimientos y práctica.

Cada región del mundo goza de diversos recursos naturales, lo que hace que la prestación de servicios de salud local con MTC sea un fenómeno global, motivando un nuevo grado de cooperación entre los Estados Miembros y sus respectivos representantes en cada país, para determinar y facilitar el acceso de investigación, prácticas y productos.

Las propuestas y revisiones también han contemplado las principales ventajas y desventajas de la incorporación de MTC en el sistema de salud, reconociendo

además los progresos en el establecimiento de institutos nacionales de investigación sobre MTC en el mundo⁸.

Hasta la fecha la investigación de diversas plantas medicinales ha reportado una importante fuente de productos biológicamente activos, los cuales han servido como modelo para la síntesis de distintos grupos de fármacos. Se estima que cerca del 25% de todos los medicamentos modernos son derivados de plantas medicinales. Por ejemplo: la aspirina cuyo componente activo procede de la corteza del sauce blanco o *Salix alba*, la morfina derivada del opio obtenido del fruto inmaduro de la planta adormidera o *Papaver somniferum* y el taxol un quimioterapéutico de acción antitumoral, su principio activo es el paclitaxel, derivado del árbol *Taxus brevifolia*^{9, 10, 11}.

Razón por la cual la investigación de plantas medicinales ha propiciado importantes avances en la terapéutica. Los países como México, Colombia, Cuba, Chile, Brasil, Perú y Estados Unidos, gracias a su diversidad y abundancia en cuanto a plantas, contribuye a realizar estrategias y programas como el de la OMS en APS, que logren aprovechar sus propiedades, encausando sus usos tanto en la medicina como en odontología para prevención, manutención y control de enfermedades².

Es decir que existe una facilidad en cuanto al alcance de la materia prima para lograr tratar y complementar diversos tratamientos¹².

El emplear plantas medicinales, siempre y cuando que se realice con seriedad y reconocimiento científico comprobable, es una buena opción. En odontología su

aplicación terapéutica es poco sugerida en consulta, pero la población sigue utilizando remedios caseros que incluyen plantas medicinales para tratar enfermedades orales, lo que indica que debemos fomentar su empleo, de manera prudente y sustentada¹.

En México existen tanto organismos, documentos y políticas que hablan sobre los medicamentos herbolarios.

Fue a partir de 1977 que los extractos de plantas medicinales en diversas presentaciones y productos como crema, emulsión, champú, pasta dental, aceite, ungüento, entre otros, aumento. Principalmente 29 plantas utilizadas para tratamientos farmacológicos como lo es manzanilla, sábila, tomillo, romero, caléndula y más. Sin embargo, para ese momento su información etnobotánica era escasa y difícil de encontrar².

En cuanto a documentos existe un compendio de información llamada Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos expedida por la Secretaria de Salud la cual, se encuentra en edición continúa y rige la preparación de los extractos, aunque incluye un número relativamente bajo de plantas a nivel internacional¹³.

Mientras que el apoyo de instituciones dedicadas a la investigación, desarrollo de información y regulación, son cada vez más evidentes; como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y la Federación Nacional de la industria Herbolaria, Medicina Alternativa, Tradicional y Naturista AC. (FNIHMATN), que han colaborado desde el 2014, para generar una

regulación sanitaria que tome en cuenta los productos utilizados y elaborados por el sector herbolario y de MT en el país, legalizando así el uso de 18 plantas medicinales herbolarias para su utilización en té, infusión o suplementos alimenticios, para cumplir con el etiquetado adecuado, normas oficiales de producción, calidad y eficacia en beneficio de la salud en la población. Mencionando que se realizaran la investigación de otras 14 plantas y regulaciones en la Ley General de Salud (LGS) ¹⁴.

Por último la política farmacéutica en México si ha realizado cambios en cuanto a sus estatutos, ejemplo de ello es la Ley General de Salud en la cual el artículo 224 describe a los medicamentos herbolarios como productos elaborados con materia vegetal o algún derivado de este, cuya seguridad y eficacia terapéutica ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional. Y fue hasta el 2004 que en el artículo 174 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) al solicitar los requisitos para obtener el registro sanitario de un medicamento herbolario no establecía la necesidad de anexar información científica que comprobará su eficacia y seguridad, por lo que anteriormente se creaban registros sanitarios con información sin fundamento científico avalado y comprobable¹⁵.

1.2 Historia de *Calendula officinalis*

Co es una planta mediterránea, originaria de Egipto. Su primer registro de uso medicinal se realizó en la edad media, en el siglo XII, era cultivada por monjes al sur y sureste de Europa, para limpiar heridas infectadas, úlceras, problemas digestivos, lesiones en la piel y aliviar el dolor^{2, 16, 17, 18, 19, 20, 21}. También se documentó en el norte de América, Europa y Asia¹⁸, por las civilizaciones romanas, griegas, hindúes y árabes³.

Posteriormente Co fue inducida en Inglaterra en el Siglo XIII, para después ser extendida por todo el mundo.

En la primer Guerra Mundial (1914-1918), se utilizó como antiséptico, bálsamo y crema con acción antiinflamatoria².

En México, su primer referencia data a finales del siglo XVIII, en la obra de Vicente Cervantes, se mencionan sus usos contra la oftalmía, vértigos, temperatura, además de ser efectos emenagogos y sudoríficos.

Después en el siglo XIX por Eleuterio González usándola como emenagoga es decir estimulante de la circulación y controlando reacciones exantemáticas.

En el siglo XX fue Maximino Martínez quien la denominó como anticancerígena, analgésica y antiséptica. Después Luis Cabrera determinó su utilización en estomatitis, dispepsias y amigdalitis²⁰.

Es importante recalcar el respeto mutuo entre la medicina científica y MT, para poder entablar un diálogo intercultural, fomentando los puntos de encuentro o de

articulación que puedan conducirnos a mejorar los niveles de salud de la población⁸.

La MT en México, representa una conexión culturalmente aceptada. Fue en la época prehispánica cuando se desarrolló extensamente en conjunto a la cosmología de las civilizaciones, pero en la actualidad es utilizada en forma de remedios, en donde sus propiedades y conocimientos son transmitidos de generación en generación. Aprovechados por la fitoterapia y la homeopatía, las principales representantes de la MT en herbolaria²².

Debido a intereses comerciales la MT, fue limitada en su práctica, existiendo una tendencia política por dar prioridad a la medicina científica moderna, debido a motivos políticos, económicos y la falta de información.

Sin embargo, a pesar de esas medidas, la MT sigue utilizándose y causa controversia por el desconocimiento. Siendo hasta el momento excluida del sistema de salud.

1.3 Generalidades de *Calendula officinalis*

Co taxonómicamente pertenece al reino plantae, división magnoliophyta, clase magnoliopsida, orden asterales, familia asteráceae, subfamilia asteroideae, tribu calenduleae, género *Calendula*, especie *officinalis*.

Científicamente es reconocida como Co^{12, 21, 23}, su nombre deriva del latín *calendulae* que significa a lo largo de los meses o calendas primer día del mes, debido a su periodo de floración, mientras que *officinalis*, expresa su carácter medicinal¹.

Tiene un origen mediterráneo y facilidad para crecer en casi cualquier parte, lo que hace posible su reconocimiento alrededor de todo el mundo, razón por la que acuña diversos nombres como: caléndula, maravilla, mercadela, flemenquilla, copetuda, reinita, alta reyna, marigold, maravilha, le souci des jardins, illen y boixac^{4, 6, 10, 16, 17, 24}.

En cuanto a su descripción es una planta de tipo herbácea solo leñosa en la parte de la base, mide de 30 a 70 cm de altura.

Su tallo es semirastrero y muy ramificado, midiendo aproximadamente de 20 a 50 cm. Su pedúnculo sirve de fijación y es robusto con aproximadamente 3 a 5 cm de color verde.

Generalmente tiene hojas de 5 cm hasta el ápice, que no tienen soporte y son más largas que anchas.

Su cabezuela o corola sirve como protección, tiene una forma circular, pentalobulada, con pétalos simples, que miden de 2 a 3 cm de ancho por 5 a 7 cm de largo, son gruesos, oblongos levemente denticulados de colores y tonalidades generalmente de amarillo a anaranjado, aunque el Herbario Nacional del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) recolectó y almacenó algunas muestras de Texcoco, Estado de México con tonos violetas en su centro, ambos ejemplares se observan en los anexos 1 y 2 respectivamente al final de este trabajo, se cierran por la noche, su centro es el encargado de su reproducción a través del gineceo y estambres.

Su olor es débil, con un de sabor amargo desagradable y característico^{1, 11, 16, 17, 18, 25, 26, 27, 28}.

Es una planta anual, poco exigente y bastante flexible respecto al tipo de suelo y clima, crece en todo tipo de suelos y resiste a heladas o sequías, aunque las mejores condiciones para su crecimiento son los suelos arcillosos con clima templado^{2, 11}.

En 2017 un estudio demostró que existe una relación entre el rendimiento de los componentes de la planta y el suelo donde crece²⁹.

Especialmente componentes como los aceites esenciales y sesquiterpenos oxigenados, los cuales tienen una actividad antioxidante y antifúngica, se optimiza dependiendo de la ubicación geográfica, naturaleza del suelo y condiciones climáticas. Concluyendo que la calidad de ambos aumentaba al utilizar plantas sembradas en sitios con altitudes bajas, suelos de litoral y climas húmedo/fríos²⁶.

Por lo que se infiere que depende de las condiciones en donde se desarrolle la planta, será mejor o peor la calidad de sus componentes.

La siembra de *Co* se realiza en septiembre y octubre o marzo y abril, aunque florece desde abril hasta noviembre. En el valle de México crece en abundancia de junio a septiembre. Su recolección debe hacerse en forma escalonada, cuando está en plena floración¹⁷.

El secado debe hacerse lo antes posible después de su colecta, de no hacerlo, se corre el riesgo de disminuir la cantidad componentes extraídos, como los flavonoides quienes tienen actividad hemostática y antiinflamatoria, así como el componente llamado carotenos a los cuales se les atribuye actividad cicatrizante²⁸,

1.4 Componentes químicos de *Calendula officinalis*

Como se mencionó en el apartado anterior, los componentes químicos de *Co* le confieren diversas propiedades, entre los más importantes están: Los carotenoides que se encuentran en los pétalos de *Co* los cuales son de tipo alfa, beta y gamma. Con la capacidad de alterar a la membrana microbiana de las bacterias. Los beta carotenos tienen especial actividad antioxidante.

En el 2017 otro estudio también analizó el mecanismo molecular de la curación de heridas, observándose un posible impacto de los carotenoides en las fases de la inflamación, reepitelialización y formación de tejido de granulación ^{2, 6, 12, 17, 24, 27, 30, 31}.

Aparte de sus cualidades los componentes químicos también le otorgan aspectos característicos por ejemplo, los flavonoides le dan pigmento y color, otro componente llamado calendulina es responsable de darle el sabor y olor amargo^{16, 17, 27}.

Según la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos, mínimo el 0.4 por ciento de los compuestos químicos en *Co* son Flavonoides, ubicado en sus hojas, este componente es importante en la biología vegetal, por ser bactericida, antifúngico y controlar los niveles de crecimiento, diferenciación y polinización de las plantas.

Exámenes fitoquímicos demuestran que *Co* contiene flavonoides, como la quercetina, isoquercetina, rutin, narcissin, isorhamnetin y kaemferol, que poseen

actividades antioxidantes, ya que los flavonoides se unen a iones metálicos transitorios y logran depurar a los radicales libres^{2, 5, 6, 17, 19, 24, 29,30, 31, 32}.

También se le atribuye actividad antiinflamatoria, antiviral, antibiótica contra gram positivos, hemostática, antialérgica, antitumoral con efectos protectores en fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales así como inhibir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, causantes de la oxidación de eritrocitos y tejidos^{2, 5, 6, 17, 19, 24, 27, 26, 29, 33, 34}.

Estadísticamente las personas que consumen productos ricos en flavonoides presentan un menor riesgo a enfermedades cardiacas, pues previenen:

- La formación de trombos
- Daños al endotelio vascular
- Mejoran la circulación sanguínea
- Regulan a los mediadores de la inflamación
- Finalmente, los flavonoides son metabolizados por el hígado y excretados por orina y bilis.

La búsqueda de nuevos tratamientos con múltiples cualidades se ha convertido en un proyecto relevante, pues más adelante se podría usar en enfermedades metabólicas y degenerativas³⁵.

En el 2016 la Agencia Nacional de vigilancia Sanitaria (ANVISA) sugirió el uso del aceite esencial de *Co* vía tópica, para tratar el pie diabético, por sus efectos benéficos y antiinflamatorios, así como lesiones superficiales como el caso de quemaduras, heridas y úlceras en la piel. Concluyendo que el aceite esencial de

Co en conjunto con terapia de laser de baja intensidad aliviando el dolor y estimulando la neovascularización al acelerar la proliferación celular y contribuyendo a mejorar las posibles morbilidades^{2, 5, 6, 17, 19, 24, 27, 28, 27, 31, 32, 33, 34, 36}.

Otros componentes encontrados en Co son los aceites esenciales como la pedunculatina alfa y beta cadineno, monoterpenos carvonona, sesquiterpenos dihidro-actinidiólido, epóxido de trans-carió-fileno, loliólido y oplopanona, que sirven de:

- Antiséptico para inhibir el crecimiento y desarrollo de microorganismos patógenos gram positivos
- Desorganizan la pared celular
- Inhiben la producción de enzimas bacterianas
- Extraen la endotoxina derivada del polisacárido de las bacterias gram negativas.

La actividad antibacterial de Co se atribuye a la presencia tanto de flavonoides como de aceites esenciales^{1, 2, 11, 17, 24, 27, 35}.

Entre los principios activos menos explorados en investigación se encuentran los ácidos como el oleanólico con saponósidos que son relacionados a:

Actividad antiinflamatoria

Estimulante de la cicatrización

Antibacterial, antifúngico y antiviral^{6, 12}.

Co contiene ácido fenólico coumárico, gentísico, vainílico, caféico, entre otros^{2, 6, 17, 27}, ácidos grasos como el ácido calendólico²⁴ y ácidos orgánicos como el salicilato de metilo con propiedades analgésicas visibles en tratamientos quirúrgicos^{12, 16}.

Otros componentes químicos son el alcohol terpénico como el faradiol alfa y beta amirina, taraxasterol, calenduladiol, arnidiol y triterpenoides pentacíclicos^{12, 16, 17, 19}, como calendulósido F. el cual también interviene en el proceso de cicatrización^{2, 6, 24, 26, 28, 30, 31}.

Sus componentes químicos arabinogalactenos y beta amilinas tienen un efecto proliferativo, favoreciendo la migración de linfocitos en sangre periférica a heridas. Además de activar el ciclo celular de tumores por medio de la activación de caspasa 3, contribuyendo a que las células tumorales entren en apoptosis³².

Los fenoles son compuestos químicos que contribuyen con agentes antisépticos capaces de inhibir el crecimiento y desarrollo de ciertos microorganismos y polifenoles^{33, 35}.

Resina neutra astringente, con un efecto cicatrizante y hemostático¹⁶,

Así como saponósidos hemolíticos, que rompen la tensión superficial en los tejidos favoreciendo la interacción con los mismos^{17, 27}.

Otros componentes son menos destacados, en cantidad como la lavoxantina^{28, 32, 37}, galentina²⁸, glucósidos^{16, 24}, hemicelulosa⁶, jacobina¹⁶, lactona¹⁸, leucopernina^{32, 37}, licopeno²⁸, lipopina¹⁶, luteina^{16, 32, 37}, mucilagos^{16, 27}, parafinas⁶, pigmentos^{24, 27}, poliacetilenos¹⁷, mutatoxantina²⁸, rubixantina²⁸, saponina

triterpénica como aglicón, sesquiterpeno¹⁶, taninos como catecol, pirogalol y glúcidos^{17, 24, 27}, taraxasterol¹⁷, terpenoides pentacíclicos antiinflamatorios^{2,25}, tocofenoles², umbeliferona²⁷, valentiaxantina, violaxantina²⁸, xantofilas¹⁷, arnidiol¹⁷, auroxantina^{28, 37}. Azúcares⁶, beta-zeacarotenos²⁸, citroxantina²⁸, epoxicaroteno²⁸, epóxido³¹, escopoletina²⁷, esculetina²⁹, esteroles libres^{2, 6, 16 17, 27, 28}.

Al investigar sobre cada componente de *Co*, se encuentran respaldos científicos, en estudios experimentales que detallan su utilidad e injerencia para disminuir procesos inflamatorios, acelerando el proceso de cicatrización tanto en piel como en mucosas.

Co para *Mo* es importante por sus efectos antitumorales o la aplicación de estimulante de reepitelialización, cicatrización y antiinflamación.

1.5 Métodos de extracción y preparación de *Calendula officinalis*

Los extractos de *Co* se encuentran en diversas presentaciones como té, infusión, decocción, tintura madre, jarabe, aceite, pomada, ungüento, glóbulos y cataplasma.

El extracto como ya se mencionó anteriormente es dependiente de las condiciones de selección, localización, colecta, secado y en caso de preparaciones con alcohol, su maceración y conservación¹⁶.

Debido a que la forma de secar a la materia prima, es decir la *Co* tiene una relación directa con la preservación de sus componentes químicos. Por lo que se recomienda realizar el secado de la *Co* lo más inmediato a su colecta. El secado puede realizarse al sol o en estufa, a una temperatura del 80°C. El método influye en la extracción de determinado componente y la calidad obtenida del mismo²⁸.

A nivel mundial existen diversos métodos de extracción de compuestos químicos de las plantas medicinales. Como la disolución, es decir la mezcla de un soluto y un disolvente⁶.

Las tinturas madre son una disolución y representan uno de los métodos más utilizados para la realización de extractos. En su preparación se utilizan solventes como alcohol etílico a diferentes graduaciones, metanol, etanol o propilenglicol, agua destilada y glicerina, mezclándose con derivados de plantas, animales o secreciones, después es macerado y almacenado por aproximadamente 3 meses al alto vacío. Lo que hace posible la extracción de compuestos liposolubles como

los aceites esenciales y pudiéndolos conservar por más tiempo, siempre y cuando se evite la exposición a la luz.

Entre las ventajas de este método, su elaboración y manipulación es relativamente más sencilla. Conservando por más tiempo los componentes químicos, siempre y cuando se evite la exposición al sol^{11, 12, 38}.

En el caso de tinturas madre de *Co*, la materia prima es tomada a partir de la corola, aprovechando los pétalos, el pedúnculo de fijación y aproximadamente 15 cm del tallo y hojas, lo que suma un aprovechamiento de casi el 90 por ciento de la planta.

La tintura madre es colocada en frascos de vidrio color ámbar, etiquetándose con caducidad de 1 año y para ser utilizada como hemostático, analgésico, antiinflamatorio y antibiótico^{6, 16}.

Si existe predilección hacia determinado componente, es mejor utilizar un solvente específico, por ejemplo, para adquirir mayor cantidad de triterpenoides y sesquiterpenos es necesario etanol²³.

El solvente utilizado para obtener el extracto de una planta es uno de los factores principales para elegir el método de extracción. Con agua se extraen aquellos componentes que son hidrosolubles y con alcoholes los que son liposolubles. Dependiendo de la porción de agua y de alcohol utilizadas bajo determinadas condiciones, las mezclas de estos dos solventes pueden disolver constituyentes hidro y liposolubles de una planta³⁹.

Un estudio de 60 personas con gingivitis comparaba un colutorio Poli herbal preparado con 3 plantas (*Co*, *Zingber officinalis* y *Rosmarinus officinalis*), entre clorhexidina y un placebo. Se reconoció la eficacia de los extractos hidroalcohólicos de las 3 plantas. Comprobándose que el colutorio Poli herbal actuaba desde el séptimo día de manera segura, sin presentar ninguna reacción adversa, no mostraba diferencias significativas en comparación con los grupos atendidos con clorhexidina y tampoco mostraba efectos indeseables de la antes mencionada como pigmentación permanente de los dientes y la pérdida del gusto temporal⁴⁰.

Otra forma de extraer componentes de *Co* es el extracto acuoso. Según una investigación llevada a cabo en 2017, para preparar el extracto acuoso, se realiza la mezcla de 200 gr de la planta con 500ml de agua caliente por 30 min, para posteriormente utilizarlo al enfriar, sin especificar si debe o no llegar a punto de ebullición, o si debe utilizarse frío, tibio o a temperatura ambiente⁵. El resultado se presenta como un líquido de color ámbar oscuro, con olor amargo y pH de 5.4, que al parecer no sufre cambios en sus características fisicoquímicas y antimicóticas, pero se requiere mayor investigación y especificaciones acerca de este método de extracción⁶.

Actualmente en el mercado encontramos al enjuague bucal K-trix, DentiCare y crema dental de *Co* en Colombia, así como el colutorio de *Co* y menta en Cuba con un precio entre los 100 hasta los 400 pesos mexicanos, por supuesto el precio es elevado por los gastos de producción, pero sobre todo por importación^{41, 42, 43},

Estos países, crean y aprovechan sus recursos naturales y efectos terapéuticos, además de tener una regulación legal para su uso²³.

Algunos estudios aseguran que los productos comerciales no siempre siguen los procedimientos expuestos en la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos, dudando de su calidad, por lo que la Real Farmacopea Española, recomienda que las empresas encargadas vigilen preparar la misma porción de materia prima y disolvente teniendo en cuenta la humedad de la materia prima, evitando por control cualitativo y botánico contaminación fúngica y radioactiva¹³.

1.6 Usos de la Calendula officinalis

Co tiene usos ornamentales, gastronómicos y medicinales entre los que destacan hemostático, cicatrizante, reepitelizante, antiinflamatorio, analgésico, antibacteriano, antiséptico, antifúngico, antiviral, antitumoral, antioxidante, emenagogo, regulador del ciclo menstrual, disminuye la acumulación de ácido úrico y estimula la producción de bilis. Es comúnmente usada en curaciones de la piel, tanto en rozaduras, golpes, quemaduras, úlceras y amigdalitis^{1, 12, 13, 28, 31 41, 45}.

Las investigaciones más antiguas han llegado a comprobar o mencionar a lo largo de los años la eficacia de Co, pero los antecedentes en cuanto a su información bibliográfica y su fundamentación metodológica no llega a ser del todo clara o solo ha sido experimentada en animales y en pocas ocasiones en tejidos humanos in vitro⁴⁶.

La investigación a través del método científico ha estudiado y corroborado las propiedades y efectos de Co desde 1973, como en un estudio donde se demostró que las saponinas contenidas son espermicidas, antiblastocitos y agentes abortivos, por lo cual se recomienda no ingerir Co en los primeros tres meses de embarazo^{11, 12, 29, 33}.

En 1977 Michel y Fleischner analizaron el potencial de cicatrización de Co en tejidos de animales y fueron los principales experimentos científicos, documentados en tejidos humanos^{28, 45}.

Samochowicz en 1979 aisló saponósidos de Co garantizando en su investigación que disminuyen el contenido en sangre de colesterol, triglicéridos y lípidos totales

en ratas con alimentación aterogénica, a lo cual en 1981 Wojcicki agregaría la normalización de ácidos grasos libres y fosfolípidos²⁷.

En 1980 Dumenil realizó un extracto de Co con etanol al 8 por ciento comprobando su actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*. Ese mismo año hizo un estudio con solventes hidroglicólicos, resultando el método más ventajoso; los extractos realizados con propilenglicol al 50 por ciento²⁷.

En 1981 y 1985 Schipochliev y Fleischner colaboraron para corroborar las propiedades antiinflamatorias de Co²⁷.

Para 1988 Rocaud mostró actividad antitumoral y citotóxica de los extractos de Co ricos en saponinas y triterpenoides²⁷.

En 1988 Avramova realizó la extracción de Co con éter de petróleo, alcohol y propilenglicol, definiendo que los componentes principales de Co son carotenoides y flavonoides. Además, determinó que no son ni cancerígenos, ni citotóxicos²⁷.

En 1995 Wagner aisló polisacáridos de alto peso molecular a partir de los extractos acuosos, registrando actividades inmunoestimulantes²⁷.

Como se ha observado diversos investigadores presentaron tanto formas de extracción como diferentes propiedades de Co.

En odontología desde el siglo XIX existe el interés de controlar mediante agentes químicos como los colutorios, signo sintomatología presente en cavidad oral, realizando una mezcla de componentes para cada afección.

Actualmente se requiere una receta médica para lograr comprar ciertos componentes de estas soluciones, colutorios o agentes químicos en forma líquida, mezclándolos en proporciones determinadas. Las llamadas soluciones magistrales⁴⁵.

En el Far Comité de Fitoterapia de la salud pública de la Unión Soviética, se reportó que la decocción, té o extracto acuoso de las plantas de *Co* pueden usarse en estomatitis, curación de heridas, úlceras, hepatitis, taquicardia, arritmia, enfermedades del sistema urinario y sistema nervioso²⁷.

La fitoterapia se refiere a la utilización de plantas medicinales con fines terapéuticos. Y desde 1980 es considerada como terapia complementaria. Se utilizan plantas, partes aéreas o subterráneas, por sus componentes químicos donde el empirismo de la MT se pone a prueba con el método experimental. No se suele administrar con receta médica, ni seguimiento profesional. La fitoterapia suele tener fines preventivos o curativos, Y debe realizarse con fármaco vigilancia.

Existe la percepción de que los fitofármacos no son inocuos, pero al actuar de la misma manera que los fármacos convencionales, se relacionan sus principios activos, lo que hace posible sufrir reacciones adversas a medicamentos (RAM), intoxicación o antagonizar fármacos (anticoagulantes, antiepilépticos, antiretrovirales e inmunosupresores)⁴⁷.

Los medicamentos convencionales se utilizan en presentaciones y cantidades preestablecidas. Y aun así pueden derivar efectos secundarios y adversos graves².

En el caso de medicamentos que provienen de las plantas, no por venir de la naturaleza, garantiza que no existan dichos efectos en medicamentos herbolarios, fitoterapéuticos o homeopáticos.

Co no tiene contraindicaciones de uso, pero se hace hincapié en los estudios a evitar su administración en personas alérgicas a la familia asteraceae o como se comentó anteriormente evitar su administración sistémica, en embarazadas en el primer trimestre. Siendo esas las únicas contraindicaciones hasta la fecha encontradas de Co.^{11, 12, 35}.

Capítulo 2: Mucositis orofaríngea

2.1 Generalidades del cáncer

El tratamiento odontológico del paciente oncológico es una situación compleja que requiere una atención integral y organizada con la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, cuya finalidad en el mejor de los casos, es la detección temprana, la curación del paciente causando la menor cantidad de secuelas posibles o los tratamientos paliativos dedicados a establecer al paciente con el mínimo de afecciones.

Debido a que el tratamiento contra el cáncer es el responsable de la aparición de Mo, es necesario conocer la incidencia, prevalencia, etiología y tratamiento de ambos⁴⁸.

El cáncer es una enfermedad, multifactorial, resultado de la alteración que sufren las células durante su ciclo celular, dando lugar a una replicación constante y descontrolada de células indiferenciadas con cambios importantes en sus reguladores de proliferación y muerte celular programada conocida como apoptosis⁴⁸.

La transformación maligna de una célula acontece por mutaciones en genes específicos agrupados en 2 familias, la primera está integrada por los protooncogenes, los cuales dirigen la producción de proteínas como ciclinas, factores de crecimiento y receptores, estimulando la proliferación celular. Cuando estos mutan se transforman en oncogenes, lo que deriva en una estimulación descontrolada de células tumorales. La segunda familia se integra por genes

supresores de tumores, controlando en el organismo la proliferación celular. Su correcto funcionamiento también limita el crecimiento y hace que la célula adquiera propiedades proliferativas anormales, propias de las células tumorales. Estos supresores de tumores se sintetizan con determinadas proteínas, localizadas en la célula⁴⁹.

Se han identificado 17 genes supresores de tumores relacionados con cáncer. Como el gen supresor de tumor P53 y RB localizados en el núcleo de la célula relacionados con la mayoría de los cánceres y el NF-1 y 2 en el citoplasma relacionados con cánceres del sistema nervioso⁴⁹.

El cáncer de cavidad oral y orofarínge están dentro de los más comunes a nivel mundial, con un estimado de 443,000 casos y 241,000 muertes reportados en el 2012.

Según el Diario de la Asociación Dental Americana son generalmente asociados con el uso de tabaco y alcohol, aunque los incidentes de cáncer asociados a virus del papiloma humano (VPH) serotipo 16, han aumentado en un 225 por ciento, en las últimas décadas en Estados Unidos, localizándose principalmente en base de lengua y amígdalas⁵⁰. La asociación de cáncer con VPH hace más propenso el desarrollo a malignidad.

El tratamiento antineoplásico puede realizarse con:

Cirugía de mínima o máxima invasión, extirpando el tumor por completo, parte de él o para aliviar síntomas por la presión y dolor que ocasione según su

localización, dentro de este método se realiza criocirugía, hipertermia, terapia con láser y terapia fotodinámica⁵¹.

Radioterapia la cual es usada para tratar el cáncer y aliviar sus síntomas. También impide que regrese haciendo más lento su crecimiento. Existen 2 tipos dependiendo de su origen: la radioterapia de haz externo lo que significa que proviene de una máquina y es dedicado para una zona en específico o radioterapia interna con una fuente de radiación solida o liquida dentro del cuerpo. En el caso de utilizar radiación se causan efectos secundarios que dificultan comer, tales como nauseas, ulceras en cavidad oral, esofagitis, Mo, entre otros.

Quimioterapia es el tratamiento del cáncer que usa fármacos para destruir células cancerosas, los cuales pueden administrarse vía oral, tópica, intratecal, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial e intravenosa con puerto, bomba o generalmente con un catéter en la región del pectoral⁴⁹.

En cuanto a quimioterapia es necesario mencionar que cada vez más personas están utilizando medicamentos y terapias complementarias y alternativas, en combinación con el tratamiento quimioterapéutico convencional.

En los medicamentos quimioterapéuticos, el uso de terapias complementarias aumenta el riesgo de interacciones clínicamente relevantes.

Como la producida con la hierba de san juan o *Hypericum perforatum* con medicamentos como irinotecan e imatinib⁵⁰.

Se estima que las posibles interacciones en terapias complementarias sean más inesperadas y hasta tóxicas que con un fármaco quimioterapéutico convencional.

Se cree que la inducción de enzimas metabolizadoras y transportadoras de fármacos, puede ser el mecanismo de acción detrás de las RAM en terapias complementarias. Los receptores nucleares que desempeñan la inducción de estas enzimas fueron recientemente identificados como: receptor X de pregnano, receptor constitutivo de androstano y receptor de unión a vitamina D, lo cual sirve para identificar ciertos compuestos químicos que pueden llegar a causar interacciones con medicamentos quimioterapéuticos sin saber si perjudican o auxilian al tratamiento, como kava-kava, vitamina E, ginseng, ajo, y equinácea, también algunos presentes en Co como quercetina y betacarotenos. Aunque es evidente que se necesita más investigación para prevenir fracasos terapéuticos o toxicidad, así como establecer pautas para el uso de terapias complementarias en el tratamiento directo a cáncer⁵⁰.

En el tratamiento antineoplásico también se utiliza inmunoterapia, terapia dirigida, trasplante de células madre, terapia hormonal y medicina de precisión⁵¹.

Las consecuencias más comunes derivadas de tratamientos antineoplásicos relacionadas a cavidad oral son:

Trismo, dolor oral, disgeusía, hipofunción de glándula salival y xerostomía, Mo, osteorradionecrosis y osteonecrosis relacionada a bifosfonatos.

El cáncer oral ha ido en aumento en los últimos años, representando entre el 1 al 5 por ciento del total de las neoplasias malignas.

La etiología del cáncer es multifactorial, con factores de predisponentes o endógenos como la edad, cerca del 98 por ciento de las personas con cáncer tienen más de 40 años, con una ligera carga masculina o padecen de enfermedades genéticas poco frecuentes como la disqueratosis congénita (ligado al cromosoma X producido por una mutación en el ARN ribosomal, que altera el proceso regenerativo en piel, uñas y médula ósea) o anemia de Fanconi (un síndrome de inestabilidad cromosómica, caracterizado por la alteración en el ADN de las células contribuyendo a una pancitopenia, que también daña a la médula ósea)⁵⁰.

Estos pueden conjugarse con factores de riesgo o exógenos: como la exposición al tabaco, alcohol, masticar areca catechu también conocida como nuez de betel, exposición prolongada a la radiación, ya sea ionizante como rayos X o rayos gamma y la no ionizante como los rayos ultravioletas del sol, infecciones como sífilis, candidiasis, virus como VPH serotipo 16, enfermedades en la mucosa como displasia epitelial oral, líquen plano, fibrosis oral submucosa, traumatismos, deficiencias vitamínicas, deficiencia en la higiene oral, entre otros⁵¹.

2.2 Mucositis orofaríngea definición, etiología y antecedentes.

Según el Registro Nacional de Cáncer, el carcinoma oral de células escamosas es el 95 por ciento de los casos de cáncer de cabeza y cuello⁵¹.

Mucositis es el término utilizado para describir a la inflamación de la mucosa que abarca desde el inicio hasta el final del tubo digestivo. Y orofaríngea se refiere a la región localizada entre el paladar blando superior y el hueso hioides inferior. Es continuación de la cavidad oral en sentido anterior. Sus relaciones anatómicas más próximas son la nasofaringe arriba y la laringe supraglótica al lado y la hipofaringe abajo. Dentro de la orofaríngea hay cuatro sitios diferentes: el paladar blando, la región amigdalina (fosa y pilares), la base de la lengua y la pared orofaríngea lateral⁵¹.

Su incidencia es de un 80 por ciento en pacientes con cáncer en cabeza y cuello.

En el caso de Mo, su etiología se derivada de los tratamientos contra el cáncer, siendo un efecto secundario esperado sobre todo en la radiación de la zona. Y se ha caracterizado por responder en base a las variables propias de cada paciente dependiendo su tratamiento⁴⁹.

Se produce generalmente 5 a 6 días después del inicio de radioterapia de haz externo, los cambios de la mucosa dependen del fraccionamiento, fuente de energía, dosis total de radiación y el estado bucal en general. Durante el proceso de radiación la mucosa se vuelve delgada como resultado de la muerte celular directa y desprendimiento de la réplica de células epiteliales⁴⁹. La eliminación de

toda clase de fuentes secundarias de irritación ayuda al paciente a disminuir la severidad de Mo.

El modelo actual de Mo implica una trayectoria compleja de cambios moleculares, celulares y tisulares. El National Cancer Institute INC menciona tener pruebas de que en Mo intervienen factores genéticos, caracterizados, en parte, por la regulación ascendente del factor nuclear K β y citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 y una lesión de células del epitelio⁵⁰.

Suele aparecer 7 ó 10 días después de comenzar el tratamiento del cáncer con dosis altas. Los médicos deben permanecer alertas a la posibilidad de un aumento de toxicidad con dosis intensificadas o duración extendida del tratamiento en ensayos clínicos, evaluando la toxicidad de la mucosa gastrointestinal⁵⁰.

La cavidad oral es uno de los lugares con mayor frecuencia de lesiones secundarias a los tratamientos quimioterapéuticos aplicados en los pacientes con hemopatías, La quimioterapia de dosis alta como la que se utiliza en el tratamiento de la leucemia y en los regímenes de trasplante de células madre hematopoyéticas, puede producir Mo. Esta puede tener una resolución espontánea si no se complica por una infección y suele sanar en 2 a 4 semanas después del tratamiento antineoplásico⁵¹.

El protocolo de atención odontológica para estos pacientes se divide en tres etapas: pre, intra y post terapia oncológica, dependiendo de la etapa en la que se encuentre el paciente, se realizará el tratamiento⁵⁰.

Previo al inicio del tratamiento oncológico se realizan acciones encaminadas a erradicar cualquier foco de infección, por lo que se da prioridad a la operatoria para quitar caries, realizar endodoncias y dependiendo del caso considerar extracciones en dientes con mal pronóstico.

Al realizar el tratamiento contra el cáncer, se inducen terapias contra la multiplicación de las células, pero en la actualidad aún no se ha logrado que sea específico y ataca también a células sanas, condicionando a una sensibilidad exacerbada ante potenciales patógenos, razón por la cual también se debe valorar la situación de los dientes con tratamiento de conductos^{50, 51}.

En esta etapa se realizan y adaptan prótesis, indicando al paciente su uso únicamente al comer, ya que la estética queda relegada, dando prioridad a funciones vitales. Se le enseña al paciente una adecuada técnica de cepillado y la utilización de auxiliares de higiene, así como el control de malos hábitos con terapia psicológica. Posteriormente se recomienda esperar un periodo de 21 días para comenzar con los tratamientos contra el cáncer⁵⁰.

Durante la quimioterapia y radioterapia, se sigue un control de tratamientos clínica y radiológicamente, se recalca el reforzamiento de acciones mecánicas, químicas, dietéticas y psicológicas para animar al paciente a mejorar y mantener una buena higiene.

Posterior al tratamiento, se realizan acciones rehabilitadoras con prótesis, injertos e implantes, dependiendo el caso⁵⁰.

La etiología de Mo es derivada de la reacción secundaria o una alteración citotóxica muy común, que surge como consecuencia de los daños celulares que provocan los tratamientos antineoplásicos, debido a agentes quimioterapéuticos, radioterapia fraccionada, su dosificación y duración. En conjunto los resultados inespecíficos, dañan a las células epiteliales, estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias, inhiben el crecimiento de la microbiota oral residente, se exacerbaban los traumas locales, son más sensibles a la higiene oral deficiente y al bajo estado inmunológico. Considerando que el epitelio normal de la mucosa oral se reemplaza completamente cada 9 o 16 días⁵⁰.

El daño en la mucosa se observa a lo largo del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. En algunos textos antes de denominarla como Mo la llamaban Estomatitis o solo la atribuían a la radioterapia.

El Instituto Nacional del cáncer (NCI por sus siglas en inglés) refiere a la Estomatitis como cualquier trastorno inflamatorio de los tejidos orales, incluyendo la mucosa, dentadura, ápice o tejido periodontal, mientras que la Mo solo es inflamación de la mucosa oral producida por esquema antineoplásico⁴⁹.

Mo es más frecuente en pacientes menores a 20 y mayores de 65 años, así como en pacientes con enfermedades sistémicas principalmente en Diabetes Mellitus, VIH-Sida, enfermedades renales y cardiopulmonares⁵⁰.

Alrededor del 40 por ciento de los pacientes en quimioterapia y hasta un 76 por ciento de los pacientes que reciben trasplantes de médula ósea desarrollan problemas bucales. Siendo la más frecuente Mucositis, infecciones locales, dolor y

hemorragias. En pacientes en radioterapia de la región de cabeza y cuello, más del 90 por ciento pueden presentar Mo⁴⁹.

La quimioterapia a dosis elevadas de fármacos antineoplásicos administración continúa o en ciclos frecuentes como las terapias con metotrexato, 5- fluorouracilo, doxorubicina y actinomicina d, busulfano, bleomicina, complejos de coordinación de platino, cisplatino y carboplatino, estos medicamentos son relacionados como causantes de Mo⁵⁰.

Los medicamentos como el fluorouracilo y el metotrexato además pueden producir Gastritis⁵¹.

La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones antes del inicio de la terapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y supervisión constante.

Es por ello que se hace hincapié a realizar el tratamiento oncológico en conjunto con el odontológico.

2.3 Tipos y Características de la Mucositis orofaríngea.

Se caracteriza dependiendo de su etapa, pero es diagnosticada por la presencia de áreas eritematosas y lesiones ulcerativas en la mucosa oral, ocasionando dolor e incomodidad⁵⁰.

La Mo al inicio cursa con una sensación ardorosa, algunas zonas se tornan eritematosas y con presencia de múltiples úlceras en la mucosa con un tamaño de unos cuantos milímetros a varios centímetros y progresivamente el grado de afectación en la mucosa aumenta y hace más dolorosa la ingesta de sólidos y líquidos⁵¹.

La Mucositis oral ulcerativa se presenta en cerca del 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y en cerca del 50% de ellos, las lesiones son graves y requieren intervención médica, como la modificación del tratamiento citotóxico, ya sea en la limitación de la dosis o cese del tratamiento^{50, 51}.

Los pacientes pueden presentar xerostomía, disgeusía, sensación ardorosa, hormigueo en los labios, dolor, mala digestión, diarrea y una evidente vulnerabilidad ante infecciones principalmente por Virus del Herpes Simple o Fúngica por *Candida albicans*. El mayor riesgo es que la neutropenia prolongada comprometa a la vida del paciente, debido a la poca o nula defensa inmunológica⁵¹.

Su localización es más frecuente en tejidos blandos, por lo que labios, piso de boca, paladar blando y laterales de la lengua. En ocasiones el paciente refiere una sensación de lengua algodonosa por la inflamación⁵².

El dolor puede ser tan fuerte que los tratamientos deben de controlar el abordaje terapéutico como el dolor severo, reducción de la calidad de vida, incremento de riesgos a infecciones locales o sistémicas y también puede llegar a comprometer de manera limitativa el tratamiento antineoplásico debido a las interrupciones y prolongaciones de este, lo que ocasiona un aumento en la estancia hospitalaria y gastos económicos⁵³.

2.4 Clasificación de Mucositis orofaríngea

En general existen dos tipos de Mo, eritematosa y ulcerativa; la Mo eritematosa aparece entre los primeros 5 a 7 días de iniciado el tratamiento antineoplásico con eritema en la zona. Mientras que Mo ulcerativa, suele ser más dolorosa y molesta al contacto, en actividades comunes como comer o hablar debido a las lesiones desarrolladas^{52, 53}.

Mo se presenta como un proceso biológico dividido en 4 fases: inflamatoria, epitelial, ulcerativa microbiológica y de remisión.

FASE	CAUSA
Inflamatoria vascular	Fase aguda en donde se liberan interleuquina 1 (IL1) y factor de necrosis tumoral (FNT)
Epitelial	En la que se producen lesiones ulcerativas más profundas por la liberación de agentes citotóxicos. Se desencadena 4-5 días después de iniciado el tratamiento.
Ulcerativa microbiológica	Es debida a la perdida de las barreras de defensa. Tiene un gran impacto en el estado físico del paciente y en el riesgo de infección, llegando a ser la más sintomática. Aparece hacia el día 12-14 después de iniciado el tratamiento.
Remisión	Se debe a una nueva proliferación celular, a una recuperación inmunológica del paciente y a un control de la flora bacteriana. Es la que determina la duración de la mucositis.

Fases de la Mo⁵³.

La OMS y NCI son las clasificaciones para normalizar mediciones en la integridad de la mucosa⁵³.

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

Clasificación de Mo según la OMS⁵³.

Según la OMS la Mo se califica del 0 al 4 grado, en forma ascendente en cuanto a la gravedad, evaluando características físicas de la cavidad bucal, en especial en mucosa, aunque no incluye la faringe en su región bucofaríngea, también determina la condición del paciente en actividades cotidianas como comer, beber y hablar.

Para el INC Mo se describe en escala del 1 al 5 de forma ascendente en cuanto a la gravedad de la patología, incluyendo aspectos como el grado de dolor, dieta y sugiriendo o no la intervención urgente o en el peor de los casos la muerte.

La quimioterapia también puede causar Mo ulcerativa que surge inicialmente alrededor de dos semanas después de la iniciación de la quimioterapia de dosis alta, la quimioterapia perjudica directamente la multiplicación de las células epiteliales

Grado			
0	Ningún Signo o síntoma	(Sano) Mucosa sana, no hay úlceras, color rosado, húmeda, no hay edema sin infección presente, capacidad total para comer, beber y hablar.	Ninguno
1	(Leve) enrojecimiento de la mucosa con una o dos pequeñas ulceraciones (menores a 1cm) con un poco de malestar.	(Leve) Mucosa con eritema y edema leve, húmeda, 1 a 2 ulceraciones menores de 1cm. Evita alimentos duros, malestar leve	Úlceras no dolorosas, eritema o leve odinofagia.
2	(Moderado) Ulceraciones	(Moderado) Incremento moderado del edema y del eritema salivación más espesa, más de 2 ulceraciones menores de 1cm separadas, sólo consume alimentos blandos, dolor moderado, no continuo.	Eritema doloroso, edema o úlceras, el paciente puede comer
3	(Severo) Múltiples ulceraciones en la mucosa con severo malestar; el paciente no puede comer	(Severo) La mucosa presenta edema y eritema marcado, salivación mínima y espesa, más de 2 ulceraciones mayores de 1cm, que tienen a coalescer, dolor moderado y continuo, incapacidad para consumir alimentos picantes, irritantes, calientes, sólo toma líquidos, evidencia sugestiva de infección, con pseudoplaques blanco amarillentas, sangrado al manipularlas, la voz se torna disfónica.	Eritema doloroso, edema o úlceras, el paciente no puede comer
4		(Altamente severo) La mucosa se observa roja en forma generalizada más de 4 úlceras mayores de 1cm, que confluyen con sitios de necrosis o necrobiosis, sangrado espontáneo, xerostomía marcada, edema severo, infecciones sobre agregadas, incapacidad para deglutir líquidos o saliva, dolor constante, severo, que imposibilita para hablar, con náuseas y vómitos severos.	Paciente que requiera soporte nutricional enteral o parenteral

Grados de Mo de acuerdo a la OMS⁵⁴.

Escala OMS	Descripción
0	Sin evidencia subjetivas u objetivas de mucositis.
1	Dolor oral con o sin eritemas, sin úlceras.
2	Eritema y ulceración. Puede tragar sólidos.
3	Eritema y ulceración. No puede tragar sólidos.
4	Eritema y ulceración. No puede alimentarse.
Escala NCI	Descripción
1	Asintomático o síntomas leves, sin indicación de intervenir.
2	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificarla dieta.
3	Dolor severo, interfiere con la dieta oral.
4	Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente.
5	Muerte
Clasificación en escalas del 1 al 5 de Mo según OMS / NCI ⁵⁴ .	

. Pero la quimioterapia causa efectos tóxicos agudos que se resuelven después de terminar la terapia y la recuperación de los tejidos lesionados. Por el contrario, la radiación no suele causar efectos tóxicos orales agudos generalmente, pero induce lesiones tisulares permanentes que producen riesgos de por vida para el paciente, como sufrir osteonecrosis⁵⁴.

2.5 Tratamiento de Mucositis orofaríngea

Hasta el momento ningún principio activo ha demostrado ser el mejor, lo que se realiza generalmente son controles de higiene bucal, abogando a paciente y médico la prevención de Mo, desde antes de comenzar los tratamientos antineoplásicos, informando de los posibles riesgos y consecuencias.

Comúnmente el problema detona y se realizan tratamientos farmacológicos, fórmulas o colutorios magistrales y terapias no farmacológicas para disminuir el efecto citotóxico en las células de la mucosa o solo para aminorar la signo sintomatología del paciente, ante el dolor⁵⁵.

Elegir el tratamiento para aminorar la signo sintomatología de la Mo depende de la complejidad de las lesiones, así como del recurso económico con el que se cuenta⁵⁵.

En el tratamiento se utilizan:

- a) Anestésicos tópicos: lidocaína viscosa, benzocaína en gel, clorhidrato de diclonina al 0,5 o 1,0% y solución difenhidramina.
- b) Antisépticos bucales: clorhexidina, bencidamina (antiinflamatorio y analgésico)
- c) Antifúngico: nistatina
- d) Soluciones magistrales: solución philadelphia o mezclas con diversos componentes como solución salina, bicarbonato en diferentes cantidades.
- e) Protectores de la mucosa: sucralfato, amphojel, kaopectate, gelclair, caolín y fármacos formadores de película de hidroxipropilo metilcelulosa (Zilactin).

- f) Factores de crecimiento (factor de crecimiento de queratinocito-1), palefermina aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en diciembre del 2004 para disminuir la incidencia y duración de Mo en pacientes que reciban quimioterapia o radioterapia, seguida de trasplante de médula ósea en los cánceres hematológicos.
- g) Terapia alternativa: crioterapia, laser, miel de abeja, aloe vera, llantén, manzanilla y capsaicina
- h) Otros: alopurinol, antibióticos no absorbibles, corticoesteroides, glutamina, inmunoglobulinas, mesalazina, pentoxifilina, propantelina, prostaglandinas, vitamina E⁵⁵.

La lidocaína es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado para disminuir el dolor. Las concentraciones de una preparación van del 1 al 5 por ciento y es recomendado no sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína en 24 horas, debido a que pueden producir efectos sistémicos. También considerarla como un agente de acción corta, por lo que su administración debe realizarse con más frecuencia aproximadamente cada 4 o 6 horas⁵⁶.

- a) Antisépticos bucales:

La clorhexidina es un antiséptico de amplio espectro, bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático contra *Candida albicans*. Su acción es rápida, tiene una adherencia residual persistente. Y los enjuagues se realizan con 10 ó 15 ml de clorhexidina al 0.12, 0.1 o 0.2 por ciento. Algunos estudios no recomiendan su uso, porque se produce alteración de la

microbiota oral, puede teñir los dientes, alterar la percepción del gusto y puede provocar ardor⁵⁷.

La bencidamina es un colutorio citoprotector, antiinflamatorio no esteroideo, analgésico y anestésico local, se usan 15 ml al 0.15 por ciento cada 2 o 3 horas y se ha comprobado que puede aliviar el dolor producido por MO, reduce el área afectada y su severidad⁵⁷.

b) Antifúngico:

La nistatina es una suspensión antifúngica de amplio espectro. Su dosis es de 250,000 a 500,000 UI, cada 6 horas. Su adherencia depende de la salivación y alimentación⁵⁸.

c) Soluciones magistrales:

Generalmente se utilizan componentes para cada uno de los síntomas. Entre sus componentes se encuentran la hexetidina, nistatina, mepivacaína, bicarbonato sódico, agua destilada, metilprednisolona inyectable, tetracaína, sucralfato, difenhidramina, orabase, carboximetilcelulosa, sorbitol, fosfato, cloruro potásico, sódico, cálcico y magnésico^{56, 57, 58}.

En el uso de soluciones magistrales en pacientes pediátricos se han comparado el uso de hidróxido de aluminio con lidocaína, sucralfato de aluminio con lidocaína y lidocaína en gel, observando que tienen efectos similares dependiendo de las cantidades de cada componente, razón por la cual existe una relación directa de síntoma y cantidad de componentes.

También se considera la utilización de solución philadelphia⁵⁶. La cual originalmente contiene anestésico, antihistamínico y protectores de mucosa⁵⁷.

d) Protectores de la mucosa:

Los fármacos mucoprotectores son utilizados con frecuencia debido a su bajo costo y su presentación en forma de colutorio, combinándose con anestésicos y o antihistamínicos, forman una capa protectora sobre la mucosa e incrementan la síntesis de las prostaglandinas E2, lo que también favorece a la reparación tisular, otra característica es que poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antimicrobianas^{57, 58}.

El sucralfato es un protector de mucosa, anti ulceroso. Actúa uniéndose a la mucosa y forma una barrera protectora. Se cree que en forma indirecta también estimula a las prostaglandina E2, elaborando bicarbonato, mucus e incrementa el flujo sanguíneo y la actividad mitótica de la mucosa. Como tratamiento para Mo se propone 1g de suspensión, dividido en 4 administraciones al día, de preferencia una hora antes de comer o dormir⁵⁸.

e) Factores de crecimiento:

Los factores de crecimientos comercializados son el filgrastim y lenograstrim, rHU G-CSF (estimulan el crecimiento de colonias de los granulocitos) y molgramostim, rHU GM-CSF (estimulan el crecimiento de colonias de granulocitos, monocitos, macrófagos y linfocitos T). Los tres son proteínas, filgastrim y molgramostim no glicosiladas y lenograstrim glicosilada; son solubles en agua y se obtienen por recombinación genética. Están indicados para reducir la neutropenia⁵⁸.

El uso de factor de crecimiento queratinocito también ha demostrado buenos resultados en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, pero se deben realizar más estudios para sustentar su uso en Mo⁵⁸.

f) Terapia alternativa:

Crioterapia es una terapia alternativa, en ella se aplica frío casi siempre en forma de hielo, lo que provoca vasoconstricción y evita que el agente quimioterapéutico llegue a la mucosa oral causando daño, además de generar una sensación de adormecimiento, previene Mo, pero no logra disminuir su severidad. Está indicada en pacientes que se encuentran medicados con 5-fluorouracilo o bencidamida⁵⁸.

Terapia láser de potencia sirve como bioestimulación del tejido y tiene acción analgésica y antiinflamatoria, acelerando la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de lesiones de la mucosa oral. Es efectiva al controlar el dolor y retrasar la evolución de la Mo en pacientes con quimioterapia y radioterapia, la literatura concuerda que se necesitan estudios con una mayor población para considerarla como tratamiento de Mo. Este y el factor de crecimiento son las técnicas con mayor costo económico^{59, 60}.

Miel pura de abeja en un estudio ocuparon 20 ml. 15 minutos antes y 6 horas después de la radioterapia, comprobando una disminución de la prevalencia de MO grave, según la OMS en estadios 3 y 4⁵⁸. En estudios comparativos utilizaron miel y soluciones magistrales a base de bencidamina y nistatina, se mostró que en estadios iniciales de Mo, los enjuagues a base de miel acortan el tiempo de recuperación, retarda la evolución de la lesión y evita el desarrollo de esta en

estadios avanzados en comparación con el grupo que uso bencidamina. La miel de abeja por sus propiedades antiinflamatorias, antibióticas y antioxidantes es una terapia muy benéfica en el tratamiento, sus propiedades antibacterianas y epitelizantes sobre la mucosa pudieran justificar un nuevo enfoque en la prevención y tratamiento para Mo⁵⁸.

Aloe vera es una planta como Co, la cual es utilizada desde la antigüedad para el tratamiento de heridas al optimizar su cicatrización. Para el tratamiento de Mo se realizó un ensayo clínico comparando la eficiencia del aloe vera con bencidamina en 26 pacientes bajo tratamiento de radioterapia en el cual no se mostraron diferencias significativas en cuanto a la disminución o al retraso en la aparición de la Mo⁵⁸.

El llantén mejor conocido como *Plantago major* es una planta cuyas hojas poseen propiedades antisépticas astringentes y emolientes. En muchos hospitales españoles, se utiliza una formulación para enjuagues bucales con base en hojas de llantén para la prevención y tratamiento de la Mo inducida por quimioterapia, pero existen pocos estudios que evalúen su eficacia.

La manzanilla o *Chamaemelum nobile*, tiene acciones antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulantes de la cicatrización de heridas, mediante colutorios. Se preparan 20 ml de una infusión con 100 ml de agua y media docena de cabezuelas de manzanilla romana, funcionando especialmente en conjunto con crioterapia durante 30 minutos^{59, 60}.

El componente activo del chile capsaicina, actúa sobre estimulando a los nociceptores polimodales produciendo una depleción en los neurotransmisores que actúan sobre los receptores del dolor en piel y mucosa. Desensibiliza y de esta forma alivia el dolor moderado cuando se aplica por vía tópica^{60, 61}.

g) Otros:

Alopurinol: Es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa y enzimas de metabolización del medicamento 5-FU. Es utilizado en diferentes dosis de 100, 300 o 600 mg por día⁶⁰.

Antibióticos no absorbibles para erradicar bacterias gram negativas aerobias y hongos de forma selectiva. Generalmente son comprimidos que contienen tobramicina, anfotericina B, polimixina E y se administran cada 6 horas desde el inicio de la radioterapia y dos semanas después de terminarla. Esto aumenta la tolerancia de radioterapia radical en cabeza y cuello⁶⁰.

Corticoesteroides en forma tópica como glucocorticoides (hidrocortisona, triamcinolona, flunclonida, betametasona y flumetasona)^{60, 61}.

Son hormonas segregadas por la corteza de las glándulas suprarrenales o derivados sintéticos. Tienen diferentes actividades farmacológicas, pero en Mo disminuyen la reacción inflamatoria. No existen estudios controlados comparativos entre placebos y estos fármacos para el tratamiento de Mo⁶¹.

Glutamina es un aminoácido no esencial que ayuda a mantener la integridad de la mucosa intestinal, actúa como precursor de la síntesis de ácidos nucleicos y es la principal fuente de energía de las células de la mucosa en tracto digestivo⁶¹.

Inmunoglobulina Ig, es una molécula del sistema inmunitario producida por los linfocitos B tras su estimulación por antígenos. Demostrando una reducción de la inflamación de la mucosa y un incremento del sistema inmunológico a nivel local. Su administración es menos utilizada debido a su gran costo económico, usando para prevención de Mo, 800 mg por vía intramuscular por semana y al aparecer la Mo con 0.2 gramos por kilogramo de peso en perfusión de 24 horas⁶¹.

Mesalazina es un fármaco para enfermedades intestinales y su acción no está bien definida, pero se cree que actúa reduciendo la producción de leucotrienos y la liberación de interleucina-1, lo que ayuda a disminuir la inflamación, dolor y eritema⁶².

Pentoxifilina es un vasodilatador periférico y cerebral, se usan alrededor de 400 mg por vía oral durante 15 días⁶².

Prostaglandina E₂, es un eicosanoide, que por efectos citoprotectores se utiliza en algunos estudios como protector de la mucosa digestiva en pacientes que reciben quimioterapia. Se ha utilizado en forma de comprimidos para disolver en la boca.

Vitamina E que es un antioxidante potente que protege de la oxidación. Se utiliza alfa-tocoferol en dosis de 200 a 400 mg de 1 a 2 veces al día. En pacientes que tienen Mo en grados 3 y 4 secundaria a quimioterapia.

La higiene oral deficiente es un factor desencadenante, por lo que durante el tratamiento también es importante rectificarla, ya que no se logra nada con el tratamiento si el paciente no tiene una higiene adecuada⁶³.

Aquí en México en el Hospital General, el servicio de prótesis maxilofacial administra a pacientes con Mo soluciones magistrales a base de caolín, pectina, difenhidramina y anestésicos. Mostrando una marcada disminución del dolor, logrando reducir las molestias al comer. Este tratamiento va de la mano de dieta libre de irritantes e higiene oral. En cuestión de cicatrización los efectos oscilan entre los 7 a 10 días, tiempo que concuerda a lo reportado en la literatura debido al recambio epitelial en la mucosa oral⁶³.

CONCLUSIÓN

En general el tratamiento de Mo en pacientes con Cáncer es complicado debido a la poca especificidad de los tratamientos antineoplásicos, por lo que hay que utilizar los métodos y formas menos dañinas para mantener en el paciente una mejor calidad de vida.

Hasta el momento para el tratamiento de Mo no existe ninguna terapia efectiva que resuelva o mejore su sintomatología por completo, a pesar del gran número de compuestos que se han mencionado de medicamentos convencionales y complementarios.

El tratamiento de Mo con Co no logra especificar la muerte celular pero puede estimular la renovación del epitelio dañado y como paliativo de sintomatología.

Desde la facultad el impulso de buscar la unificación de criterios y los tratamientos integrales, interdisciplinarios y complementarios es parte importante de nuestra formación, como resultado el paciente obtiene mejores opciones de tratamiento. Por lo que es importante apoyarnos en los recursos naturales, diversidad y cultura de nuestro país, estimulando la investigación de nuevas vías de prevención, tratamiento y rehabilitación.

Según la evidencia plasmada en diversos estudios Co presenta múltiples características y componentes, lo que hace de ella un posible complemento al tratamiento de Cáncer para prevenir la MO, aún falta desarrollo e investigación para lograr instaurarla como tratamiento, aunque ya existen estudios en odontología para otras patologías orales como gingivitis y periodontitis.

Como planta tiene diversas propiedades conforme se siembre, recolecte, extraigan y almacenen sus componentes, pueden llegar a diferir en calidad de un extracto a otro, esto depende totalmente de los procesos de producción.

En cuanto a la forma de administrar Co se observó en 2017 que durante el mecanismo molecular de la curación de heridas, posiblemente sean los carotenoides (componentes liposolubles de Co) los que intervienen en las fases de inflamación, reepitelialización y formación de tejido de granulación, lo que deriva en acetonas o alcoholes como la forma más efectiva de extraerlos. Pero estudios sugieren que no sería recomendable por la posible irritación que causaría el alcohol al contacto con la Mo de tipo ulcerativa, es decir no favorecería a los procesos de Mo con grados mayores a 2 de la OMS.

Por lo que en esta investigación según lo revisado se sugiere para prevención de Mo, utilizando tintura madre y té al temperatura o frío.

Y del grado 2 según la OMS o el grado 1 de INC de Mo en adelante o una vez ulcerado el paciente, se podrían dosificar la mezcla de Co y miel o aloe vera, lo que combinaría 3 terapias complementarias, siendo efectivo en la prevención y para control de síntomas a bajo costo en estadios iniciales, pero evidentemente falta comprobar con mayor investigación si es verdad que solo el componente químico carotenoide sea el único responsable de sus efectos reepitelializantes benéficos en Mo, si es o no viable una reacción con los medicamentos administrados en ese momento, para tratar el cáncer.

Se necesitan más estudios que avalen científicamente la mejor forma de extracción de los componentes y un equipo interdisciplinario para revisar la integración de esta terapia complementaria en la práctica clínica y en odontología. Así como la regulación y acreditación legal como se ha hecho en muchos otros países del mundo, no solo de Co, sino de muchos otros productos que contengan plantas medicinales, reasignándoles un lugar al lado del tratamiento convencional dentro del sistema de salud en caso de que comprueben sus efectos o desarrollando registros que permitan al profesional y paciente, asegurar su efecto, calidad, utilidad y posibles riesgos al ingerirse, generando la confianza y opción de utilizarlos o no.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corrales RIE, Reyes Pérez, Piña GR. Plantas medicinales de interés estomatológico, 16 ABR. 2014; 53(256): 79-98.
2. Jaric S, Kostic O, Mataruga Z, Pavlovic D. and Pavlovic M. Traditional wound – healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe). ETNOPHARMA. 2018; 211:311-328.
3. Aranda A, Viesca C, Sánchez G, Ramos VM, Sanfilippo J, La materia médica en el Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis, MED. UNAM. 2003; 46: 12-17.
4. Fonnegra RG, Jiménez RSL. Plantas medicinales aprobadas en Colombia, 2da. ed. Universidad de Antioquia, 2017.
5. Abudunia AM, Marmouzi I, Faouzi MEA, Ramli Y, Taoufik J, El Madani N, Essassi EM, Salama A, Khedid K, Ansar M and Ibrahimi A. Anticandidal, antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of *Calendula arvensis* flowers. MYCO MED. 2017; 27: 90 – 97.
6. Águila GB, Menéndez CR, González RC and Fernández FD. Extracto acuoso de *Calendula officinalis* (Estudio preliminar de sus propiedades). CUB PLANT MED. 2000; 5: 30-31.
7. Fonnegra RG, Villa L. Plantas medicinales usadas en algunas veredas de municipios del Altiplano del Oriente Antioquia Colombia, ACT BIO. 2011. 33(95):219, -227, 250
8. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023, OMS, 2013.

9. González RMA, La aspirina Historia de la Medicina, MÉD. DE LA UNIV. VERA. 2002; 2(2):46-8.
10. Gómez AR, Real Sociedad Española de Química, Aislamiento de la morfina 200 años de un descubrimiento fundamental para la química moderna. AN. QUIM. 2006; 102(2):45-53.
11. Barrales CHJ, Soto HRM. Taxoides: Metabolitos secundarios del árbol del tejo *Taxus* spp. REV. CHAP. S. CIEN. FOREST. Y DEL AMBIENT. 2012; 18(2): 207-218.
12. Jiménez EM, Tarin JMR, Mendoza JV. Tlaminine Panomacani Manual de uso de plantas medicinales FARM. VIV. 2015:100.
13. Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea, Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. 2013: 176-178.
14. Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios. Comunicado 059 – Trabajo conjunto de la institución con la Federación Nacional de la industria Herbolaria, Medicina Alternativa, Tradicional y Naturista AC. (FNIHMATN), Cumplirán con etiquetado adecuado y normas oficiales de producción. 17 DE OCT. 2018.
15. Secretaría de Salud, Hacia una política farmacéutica integral para México, 2005, 60-165.
16. Palacios de DM. Las tinturas madre homeopáticas de *Calendula officinalis* y *Echinacea angustifolia* como antiséptico oral. MED HOM. 2013; 6(3):112-126.

17. Hernández HSE. Cicatrización de los tejidos de la cavidad oral post extracción del tercer molar, en pacientes tratados con tintura madre de *Calendula officinalis* L. ORAL. 2009; 10(30): 494-497.
18. Muñoz CLM. Plantas medicinales españolas (*Calendula officinalis* L. *asteraceae*). MED NAT. 2004; 5: 257-261.
19. Moore T, Sánchez VLP, Desmarchelier C, Asociación Argentina de Fitomedicina y Centro orientamiento educacional Italia, Manual de Cultivo y Manejo de *Calendula officinalis* L, Proyecto de Atención primaria de la Salud con plantas medicinales y fitomedicamentos "Cultivando la Salud" Municipio de Malvinas argentinas Provincia de Buenos Aires, Argentina, 2006.
20. Mubashar SS, Fareed KM, Texeira RJB, Augusti BA and Linde AM. Phenolic profile, antioxidant activities and genotoxic evaluations of *Calendula officinalis*. FOOD BIOCHEM. 2015; 39: 316-324.
21. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Atlas de las plantas de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009:3.
22. Libro blanco de la homeopatía, Cátedra Boiron de homeopatía universidad Zaragoza, 2015. 17-69.
23. Pereyra RE, Fuentes DD, Medicina Tradicional versus Medicina Científica ¿En verdad somos tan diferentes en lo esencial? ACTA MED. PER. 29(2) 2012 pp. 63.
24. Martin D, Navarro Del HJ, Villanueva BD, Fernández RR, Fornari T and Reglero G. Bioaccessibility and antioxidant activity of *Calendula officinalis*

- Supercritical extract as affected by in Vitro Co Digestion with Olive Oil. AGRIC FOOD CHEM. 2016; 64:828 – 837.
25. Fang ML and Herrera HA, Díaz CA. Enjuagues de *Calendula officinalis* como alternativa de los antisépticos orales. CUB DE ESTOMATO. 2013; 50(4):436-442
26. Instituto de Biología UNAM Herbario Nacional, Sala Dahlia, Responsable Calvillo LC, no. folio 117260. 2011 [<http://www.ib.unam.mx>]
27. Maji SS. Gururaj SB. Jyotirmayee R, Bhushan K and Kumar S. Efficacy of *Calendula officinalis* Extract (Marigold Flower) as an Antimicrobial Agent against Oral Microbes: An Invitro Study in Comparison with Chlorhexidine Digluconate. CLIN AND DIAGN RES. 2017; 11(10): 5-10.
28. Lastra VH, Piquet GR. *Calendula officinalis*, CUB. FARM. 1999;33(3):188-194.
29. Belabbles R, El Amine DM, Djabou N, Ilias F, Tabti B, Costa J and Muselli A, Chemical Variability Antioxidant and Antifungal Activities of Essencial Oils and Hydrosol Extract of *Calendula arvensis* L. from Western Argelia. CHEM BIODIVER. 2017; 14:1-14.
30. Martínez F.S, González GJ, Culebras JM and Tuñon MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. NUTR HOSP. 2002; XVII (6): 271 – 278.
31. Nicolaus C, Junghanns S, Hartmaan A, Murillo R, Ganzera M, Irmgard Merfort. In vitro studies to evaluate the wound healing proprieties of *Calendula officinalis* extracts. J OF ETHNOPHARMA. 2017; 196: 94-103.

32. Madrid MA, Mahecha LC, Oviedo VA, Chaves M, Roa NS, García DA and Moreno GC. Efecto de la *Calendula officinalis* en la proliferación de fibroblastos gingivales humanos. UNIV ODONTO. 2010; 29(63): 107- 112.
33. Banakar SM, Veerapur VP, Thippeswamy BS, Jagadeesh NV, Gavimath CC and Saad ZA. Protective Effect of *Calendula officinalis* Flower Extract in Acetic Acid – Induced Ulcerative Colitis in Rats. HERB SP AND MEDICINAL PLANTS. 2016; 22(3):225-237.
34. Babaee N, Moslemi D, Khalipour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, Baradaran M, Taghi KM, Pouramir M and Moghadamnia A. Antioxidant capacity of *Calendula officinalis* flowers extract in prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. PHARMA SCIENS. 2013; 21: 181.
35. Cioinac SE, Use of Calendula cream balm to medicate the feet of diabetic patients: Case series, INT. J. OF NURS. SCIENS. 2016; 3: 102-112.
36. Carvalho AFM, Feitosa MCP, Coelho NPMF, Rebêlo VCN, Castro JG, Sousa PRG, et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. REV ESC ENFERM USP. 2016;50(4):626-632,
37. Naverac AM, de Grado CP and Gil LF. Periodoncia para el Higienista (Uso de colutorios en la Clínica Periodontal) PERIO Y OSTEO. 2007; 17(1) 11: 41-52.
38. Singh M and Bagewadi A. Comparison of effectiveness of *Calendula officinalis* extract gel with lycopene gel for treatment of tobacco – induced

- homogeneous leukoplakia: A randomized clinical trial. INT PHARMA INV. 2017; 7 (2): 88- 92.
39. Lozoya LX, Los fitofármacos en la clínica moderna: de la tradición a la alta tecnología, México, DF. Simposio IMSS FARMASA. 2001; 5: 5, 19-25, 42-46.
40. Mahyari S, Mahyari B, Ahmad SE, Malaekheh BN, Pardis SJ, Sahebkar A, Hooshang AM. Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* and *Calendula officinalis* extracts in patients with gingivitis: A randomized double-blind placebo –controlled trial. 2016; 22: 93-98.
41. K-trix Enjuague bucal de *Calendula officinalis* con permiso REF 100012500, [http://www.drogueriadelnorte.oferto.co/main-producto-id-1271tk_trix_enjuague_bucal_x_180_ml]
42. DentiCare Enjuague bucal de *Calendula officinalis* Colombia. Nature's Sunshine [<https://odontologos.com.co/noticia/denticare-la-solucion-natural>]
43. Crema dental de *Calendula officinalis*. notificación sanitaria NSOCO9941-03CO Colombia. [<http://www.homeopatiaquanta.com/boca/1939-crema-dental-de-calendula-x120gr.html>]
44. Colutorio de *Calendula officinalis* y *menta* [<https://www.caressnatura.pt/suplementos/beleza/colutorio-calendula-smenta-dtc2146>]
45. Mamert S, Hieronimi H, Albesa E, Ortiz M, El huerto medicinal, Cultivo y uso de las plantas medicinales y aromáticas, Un camino hacia la salud integral, 6 ed. Tierramor 2010; 80.

46. Carmona FR, López HOD, González SML, Relación entre índice de refracción y sólidos totales en extractos acuosos de *Calendula officinalis* L. (*Caléndula*) y *Ocimum sanctum* L. (*albahaca morada*), CUB. DE PLANT. MED. 2009;14(3):23-28.
47. Lobos CG, Farmacovigilancia en la fitoterapia, Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, BOL. DE FARMACOVIGILANCIA. 2018;11:1-3.
48. Carrillo RJ, Simón NE, Gil RMG, Rodríguez FMR, Asociación Mexicana de Cirugía Bucal y maxilofacial, colegio mexicano de cirugía bucal y maxilofacial. Vol.7 (3) Sept-Dic. 2011. 104-108.
49. Ríos HMA, Hernández MM, Los genes supresores de tumores y el cáncer, Instituto Nacional de oncología y radiobiología, REV. CUB. ONCOL. 2001;17(1):65-71.
50. Contreras W. Venegas B. Virus papiloma humano en cáncer oral y orofaríngeo, revisión de la literatura, INT. J. ODONTOSTOMAT. 2015;9(3):427-435
51. Instituto Nacional de Cancer (INC)
[<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>]
52. Meijerman I, Beijnen J, Schellens JHM, Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction, Complementary and alternative medicine during cancer. ONCOLOGIST. 2006; 11(7):742-52.
53. Lanza EDG, Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte I. Odontostomato. 2011; 8 (17): 14- 25.

54. Nazar DMD, Navarrete FG, Disqueratosis congenital, Caso clinic, Dermatologia Rev. Mex. 2011;55(5):296-300.
55. Sagaseta IM, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Duran G. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales, Anales Sis San Navarra 2003:26.
56. Alonso CP, Basté DMA. Creus VM, Del Pino GB, Gómez BC, Gómez AG, Gorgas TMQ, Muro PN, Pellicer JMA, Sotoca MJM, Trullas AM, Valles FR, Prevención y tratamiento de la Mucositis en el paciente onco-hematológico. 2001; 25(3):139-149.
57. Mora MD, Gómez GFJ, Noreña LY, Lopez JP. Ortega VV. Evaluación de terapias alternativas en Mucositis oral experimental. AV. ODONTOESTOMATOLO. 2016;32 (6): 291-300.
58. Instituto Nacional de Cancer, Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia a la cabeza y el cuello, 22 de septiembre de 2017. [<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/boca-garganta/complicaciones-orales-pro-pdq>]
59. Harrison LB, Sessions RB, Kies MS, Cáncer de cabeza y cuello enfoque multidisciplinario, tomo 1, 4° ed. Amolca, 194-372
60. Gallego GC. La Mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo, FAC ODONT. UNI. DE ANT. 2007: 18 (2): 84-92.
61. Cuevas GMV, Echevarría YP, Díaz ACM y Cuevas GJC. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos. Revisión de la literatura y experiencia en el Hospital General de México. ODONTOSTOMAT. 2015; 9(2): 289-294.

62. Tejada DFJ, Ruiz DMR, Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. ENF. GLOB. 2010; 18
63. Zakaria S, Natural Remedies Target Different Therapeutic Pathways in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo or Radiotherapy. 2017; 5(1, 4):1-6.

ANEXOS



ANEXO 1 Co de colores naranjas y amarillos²⁶.



ANEXO 2 Co colores violáceos recolectados en Texcoco, Estado de México²⁶.