



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MICOSIS OPORTUNISTAS RELACIONADAS A CÁNCER
ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

EDUARDO COSME ESPINDOLA

TUTOR: C.D. VÍCTOR MANUEL MIRA MORALES

CD. MX.

2019



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.

A mi madre y a mi padre, por el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de mi vida, el apoyo emocional, económico. El gran ejemplo de son para mí, para continuar y llevar a cabo mis objetivos.

A mi mamá, Ma. Esther Espindola Villagomez, a quien admiro, respeto y adoro, su guía me ha llevado muy lejos, me ha hecho creer que todo lo que te propongas en ésta vida lo vas a lograr. Es la primera en impulsarme a que realice cosas que no imaginaria yo que soy capaz de hacer. Siempre ha velado por mí, mi seguridad, estudios y le voy a estar eternamente agradecido.

A mi papá, Eduardo Cosme Lera, quien a través de su sabiduría me ha enseñado a tomar buenas decisiones, a no rendirme, y saber que se puede hacer cualquier cosa con un poco de esfuerzo.

A mi adorada hermana, Diana Laura Cosme Espindola, quien a pesar de todo siempre puedo contar con ella. Que también ha aportado mucho en mi crecimiento como persona, como profesional, y me alegra tenerla en mi vida, y que forme parte de todos mis éxitos y fracasos, porque sea lo que sea, siempre me apoya.

A mis amigos, Joaquín, Yaghia, que a pesar de la distancia y el tiempo puedo contar con ellos, los quiero muchísimo. Los consejos, el apoyo y el ánimo que me dan, me ayuda a continuar, a seguir adelante y forjar nuevos planes.

A mis compañeros de la facultad, buenos o malos, me han ayudado a seguir en el camino de la odontología, pero en especial a una de mis mejores amigas, una de las mejores personas que conocí ahí, a mi entrañable amiga Paola Poblete, a quien me ha soportado en las mejores y peores versiones de mí, a quién puedo llamar, pedir apoyo y sé que siempre va a estar para mí, como yo para ella.

A mis profesores de la facultad de odontología, algunos más que otros, que se encargaron de ayudarme a formarme como dentista, algo que estoy a nada de logra, y que a pesar de que he sido uno de sus tantos alumnos, su trabajo para mi es tan valioso, porque estoy a un paso de realizar éste sueño, al que le he invertido mucho.

A mi tutor, Víctor Manuel Mira Morales, a quien le agradezco muchísimo su apoyo en ésta última etapa de la licenciatura, y que le voy a estar muy agradecido por ello, ayudarme a dar el último brinco.

A la Coordinadora María Eugenia, por su apoyo, tiempo y comprensión en esta última etapa en la licenciatura.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a quien le estoy eternamente agradecido por todo lo que me ha brindado desde que soy parte de ella, tantas oportunidades y experiencias nuevas, a las personas que conocí, por lo que espero algún día poder regresarle un poco de lo mucho que me ha dado.

Índice

	Pág.
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO	9
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE MICOLOGÍA ORAL	10
1.1 Introducción y generalidades de micología	10
1.2 Propiedades generales de los hongos	11
1.3 Procedimientos, técnicas de diagnóstica y hongos contaminantes	11
1.4 Levaduras	15
CAPÍTULO 2. GENERALIDADES DE CÁNCER ORAL	17
2.1 Anatomía de cavidad oral	17
2.2 Definición y generalidades de cáncer	22
2.2.1 Carcinogénesis	23
2.2.2 Factores de riesgo	24
2.2.3 Angiogénesis y metástasis	25
2.2.4 Estadíaje Tumor primario, ganglios linfáticos regionales, metástasis distante, (TNM)	25
CAPÍTULO 3. TIPOS DE CÁNCER ORAL	27
3.1 Características	27
3.2 Factores de riesgo	27
3.3 Grupos etários	29
3.4 Tipos de cáncer oral	30
3.4.1 Tumores malignos derivados del <i>epitelio</i> :	30
3.4.2 Tumores malignos derivados del <i>tejido conectivo</i>	32
3.5 Signos y síntomas	33
3.6 Auxiliares de diagnóstico	33
3.6.1 Métodos de tinción	33
3.6.2 Métodos basados en la iluminación con luz	

	fluorescente y métodos combinados.	34
3.7	Diagnóstico	34
3.8	Epidemiología	35
3.9	Tratamiento	35
	3.9.1 Cirugía	35
	3.9.2 Radioterapia	37
	3.9.3 Quimioterapia	38
	3.9.4 Inmunoterapia	39
	3.9.5 Terapia dirigida	39
CAPÍTULO 4.	TIPOS DE MICOSIS ORALES	40
4.1	Candidosis	40
	4.1.1 Género y especies que provocan las micosis	40
	4.1.2 Marco histórico	41
	4.1.3 Características microscópicas	41
	4.1.4 Características macroscópicas	42
	4.1.5 Tipos de micosis que provoca	42
4.2	Aspergilosis	45
	4.2.1 Marco histórico	45
	4.2.2 Género y especies que provocan las micosis	45
	4.2.3 Características microscópicas	45
	4.2.4 Características macroscópicas	46
4.3	Mucormicosis	46
	4.3.1 Marco histórico	47
	4.3.2 Género y especies que provocan las micosis	47
	4.3.3 Características microscópicas	47
	4.3.4 Características macroscópicas	47
4.4	Histoplasmosis	48
	4.4.1 Marco histórico	48
	4.4.2 Género y especies que provocan las micosis	48
	4.4.3 Características microscópicas	48

4.4.4	Características macroscópicas	48
4.5	Coccidioidomicosis	50
4.5.1	Marco histórico	50
4.5.2	Género y especies que provocan las micosis	50
4.5.3	Características microscópicas	50
4.5.4	Características macroscópicas	50
4.6	Definición de Paracoccidioidomicosis	51
4.6.1	Marco histórico	51
4.6.2	Género y especies que provocan las micosis	51
4.6.3	Características microscópicas	52
4.6.4	Características macroscópicas	52
4.6.5	Tipos de micosis	52
CAPÍTULO 5. MICOSIS ORALES ASOCIADAS A CÁNCER ORAL		54
5.1	Micosis más común asociada a cáncer oral	54
5.2	Tratamientos de micosis en cáncer oral	58
5.3	Manejo odontológico	60
5.4	Prevención en micosis	62
CONCLUSIONES		64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		66

INTRODUCCIÓN

Las micosis son alteraciones oportunistas, ocasionadas por diferentes hongos. Las zonas de mayor incidencia son las mucosas de la boca, vagina, piel y uñas.

El enfoque de este trabajo es la asociación que tienen las micosis como oportunistas en pacientes con cáncer oral, con respecto a la inmunodepresión del hospedero. Conocer la micosis o las micosis más comunes en lograr la invasión, replicación y manifestaciones clínicas sobre éste grupo de pacientes en particular. Las zonas de preferencia para proliferar de los hongos. Y además de analizar cuáles son las causas relacionadas que tienen los tratamientos de cáncer en los pacientes y la susceptibilidad para desarrollar alguna micosis. Se estima que alrededor de una quinta parte de los cánceres causan algún tipo de infección secundaria.

El análisis principal es el tratamiento de radioterapia y quimioterapia o la combinación de éstas para combatir el cáncer oral de los pacientes, además de los hábitos que tienen o que desarrollan en el proceso, ya sean perniciosos de higiene, alimentación y de cuidados que el médico oncólogo tratante les hayan indicado para respaldar su tratamiento de cáncer y así asociarlos para poder prevenir, interceptar, eliminarlos o favorecerlos de tal modo poder combatir estos hongos, ya sean pacientes potenciales para padecerlos o pacientes que ya los padecen.

Así mismo conocer las especies más comunes en presentarse, para poder obtener una ventaja como cirujano dentista de práctica profesional para tomar acciones y brindar un mejor manejo de éstos pacientes, para beneficiar su calidad de vida, ya que cuentan con un antecedente de una enfermedad invasiva y destructiva.

Sensibilizar y concientizar al paciente al respecto, ya que muchas veces dejan a un lado el cuidado de otras cuestiones por enfocarse en una sola. Hacer entender que pueden desarrollar algún tipo de micosis y que esto

va a afectar directamente la calidad de vida, así como el avance y mejora en el tratamiento previo del paciente.

OBJETIVO

Determinar las micosis más comunes en paciente con cáncer oral, por inmunodepresión.

Identificar los factores que causan la inmunodepresión en pacientes con cáncer oral.

Conocer los géneros de hongos que se vuelven oportunistas en esta condición.

CAPÍTULO 1

GENERALIDADES DE MICOLOGÍA ORAL

1.1 Introducción y generalidades de micología

Las micosis oportunistas están en una constante evolución y crecimiento, por lo cual el diagnóstico y el tratamiento son más puntuales. El número de pacientes con algún tipo de micosis es alto, ataca principalmente a personas de la tercera edad, niños y pacientes inmunocomprometidos, ya sea por alguna enfermedad que ataca al sistema inmune, o algún tratamiento que lo deprime, como quimioterapias, radioterapias.

El contagio más común suele ser por inhalación, contacto o ingestión.

La *Candida* es la micosis más frecuente, pero ha tenido un cambio progresivo en cuanto a la genética, y etiología.

De acuerdo a la literatura, las variaciones etiológicas son diferentes en cada país u hospital. Esto puede depender del manejo al protocolo de sus pacientes que suele ser diferente. “La mortalidad atribuida sigue siendo alta, aunque varía del 30% en la candidiasis invasora al 90-100% en determinadas presentaciones clínicas de escedosporiasis y mucormicosis.”¹

Uno de los desafíos importantes para el manejo de las micosis orales, es la complejidad de los pacientes con respecto al antecedente patológico y la creciente diversidad de hongos. “La inmensa mayoría de estos hongos desempeñan un papel importante en el reciclado de la materia orgánica en descomposición y contribuyen de forma eficiente a que los sistemas estén equilibrados.”²

“A penas una cantidad mínima de las micosis, puede ser autógena o causar algún tipo de enfermedad, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* e *Histoplasma* son la causa del 90% del millón y medio de muertes anuales que se estima están asociadas con las micosis invasoras.”³

1.2 Propiedades generales de los hongos

De acuerdo con la literatura, los hongos no necesitan ser parásitos en ningún sistema vivo, como el ser humano, u otros animales para poder sobrevivir o reproducirse.

Para que una micosis se instale, el medio debe ser un suelo enriquecido con materia orgánica y compuestos nitrogenados, este nicho es al cual se han adaptado muy bien.

1.3 Procedimientos, técnicas de diagnóstica y hongos contaminantes

Para poder obtener una muestra y obtener un resultado real, se debe ser muy cuidadoso, porque si el paciente presentó algún otro padecimiento, ya tener un antecedente de tratamiento registrado en el cuerpo, por lo tanto se debe tener un manejo muy minucioso, con un protocolo bien estructurado. Ya que el paciente puede tener residuos del tratamiento en el cuerpo (piel, axilas, genitales, boca), lo cual nos lleva a un resultado erróneo o alterado, (tabla 1)⁴.

Las principales muestras son de escamas de piel, polvo de uñas, pelos, piel, mucosas, o muestras pulmonares como esputo, lavado broncoalveolar (LBA) y cepillado broncoalveolar (CBA).

Tabla 1 Muestras más comunes, etiología más probable, recogida, transporte y hogos contaminantes.

Muestra	Hongo probable	Recogida y transporte	Tiempo y temperatura de transporte y conservación	Notas
Abscesos subcutáneos		Aspirar con jeringa y aguja. Transporte anaerobio o inoculación directa ≥ 1 ml.	≤ 24 h, temperatura ambiente (TA)	Muestra de la base de la lesión y pared del absceso
Biopsias	Levaduras, hongos filamentosos. Siempre que se sospeche de una micosis profunda	Usar estrictas condiciones de asepsia y tomar la muestra de la zona central de la lesión. Colocar la muestra en un tubo o frasco estéril con suero fisiológico estéril no bacteriostático para prevenir la desecación.	≤ 24 h, TA, Almacenar a 4°C	Sospecha de zigomicetos y hongos dimórficos, procesar inmediatamente. Biopsias obtenidas por Punch: pueden utilizarse para las lesiones de piel.
Catéter	<i>Candida spp.</i> <i>Malassezia spp.</i>	5cm. Distales colocarlos en un contenedor estéril.		No estandarizado actualmente.
Conjuntival y exudado lacrimal		Tomar muestra con torunda estéril de algodón o alginato cálcico, humedecida en medio de cultivo o suero fisiológico estéril, frotar la zona lesionada suavemente e introducir la torunda en el medio de transporte.	Si se dispone de los medios de cultivo es preferible hacer la inoculación directamente.	
Corneal, rapado	<i>C. albicans</i> , Hongos filamentosos muchas especies (<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>Paecilomyces.</i> , <i>Penicillium spp.</i> , hongos de matíáceos)	Inocular directamente en el medio y en el porta, mediante raspado con espátula. Obtención de la muestra por el oftalmólogo en quirófano; después de raspar varias veces la córnea con un asa de Kimura o con bisturí, se debe sembrar en placa Petri en X o en C clavando	Se puede guardar a temperatura ambiente si se retrasa su envío al laboratorio.	Sembrar tocando con ambos lados de la espátula dibujando una C en el medio.

		el asa en el agar.		
Espacios interdigitales	Dermatofitos	Limpiar la zona con alcohol al 70%. Raspar con un bisturí estéril y depositar en una placa de Petri estéril. En el caso de que no haya exudado, tomar con torunda.	El transporte de la muestra debe ser inmediato. Conservar muestra a temperatura ambiente mejor que a 4°C.	No usar torundas, solo cuando hay exudado o sea en piel o membranas.
Heces	Solo se recomienda en candidiasis diseminada.	Si las heces son formadas, homogeneizar con suero fisiológico estéril.	Transportar inmediatamente. Almacenamiento a 4°C.	
Herida	Levaduras, micetomas, actinomicosis, y esporotricosis.	Muestra aspirada de la parte profunda y transporte de la jeringa sin aguja. Remitir en un contenedor estéril. Si se utiliza hisopo, deberían remitirse varios.	Transporte inmediato.	Muestra el margen activo. Si la muestra se recoge por cirugía, remitir una porción de absceso.
Líquido intraocular	Endoftalmitis y celulitis orbitaria.	La muestra la recoge el oftalmólogo en quirófano, por punción y aspiración de fluido.	≤24 h.TA.	Si es lavado intraocular, centrifugar antes de sembrar.
Líquidos estériles (LCR, pleural, peritoneal)	<i>Candida spp.</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	Tras la preparación adecuada de la zona, obtener el líquido con jeringa en condiciones de esterilidad. Transferir a tubo estéril. Recoger como para bacterias 2ml en contenedor estéril.	Procesamiento inmediato. ≤24h. TA. Nunca refrigerar.	El aspirado o biopsia cerebral pueden ser necesarios.
Oral	<i>Cándida spp.</i> <i>Paracoccidioide s brasiliensis</i>	Tomar con hisopo de la lesión activa; enjuagar con solución salina para <i>Candida</i> . Medio de transporte para el hisopo o contenedor estéril.	≤24H.TA.	Medio selectivo para levaduras.
Orina	Sospecha de candidosis	Primera orina de la mañana en contenedor	≤15 min., TA. ≤24h, 4°C	Usar la orina de la parte media de la

	urinaria. Candidosis diseminada y criptococosis. Levaduras	estéril. Orina obtenida por sondaje. Orina post masaje prostático. Volumen necesario entre 10 y 50ml.		micción. Puede utilizarse para detección de antígeno de histoplasmas
Pelos	Sospecha de tiña de cabeza. <i>Trichophyton spp.</i> <i>Microsporun spp</i>	Limpiar la lesión con alcohol al 70% o con agua destilada estéril. Seleccionar el área, arrancar con pinzas al menos 10-12 pelos frágiles que estén fragmentados, o que presenten fluorescencia a la lámpara de Wood y recoger escamas.	Contenedor seco si se hace con hisopo sembrar directamente $\leq 72h$. TA.	Depositar en una placa petri estéril. Para el transporte no usar tubos que mantengan la humedad, favorece el sobrecrecimiento bacteriano
Piel lampiña	Sospecha de infección por dermatofitos y candidosis cutánea.	Desinfectar con alcohol de 70%. Raspar el borde de la lesión con un escarpelo, bisturí o porta. La muestra debe tomarse de la parte periférica de la lesión que va a ser donde van a estar los hongos en su fase proliferativa, mientras que en el centro de la lesión la mayoría de éstos hongos pueden ser no viables.	Colocar una gota de agua sobre la lesión para evitar que las escamas vuelen. Directamente sobre el medio o en contenedor estéril o entre dos portas. $\leq 72h$.	La humedad, favorece el sobrecrecimiento bacteriano.
Piel lampiña, pitiriasis versicolor.	<i>Malassezia spp.</i>	Adherir cinta adhesiva (scotch) de varias zonas de la piel para observación directa en el microscopio.	Raspar varias lesiones de la piel sobre placa Petri.	
Respiratoria s: esputo, aspirado traqueal, aspirado bronquial, lavado broncoalveol ar.	Micosis profundas (Blastomicosis, candidosis, coccidioidomico sis, histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis) y actinomicosis de localización	Recoger 3 esputos en 3 días consecutivos. La utilidad de ésta muestra viene condicionada por su calidad en función al número de leucocitos polimorfonucleares e histocitos en la muestra. Cuando sea posible lavado broncoalveolar,	Contenedor estéril >1 ml. $\leq 2h$. / $\leq 24h$, 4°C.	Esputo de 24 h. no aceptable. Los hongos dimórficos sobreviven poco tiempo. Requieren procesamiento inmediato. Hacer las extensiones para tinciones de Gram, Giemsa.

	pumonar. Levaduras, hongos filamentosos	cepillado bronquial.		
Sangre	Sospecha de criptococosis, candidosis, histoplasmosis diseminada y otras fungemias.	Desinfectar la zona con compuesto iodado. Sistemas automatizados. Medios bifásicos de infusión cerebro-corazón. Extraer la máxima cantidad de sangre recomendada.	≤24 h.	La mayoría de las <i>Candida spp.</i> Se puede recuperar en los hemocultivos. Si se usa un sistema automatizado determinar qué hongos se pueden detectar.
Uñas	Sospecha de onicomicosis. <i>Trichophyton spp.</i> <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>scopulariopsis brevicaulis</i> . Otros hongos filamentosos de más difícil interpretación.	Desinfectar con alcohol 70%. Lesiones dorsales: raspar la superficie y desecharla, recoger la parte profunda. Lesiones subungueales o distales: recoger los residuos de debajo de la uña con unas tijeras estériles y posteriormente raspar con un bisturí estéril la parte inferior de la uña. Lesiones periungueales: tomar escamas o exudado.	Depositar la muestra en placa Petri estéril o en tubo. ≤72h.	La humedad favorece el sobrecrecimiento bacteriano.

1.4 Levaduras

Las levaduras son hongos que crecen con bacterias aisladas en forma de esferas, elipsoides alargadas, algunas pueden presentar hifas. “Las dimensiones pueden oscilar de 1 a 9 µm de ancho y 2 a más de 20 µm de longitud según la especie, nutrición, edad y otros factores.”⁴

En su mayoría las células de las levaduras forman conidios. Las levaduras hifales, producen artroconidias (o artrosporas) por formación de septos dobles en las hifas, que luego se escinden.

Las levaduras pertenecen a dos clases de hongos: ascomicetos o basidiomicetos. “Las levaduras ascomicéticas forman ascas libres, con 1 a 8 ascosporas, y en las especies hifales las ascas están desnudas.

Las ascosporas de la levadura son muy resistentes a temperaturas altas, En el caso de levaduras estabilizadas en el estado diploide, éste se restaura por conjugación de las ascosporas dentro del asca.”⁴

Entre las levaduras basidiomicéticas se encuentran *Filobasidium* (*teleomorfo de Cryptococcus*), dan forma a las hifas con fíbula, que producen esporas exógenas en una protuberancia de la célula, descargando con fuerza y formando un pigmento carotenoide rojo.

Las levaduras se presentan como organismos aerobios, y algunas otras como fermentadoras. Las levaduras que fermentan, solo lo hacen a un grupo pequeño de glúcidos, hexosa y disacáridos. Levaduras oxidativas forman acetaldehído, ésteres y ácido acético. Las levaduras fermentadoras forman carbonatan en exceso, sedimentan ácidos y ésteres desagradables. “Sólo *Schwanniomyces*, *Lipomyces* y *Saccharomyces diastaticus* pueden hidrolizar almidón.”⁴

Las levaduras, pueden poseer actividad pectinolítica, síntesis de vitaminas. Hay unas conocidas como “asesinas”, que secretan polipéptidos tóxicos par otras especies, e inhiben a otros organismos o a los de su misma especie.

Las levaduras se encuentran en la naturaleza, como en el suelo, hojas, y flores en cantidades mínimas, los insectos son los que se encargan de su diseminación por el ambiente, logrando así que éstas proliferen en medios más grandes, como fruta, lagos y alimentos. Todo esto depende de temperatura, pH, humedad y azúcares simples.

“La identificación sólo puede llevarse a cabo sobre una cepa en cultivo puro, previamente aislada en una placa de medio gelificado. Se comienza examinando el aspecto de los cultivos tras incubación a 28°C durante 3 días o más.”⁴

CAPÍTULO 2

GENERALIDADES DE CÁNCER ORAL

2.1 Anatomía de cavidad oral

La cavidad oral se sitúa en la parte inferior de la cara, entre las fosas nasales y la región suprahióidea. Tiene forma ovalada.

Los arcos alveolodentarios dividen la boca en dos partes:

Parte anterior y lateral, situada fuera de estos arcos, que es el vestíbulo de la boca. Parte situada hacia dentro de estos arcos que es la boca propiamente dicha.

La boca propiamente dicha y el vestíbulo bucal se comunican entre sí por numerosos intersticios que separan los dientes unos de otros (espacios interdientales), y también por un espacio más ancho situado entre los últimos molares y la rama ascendente de la mandíbula (espacio retrodentario o triángulo retromolar).

Cuando la boca se encuentra cerrada, sin ningún cuerpo extraño o alimento, la cavidad oral es virtual, un espacio. La boca se convierte en una cavidad real y adquiere unas dimensiones considerables debido a:

1. La separación de las mejillas, agrandando el vestíbulo bucal transversalmente, por ejemplo cuando se sopla.
2. La proyección de los labios hacia delante, ampliando el vestíbulo en sentido anteroposterior.
3. La separación de la mandíbula del maxilar superior, aumentando el diámetro vertical de la cavidad.

Partes de la cavidad oral.

La boca puede considerarse una estancia con seis paredes:

- Pared anterior: Está formada por los labios.
- Paredes laterales: Están formadas por las mejillas.
- Pared inferior: Formada en su mayor parte por la lengua y por debajo de ésta una región llamada suelo de la boca.

- Pared superior: Formada por la bóveda palatina o paladar.
- Pared posterior: Es realmente un orificio irregular llamado istmo de las fauces que comunica la boca con la faringe.

Los anexos de la boca son los dientes, las encías y las amígdalas. La cavidad oral se subdivide clásicamente en dos zonas: El vestíbulo oral y la cavidad bucal propiamente dicha; el conjunto de ambas constituye la cavidad bucal en sentido amplio.

El vestíbulo oral se sitúa entre las mejillas y los labios por un lado, y los dientes y procesos alveolares de maxilar superior y mandíbula por otro. “La cavidad oral verdadera es el espacio situado por dentro de las arcadas dentarias, así cuando las arcadas dentarias están cerradas y la dentición es completa no existe comunicación directa entre el vestíbulo y la cavidad oral verdadera.”⁵

La parte posterior de la boca se constituye por el istmo de las fauces, formado por la úvula, los pilares anteriores del velo del paladar y la lengua.

Los labios y las mejillas constituyen la pared externa del vestíbulo, que es muy elástica y está formada por una placa muscular constituida por los músculos orbicular de la boca y bucinador que se fijan firmemente a la piel de la cara de modo que ésta sigue el movimiento de los músculos.

Intraoralmente esta placa muscular está laxamente revestida por la mucosa bucal. Los labios se unen lateralmente en los ángulos de la boca o comisuras.

Las encías están revestidas por mucosa bucal, cuyo tejido conectivo se adhiere firmemente al periostio. Sin embargo, en la zona de transición entre mejillas y labios con la encía sólo existe una unión laxa entre periostio y mucosa. Los procesos alveolares están revestidos por un grueso epitelio formado por células planas y estratificadas que se une firmemente al tejido conectivo de la mucosa, el cual presenta altos procesos papilares.

Cavidad oral La cavidad oral en sentido estricto se sitúa por dentro de las arcadas dentarias y se extiende por la región del dorso de la lengua hasta el istmo de las fauces.

El piso de boca está formado por los músculos milohioideos que se extienden desde las líneas milohioideas de la mandíbula hasta el rafe medio y el hueso hioides.

Las glándulas sublinguales se disponen, una a cada lado, en el piso de la boca.

El techo de la cavidad bucal está formado por dos zonas muy diferenciadas: los dos tercios anteriores del paladar que constituyen el paladar duro y el resto el paladar blando. El paladar duro está formado por el proceso palatino de cada maxilar y las láminas horizontales de los huesos palatinos. El hueso está cubierto por periostio y una membrana mucosa. En el medio del paladar duro existe un pliegue longitudinal o rafe palatino que está fijado a la sutura palatina y termina en una pequeña elevación. El paladar blando o velo palatino, cuelga de la parte posterior del paladar duro. La úvula se proyecta en la línea media desde el borde posterior del velo del paladar. El velo del paladar juega una parte importante en la deglución.

Lengua La lengua es un instrumento para la masticación y la succión y contiene receptores del tacto y del gusto, estando también implicada en el proceso del habla. Sus principales regiones son la raíz, el dorso, y la punta o ápex. Mucosa de la lengua La superficie inferior de la lengua en la zona central forma el frenillo de la lengua, que es una estrecha banda que se dirige hacia la cara interna mandibular en su línea media. A ambos lados del frenillo, están las venas apicales de la lengua, que tienen un aspecto azulado y brillan a través de la mucosa transparente.

En el dorso de la lengua hay muchas papilas: Las papilas filiformes o papilas cónicas, se distribuyen por el dorso de la lengua donde

constituyen pequeñas elevaciones queratinizadas del epitelio, dirigidas hacia la faringe.

El eje de la papila, formado por tejido conectivo, contiene numerosas terminaciones nerviosas sensoriales. Las papilas fungiformes, son papilas rojizas de 0,5-1,5 mm de alto, que se distribuyen principalmente por los bordes y la punta de la lengua. Son más numerosas en el recién nacido que en el adulto. En el niño presentan un mayor número de terminaciones gustativas. “Las papilas caliciformes en número de 6 a 12, son papilas gustativas que se proyectan sólo ligeramente en la superficie de la lengua. Tienen de 1 a 3 mm de diámetro y se disponen en forma de V por delante de la raíz de la lengua y del surco terminal.”⁵

Cada papila está rodeada por un surco anular, el cual está bordeado por un epitelio que contiene de tres a cinco filas de botones gustativos. Las papilas foliadas, forman pliegues transversos en la mucosa en los bordes posterior y lateral de la lengua. Contienen botones gustativos en el epitelio y glándulas serosas que se abren en la profundidad de los pliegues de la mucosa. Los cuatro tipos de gusto (agrio, salado, amargo y dulce) son detectados en diferentes lugares de la lengua. No hay, sin embargo, diferencias reconocibles ni por microscopía óptica ni electrónica entre los botones gustativos que recogen estas sensaciones. La raíz de la lengua muestra los folículos linguales con numerosas glándulas pequeñas en su tejido conectivo y entre las fibras musculares. Glándulas salivares.

Durante la masticación el alimento es mezclado en la boca con la saliva, la cual actúa como lubricante, contiene la enzima amilasa para la conversión del almidón y posee acción bactericida. La secreción de la saliva es debida a un reflejo desencadenado por la estimulación de los quimiorreceptores existentes en la boca, por los movimientos masticatorios y por la estimulación psicológica. La producción diaria de saliva puede ser de hasta 1,5 litros. Las glándulas serosas, o las partes serosas de las glándulas salivares, segregan una saliva rica en electrolitos

y proteínas, mientras que las glándulas mucosas segregan una saliva densa y mucosa, que contiene pocos electrolitos y proteínas. La primera posee una función dilatoria y la segunda lubricante. Glándulas salivares menores Existen numerosas glándulas salivares menores que poseen cortos conductos, distribuidas por la mucosa de los labios, de las mejillas, de la lengua y del paladar.

Glándulas salivares mayores La parótida es la mayor de las glándulas salivares y se sitúa por delante del oído y sobre la rama ascendente de la mandíbula y el masetero. Tiene una prolongación que rodea el borde posterior de la mandíbula y penetra entre la rama ascendente y el músculo esternocleidomastoideo. La glándula se extiende un poco por debajo del ángulo mandibular, mientras que por arriba alcanza el arco zigomático.

Los dientes forman dos arcadas que separan el vestíbulo de la cavidad oral propiamente dicha (figura 1). “La forma de los dientes viene determinada por sus funciones, así, los incisivos, con su forma biselada, sirven para cortar; los caninos, firmemente anclados en los alveolos, sirven para desgarrar y sujetar y los premolares y molares que poseen unas coronas más anchas realizan la función de aplastar y triturar, y realizan el mayor trabajo masticatorio”.⁵

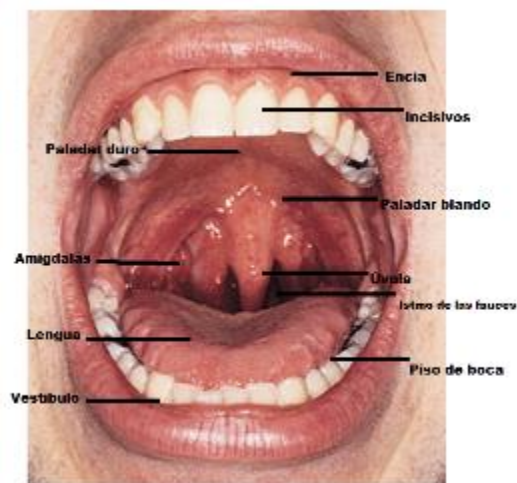


Figura 1 Cavidad oral.⁵

2.2 Definición y generalidades de cáncer oral

“Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de tumores malignos o neoplasias malignas. Una característica definitiva que caracteriza al cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina metástasis.”⁶

El cáncer oral se divide en dos grandes grupos: Los labios el vestíbulo, y la cavidad oral propiamente dicha, el segundo grupo ocurre en la orofaringe (parte media de la garganta, incluyendo las amígdalas y la base de la lengua).

Los signos y síntomas del cáncer oral son diversos y pueden no ser claros, pero son un elemento importante para el diagnóstico, Es importante tener en cuenta una visita pronta con el dentista si estas lesiones no desaparecen en dos semanas.

- Malestar, dolor o irritación que no desaparece.
- Manchas rojas o blancas.
- Dolor, sensibilidad, o entumecimiento en la boca o labios.

Hay factores que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer oral.

- Los varones tienen el doble de probabilidades que las mujeres de desarrollar algún tipo de cáncer oral.
- Los fumadores y aquellos que consumen alcohol en exceso, mayores de 50 años, estos son los factores más relevantes.
- El virus del papiloma humano (VPH), transmisión sexual, se ha asociado también al cáncer oral, con mayor incidencia en el de garganta.
- El tipo de cáncer asociado a VPH se desarrolla con frecuencia sobre la base de la lengua y en los pliegues de las amígdalas, lo cual dificulta detectarlo a tiempo.

“El 90% de los tumores malignos primarios son carcinomas de células escamosas, siendo más frecuente en el borde lateral de la lengua y su tratamiento va a depender del estadio en el que la lesión se encuentre.”⁷

Evitar factores determinantes para el desarrollo de cáncer oral es vital para reducir el riesgo de padecer algún tipo de cáncer oral, los cuales son el tabaco y el alcohol, así como el diagnóstico temprano de las lesiones orales precancerosas (figura 2) y de cáncer de células escamosas en estadios iniciales pueden facilitar el tratamiento y manejo, además de que el pronóstico es mejor, reduciendo el riesgo de muerte.



Figura 2 Lesión preneoplásica en carrillo, por tabaco.⁸

2.2.1 Carcinogénesis

“En el crecimiento normal de una célula se distingue la interfase”⁷, el cual la célula tiene su crecimiento hasta que alcanza su tamaño determinado, madurar y prepararse para su división celular, formando dos células hijas. Al proceso se le denomina mitosis celular. La división es mediada por una serie de controles que son regulados a su vez por proteínas reguladoras (Figura 3).



Figura 3 Ciclo celular. ⁷

2.2.2 Factores de riesgo

El cáncer tiene una etiología multifactorial, los cuales potencializan el riesgo. “El consumo de nuez de betel o de areca, o hábitos tales como mascar tabaco y fumar invertido, son también factores muy importantes en la etiología del cáncer oral en países de Asia.”⁹

“La incidencia de cáncer oral respecto a los demás tipos de tumores es de un 2.60%” (figura 4),⁷“en los cuales colorrectal (14,5%), próstata (12,8%), pulmón (11,8%) y mama (11,2%) son los más frecuentes. Algunos virus, como virus de ADN (hepatitis B y C), Epstein-Barr o VPH (genotipos 16 y 18), se engloban también dentro de la etiología.”¹⁰

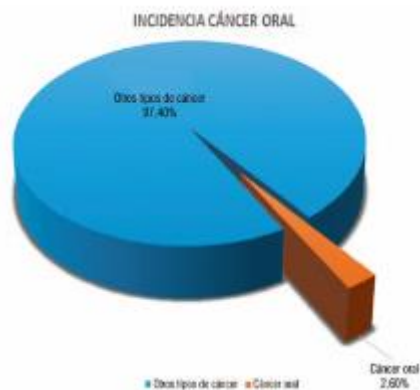


Figura 4 Incidencia de cáncer oral con respecto a los demás tipos de cáncer.

Los factores importantes del cáncer en la zona de la cavidad oral propiamente dicha son el aumento de edad, químicos en la dieta, prótesis mal ajustadas, mala higiene oral, fármacos, exposición constante a Rayos x.

2.2.3 Angiogénesis y metástasis

La angiogénesis es uno de los elementos importantes en la formación de tumores y además participa en la reproducción y curación de éstos. Cuando tenemos tejidos con células normales, los vasos se encuentran en reposo y las células secretan bajos niveles de inducción y altos niveles de inhibición. Mientras que las células malignas hacen lo contrario.

Muchas de las moléculas que se encuentran presente en los tumores de cabeza y cuello son capaces de inducir la angiogénesis y están directamente producidas por los queratinocitos. Se asocia a la interleucina 8 (IL-8) como un angiogénico. Se piensa que el contenido del estroma está directamente relacionado con la inducción de la angiogénesis.⁶

La metástasis se considera como un proceso selectivo, es un aspecto muy característico para la diseminación del cáncer. Se inicia en el origen de la neoplasia maligna y se disemina a distintos órganos del cuerpo, además de que su crecimiento se encuentra fuera de control y necesita el desarrollo de un suministro de vasos sanguíneos, permitiendo que las células viajen por el torrente sanguíneo (intravasación) y que lleguen a otro tejido, incitando su crecimiento descontrolado. “Los tumores metastásicos de la cavidad oral son poco comunes, lo cual supone el 1% de las neoplasias malignas orales. Se ha visto que la frecuencia de micrometástasis es mucho mayor cuando se trata de cáncer de cabeza y cuello.”^{6, 11}

2.2.4 Estadíaje Tumor primario, ganglios linfáticos regionales, metástasis distante, (TNM)

“El sistema de estadíaje TNM fue propuesto en 1941 por Pierre Denoix.”^{6,9}“El sistema TNM es el método de estadíaje de neoplasias

desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cancer).”^{6, 9, 12} Se considera un sistema anatómico que describe la extensión de las neoplasias primarias. Describe también su extensión por nódulos linfáticos y si ha producido metástasis a distancia.

Hoy en día, se utiliza el sistema TNM (Tabla 2) desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), actualizado en varias ocasiones hasta la última publicada en 2003. “Es muy importante el uso de este sistema de estadiaje para establecer un diagnóstico adecuado y un adecuado tratamiento.”^{6, 12}

Tabla 2. Estadiaje TNM de tumores de cavidad oral tomada de “Patel SG, Shah JP, TNM Staging of cancers of head and neck: Striving for uniformity among diversity. CA cancer J Clin 2005;55:242-58. ⁴⁸
T (Descripción del tamaño del tumor primario)
<p>Tx. El tumor primario no puede ser evaluado.</p> <p>T0. No hay evidencia de tumor primario.</p> <p>Tis. Carcinoma <i>in situ</i>.</p> <p>T1. Tumor de 2 cm de tamaño o menor.</p> <p>T2. Tumor entre 2-4 cm.</p> <p>T3. Tumor mayor a 4 cm.</p> <p>T4. Tumor invade otras estructuras como: el hueso cortical, seno maxilar, piel, músculo pterigoideo (T4a, T4b).</p>
N (estado de los ganglios linfáticos regionales)
<p>Nx. Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.</p> <p>N0. No hay evidencia de tumor primario.</p> <p>N1. Metástasis a nivel de un solo nódulo linfático ipsilateral de 3 cm o menor.</p> <p>N2. Metástasis a nivel de un solo nódulo linfático ipsilateral entre 3-6 cm de tamaño (2a). Metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales no mayores de 6 cm (2b) o metástasis a nivel de nódulos linfáticos bilaterales no mayores de 6 cm (2a).</p> <p>N3. Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm.</p>
M (Metástasis a distancia)
<p>M0. No hay metástasis a distancia.</p> <p>M1. Hay metástasis a distancia.</p>

CAPÍTULO 3

TIPOS DE CÁNCER ORAL

3.1 Características

El cáncer es una proliferación anormal de células, un crecimiento descontrolado, que invaden tejidos y órganos. “El término carcinoma hace referencia al cáncer derivado de las células epiteliales (90% de los casos de cánceres).”¹³ A la neoplasia se le conoce como una proliferación incontrolada de células somáticas, con cambios irreversibles. Encontramos dos tipos de neoplasias, benignas y Malignas. La primeras son consideradas así, cuando uno hay un compromiso de tejidos adyacentes, son localizadas y no se diseminan por el cuerpo. Y las segundas cuando son invasiva, destructivas y se diseminan.

Podemos entender por cáncer oral, todo aquel crecimiento que se efectúa en la mucosa oral. Las zonas más comunes son:

- “Labios y comisura labial.
- Mejillas.
- Suelo bucal y lengua móvil.
- Paladar duro.
- Istmo de las fauces.”^{6, 7}
 - “Complejo encía alveolo.
 - Borde lateral de la lengua.”¹⁴

Dentro de la cavidad oral se encuentran tres tipos de encía que recubren, mucosa masticatoria (encía y paladar duro), mucosa especializada (lengua) y mucosa de revestimiento (cara interna de labios, mejillas, vestíbulo, piso de boca y velo del paladar).

3.2 Factores de riesgo

El incremento del cáncer oral va en aumento, principalmente en países que están en vías de desarrollo. Ocupa el sexto lugar en las neoplasias más comunes.

Ésta patología es considerada como multifactorial. Dentro de las causas más comunes o asociadas a éste padecimiento encontramos las variaciones de geográficas, que van directamente relacionadas por el sexo y la raza, que son considerados factores genéticos. Englobando a los factores no genéticos encontramos al tabaco, alcohol, combinación de éstos, virus, como papiloma, VIH, herpes (VHS-1). Otros factores que incrementan la posibilidad de aparición de algún tipo de cáncer oral son, el reflujo gastroesofágico, nutrición, humo de cigarro en el medio ambiente (fumadores pasivos).

“El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para cáncer de boca; 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco.”⁹

El humo del cigarro expide por lo menos 30 carcinógenos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas.

“El riesgo de cáncer es directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido, riesgo relativo 1.52 en fumadores de una cajetilla/día y 2.43 en quienes consumen 2 cajetillas/día; igualmente, la aparición de segundos tumores primarios en pacientes que cesaron de fumar después de la curación de su primer cáncer es de 18% y de hasta 30% si continúan consumiendo tabaco, lo que demuestra una relación directa del cáncer de boca con el hábito de fumar.”^{7, 9}

El alcohol como ya se mencionó es otro factor de riesgo importante para padecer cáncer oral, Los mecanismos conocidos de la carcinogénesis alcohólica son deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, deficiencia de células T y de su actividad mitótica, irritación local, disminución de la acción protectora de la saliva, potencialización y solvencia de los carcinógenos del tabaco, lo que promueve su penetración en la mucosa, “desregulación del sistema enzimático del citocromo p450,14 enzima que favorece el cambio de procarcinógeno a carcinógeno, disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN,

incrementa el daño cromosómico y los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de la boca-orofaringe).”¹⁴

El incremento aumenta cuando se combina el alcohol y el tabaco hasta un 50% más.

“Dentro de los factores se encuentra el virus del papiloma muy asociado, Más de 80 diferentes tipos de virus del papiloma humano han sido identificados y existe evidencia de que al menos otras 40 variedades podrían ser clasificadas.”⁹ El portar este virus puede ser causa que los pacientes no fumadores y no bebedores padezcan cáncer oral.

“Con respecto al VIH, Se sabe que 5% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello son seropositivos a la infección”^{6, 7, 9}, pero aún no hay suficiente información para respaldar que este directamente asociado, aunque si se han encontrado pacientes que son cero positivo.

“El consumo excesivo de carnes rojas fritas o cocinadas con condimentos picantes favorece el desarrollo del cáncer oral, ya que desprenden sustancias carcinógenas como las aminas heterocíclicas.”⁹

3.3 Grupos etários

Es muy frecuente que el cáncer oral se encuentre en pacientes mayores a 50 años de edad, sin embargo los factores de riesgo (alcohol o cigarro) han aumentado el número de pacientes y disminuido la tasa de edad a 45 años. Las mujeres, los no fumadores y no bebedores también son víctimas en aumento del cáncer oral. El diagnóstico e cáncer oral depende de la etapa y localización. “El cáncer de la cavidad oral es más frecuente en ciertas regiones de Francia e India y a su vez el de laringe en Brasil (São Paulo), Italia (Varese) y España (región vasca)”⁷, “en México no es la excepción y se detecta en etapas muy avanzadas, aunque la frecuencia de cánceres de boca es baja y no aparece en las primeras 10 causas de muertes por tumores, aunque probablemente exista subcaptación en los registros.”^{7,11,12}

“Se encontró que la raza es un factor genético asociado al cáncer oral, la tasa de cáncer de cavidad oral y orofaringe es cuatro veces mayor que en caucásicos y latinos.”⁷

La proporción de este padecimiento con respecto al sexo cambió en los años 60, de 4:1.

3.4 Tipos de cáncer oral

3.4.1 Tumores malignos derivados del *epitelio*:

- Carcinoma oral de células escamosas o epidermoide (90%). Comienza de las células escamosas de la piel, revestimiento de zonas huecas como el tracto respiratorio y digestivo (figura 5).



Figura 5.7

- Carcinoma verrucoso. Posee un grado de malignidad menor, y tiene un crecimiento lento y no invasivo (figura 6).



Figura 6.7

- Carcinoma de células fusiformes (figura 7). Se presenta como un tumor bimórfico, con una superficie con pares de carcinoma epidermoide y en las profundidades células fusiformes.



Figura 7.¹⁵

- Melanoma. Se deriva de los melanocitos, y posee un grado de malignidad muy alto, muy poco frecuente. (figura 8).



Figura 8.¹⁶

- Adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide (figura 9).¹³ Es una neoplasia que afecta a las glándulas salivales.



Figura 9.

- Carcinoma basocelular (figura 10).¹³ Se origina en el estrato basal de la epidermis, o en áreas que están expuestas al sol.



Figura 10.

3.4.2 Tumores malignos derivados del *tejido conectivo*:

En función de las células conectivas de las que derivan se dividen en:

- Fibrosarcoma (figura11),⁷: derivado de fibroblastos.



Figura 11.

- Fibrohistocitoma maligno: derivado de los fibroblastose histiocitos malignos.
- Liposarcoma: derivado de los adipocitos.

- Angiosarcoma: derivado de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y linfáticos.
- Neurosarcoma: derivado de la cubierta de los nervios periféricos.
- Rbdomiosarcomas: derivado de células del músculo estriado.
- Leiomiosarcomas: derivado de células del músculo liso, son poco frecuentes en la cavidad oral.

3.5 Signos y síntomas

La literatura menciona que hay dos tipos de aparición para el cáncer, por cuestiones genéticas o de Novo.

La sintomatología general del cáncer oral podemos encontrar, dolor e hipersensibilidad, hemorragia, modificación en la oclusión, movilidad dental, mal ajuste de prótesis dentales que pueden ser fijas o removible, restricciones de la lengua, cambios de voz, disfagia, cambio en movimientos maxilares o mandibulares, parestesia o parálisis.

3.6 Auxiliares de diagnóstico

En los últimos años se ha registrado un incremento en pacientes con cáncer oral, que desafortunadamente no son detectados a tiempo, o que por falta de experiencia y conocimientos suelen ser mal diagnosticados, hasta que se encuentran en una etapa muy avanzada. Es por eso que debemos contar con unos auxiliares de diagnóstico no invasivos. Dentro de los que se engloban en este texto son:

3.6.1 Método de tinción con colorantes.

Dan evidencia de actividades celulares excesivas, y diferenciar entre los aumentos de células normales y de células anormales.

Azul de toluidina.

“La más conocida es la OraScan y consta de tres elementos que ayudan a la detección. Solución 1 (“pre rinse”); solución 2, en la que se contiene el colorante de toluidina, y solución 3 (“post rinse”).

Solución 1: “pre rinse” (20 segundos) y expectoración; después se efectúa un aclarado con agua (20 segundos) y expectoración; a continuación lavado y difusión por la boca con la mitad de la solución 2 de toluidina durante 60 segundos y expectoración y después un nuevo aclarado ahora con la solución 3: “post rinse” durante 20 segundos y expectoración. Se repite la tinción utilizando para ello el remanente de la solución de toluidina y se procede a un nuevo aclarado con agua por dos veces.”¹⁷

La posible lesión y zona de riesgo, se colorean en azul de manera que, una retención de colorante que no es eliminada por el aclarado, debe considerarse sospechosa, sobre la que deberá practicarse la biopsia convencional.

3.6.2 Métodos basados en la iluminación con luz fluorescente y métodos combinados.

La luz fluorescente es absorbida de una forma diferente cuando se es expuesto un tejido normal a uno anormal.

3.7 Diagnóstico

Un diagnóstico precoz no ayuda a que el pronóstico sea más favorable para el paciente, igual que el tratamiento sea menos invasivo y agresivo. Por lo que la literatura sugiere que un examen de rutina de la mucosa oral, con palpación digital, y visual deben ser parte.

“1. Examen de los labios. La superficie externa debe estar libre de grietas o úlceras.

2. Examen del aspecto interno labial.

3. Examen de las cadenas ganglionares de forma rutinaria: submental, cadenas submandibulares, cadenas cervicales y cadenas yugulodigástricas.

4. Visión global, atendiendo especialmente al tejido gingival y al vestíbulo.

5. Examen de mucosa yugal.
6. Suelo de boca (zona de alto riesgo de malignización).
8. Examen de la superficie ventral de la lengua.
9. Examen de la superficie dorsal de la lengua.
10. Bordes laterales de la lengua (tomar la lengua con una gasa).
11. Visualización del paladar.
12. Retirar prótesis.
13. Examen velo paladar y pilares posteriores.
14. Examen orofaringe.”¹⁸

3.8 Epidemiología

El cáncer oral tiene el sexto lugar como uno de los cánceres más frecuentes, y su porcentaje es del 2.68% hablando a nivel de todos los cánceres en el cuerpo. “Con respecto a las neoplasias malignas representa el 40% de todas ellas, cada año se diagnostican en el mundo más de 575.000 casos nuevos de cáncer oral.”^{10,19} La supervivencia a los 5 años es del 40-56% aunque varía según el tipo de cáncer:

- “70% Cáncer labial
- 30% Otras localizaciones orales.”^{6, 7, 9, 11}

3.9 Tratamiento

Durante el tratamiento de cualquier cáncer oral, todo dependerá del estadio en el que se detecta, para determinar el pronóstico favorable o desfavorable, de igual forma la recuperación o no. El tratamiento es una planificación de la vida, para mejorar su calidad de vida. Se requiere de un equipo multidisciplinario para combatirlo.

Los tres tratamientos de elección para tratar el cáncer son la cirugía, la radioterapia y quimioterapia.

3.9.1 Cirugía

La cirugía es la “extirpación del tumor y de parte del tejido sano circundante, conocido como margen, durante una operación.”²⁰

El objetivo es eliminar completamente la lesión neoplásica, sin dejar rastro de ella. Algunas veces unos necesitan más de una cirugía para ser removidos en su totalidad o se combinan los tres tratamientos de elección para la eliminación total del cáncer oral.

Los procedimientos quirúrgicos más comunes son:

- **Cirugía del tumor primario.** El tumor y un margen de tejido sano circundante se extirpan para disminuir la posibilidad de que queden algunas células cancerosas. El tumor puede extirparse por la boca o a través de una incisión en el cuello. Es posible que también deba practicarse una mandibulectomía, que consiste en la resección del hueso de la mandíbula para que el cirujano pueda obtener acceso al tumor.
- **Glosectomía.** Es la extirpación parcial o total de la lengua.
- **Mandibulectomía.** Si el tumor ingresó a un maxilar, pero no se diseminó al hueso, se extirpará una parte del maxilar o la totalidad de este. Si hay evidencia de la destrucción de la mandíbula en una radiografía, podría ser necesario extirpar todo el hueso.
- **Maxilectomía.** Es una cirugía en la que se extirpa parte o la totalidad del paladar duro, que consiste en la bóveda ósea de la boca. Se pueden colocar prótesis (dispositivos artificiales) o, más recientemente, usar colgajos de tejido blando con o sin hueso para rellenar los espacios creados durante esta operación.
- **Vaciamiento del cuello.** El cáncer de la cavidad oral y la orofaringe frecuentemente se disemina a los ganglios linfáticos del cuello. Puede ser necesario realizar un procedimiento quirúrgico llamado vaciamiento del cuello para extirpar los ganglios de manera parcial o total.
- **Laringectomía.** Es la extirpación completa o parcial de la laringe o la caja de la voz. La laringe es fundamental para la deglución porque protege la vía respiratoria al impedir que los alimentos y los

líquidos ingresen a la tráquea y lleguen a los pulmones, lo que puede causar neumonía. Es muy raro que se necesite de una laringectomía para tratar el cáncer oral u orofaríngeo. Sin embargo, ante la presencia de un tumor grande de la lengua o la orofaringe, es probable que el médico deba extirpar la laringe para proteger las vías respiratorias al tragar. Si se extirpa la laringe, la tráquea se vuelve a unir a la piel del cuello donde se realiza un orificio llamado estoma o traqueotomía (consulte más abajo). Será necesario realizar rehabilitación para aprender a hablar de una manera nueva.

- **Cirugía robótica transoral y microcirugía transoral con láser** (transoral robotic surgery, TORS). La TORS y la microcirugía transoral con láser (transoral laser microsurgery, TLM) son procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos. Esto significa que no requieren cortes grandes para acceder y extirpar un tumor. En la TORS, se utiliza un endoscopio para observar un tumor en la garganta, la base de la lengua y las amígdalas. Luego, 2 instrumentos robóticos pequeños actúan como los brazos del cirujano para extirpar el tumor. “En la TLM, se introduce a través de la boca un endoscopio conectado a un láser. Luego, el láser se utiliza para extirpar el tumor. El láser es un rayo angosto de luz de alta intensidad.”⁸

3.9.2 Radioterapia

La radioterapia es el uso de rayos X u otras partículas con alta potencia para destruir las células cancerosas. “Un régimen, o programa, de radioterapia, por lo general, consiste en una cantidad específica de tratamientos que se administran en un período determinado.”^{11, 14}

- **Radioterapia con haz externa**

Éste suele ser el tratamiento más común, se produce un haz de radiación fuera del cuerpo, que se direcciona hacia la localización del tumor. “La terapia de protones es un tipo de radioterapia con haz externo en la que se usan protones en lugar de rayos X. Con alta potencia, los protones pueden destruir las células cancerosas.”¹⁴

- **Radio terapia interna**

Cuando se administra tratamiento con radiación usando implantes, el tratamiento se denomina radioterapia interna o braquiterapia. Se utilizan minúsculas cuentas o varillas con material radiactivo que se implantan quirúrgicamente en el sitio del cáncer o cerca de este. El implante se deja colocado durante varios días mientras la persona permanece en el hospital. “La radioterapia puede ser el tratamiento principal contra el cáncer de la cavidad oral, o bien puede utilizarse después de la cirugía para destruir pequeñas áreas afectadas por el cáncer que no pudieron extirparse.”¹⁴

3.9.3 Quimioterapia

“La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas, generalmente al interrumpir su capacidad para crecer y dividirse.”¹⁴

Cuando la quimioterapia se ingresa al torrente sanguíneo, la finalidad es alcanzar a las células neoplásicas que se encuentran presentes y destruirlas. La vía de entrada puede ser por intravenosa u oral, ya sea por cápsula o pastilla. El tiempo de administración de la quimioterapia varía, y pueden ser por ciclos o periodos determinados.

“Con frecuencia, se recomienda el uso de quimioterapia en combinación con radioterapia, llamada radioquimioterapia concomitante. A veces, la combinación de estos 2 tratamientos puede controlar el crecimiento del tumor y, frecuentemente, es más efectiva que la administración de cualquiera de estos tratamientos solos.”¹⁴

La quimioterapia puede ser utilizada antes de un tratamiento quirúrgico o después.

3.9.4 Inmunoterapia

Esta terapia también conocida terapia biológica, está diseñada para estimular las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer.

“El pembrolizumab (Keytruda) y el nivolumab (Opdivo) son 2 fármacos inmunoterapéuticos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para el tratamiento de personas con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) metastásico o recurrente en el que no funcionó una quimioterapia basada en platino.”²¹

3.9.5 Terapia dirigida

“La terapia dirigida es un tratamiento que apunta a los genes o a las proteínas específicos del cáncer, o a las condiciones del tejido que contribuyen al crecimiento y a la supervivencia del cáncer.”^{14, 21}
Con ésta opción de tratamiento tenemos la ventaja de un bloqueo en el crecimiento excesivo de la neoplasia y también evita su diseminación, lo cual nos limita el año.

Para que se pueda determinar que proteínas o genes se deben atacar se debe hacer primero un estudio histopatológico, para así saber qué cáncer es, y poder actuar sobre él.

“Actualmente, se están utilizando anticuerpos dirigidos contra un receptor celular llamado receptor del factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptor, EGFR) en combinación con la radioterapia para los casos de cáncer de cabeza y cuello.”²¹

CAPÍTULO 4

TIPOS DE MICOSIS ORALES

4.1 Candidosis

Esta es una micosis oportunista causada por el hongo del género *Candida*, en mayor porcentaje el *Candida albicans* y el grupo no *albicans* pertenecientes a las demás especies). Presentan diferentes manifestaciones, afectando principalmente a las mucosas, orales y vaginales con mayor frecuencia. Menos frecuente uñas y piel y de manera muy rara, pulmones e intestinos.

Es una micosis oportunista producida por hongos saprofitos, que en condiciones normales no causan ninguna manifestación clínica en animales humanos y no humanos. Al hablar de oportunismo se le relaciona directamente con factores de predisposición asociados al huésped, aunque no se debe dejar a un lado que el hongo también debe poner de su parte para poder invadir y convertirse en un ser oportunista. Entonces para que exista una micosis oportunista se deben encontrar en condiciones tanto hospedero como paciente.

4.1.1 Género y especies que provocan las micosis

Hay una variedad de especies del género *Candida*(Figura 12),¹ estas tienen una clasificación que se basa en la secuencialización genética, dentro de la clase *Ascomycetes* y familia *Saccharomycetes*. “Las que nos encontramos con mayor frecuencia son en orden de una aparición constante es la *C. albicans* (40 a 85%), *C tropicalis*, *C. Glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis (sensu stricto)*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, y *C. lusitaniae*.Alrededor del 95% de las candidiasis invasoras están causadas por cinco especies de *Candida*: *C. albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.”^{19, 22, 30}



Figura 12 Distribución geográfica de las especies principales de *Candida* diferentes de *Candida albicans* que son la segunda causa de candidemia.

Los círculos rojos representan los lugares donde se han descrito candidiasis causadas por *Candida*.

4.1.2 Marco histórico

Las candidosis se conocen desde la antigüedad. La obra de Hipócrates *Epidemics*, describió que en los recién nacidos humanos, y en pacientes debilitados, se presentaban unas placas blanquecinas en boca, a lo que denominó “estomatitis aftosa”. En el año de 1835 en Francia, Veron y Berg describieron diversas manifestaciones clínicas, pero no fue hasta 1844 que Bennet y en 1853 Robin, aislaron el hongo y determinaron que esta enfermedad era propia de pacientes debilitados.

4.1.3 Características Microscópicas

Son dimórficas, lo que significa que pueden tener pseudohifas, hifas y levaduras, o que les confiere mayor capacidad infectante. Su adhesión a las células, manoproteínas y mananas, y tigmotropismo. Tienen un ecosistema muy organizado por exopolisacáridos que forman el biofilm. “Por medio del entrecruzamiento de la MTLa, alelo que permite el cambio

físico de las cepas, permiten cambios de propiedades y virulencia. Infecciones endógenas, son adaptables al pH ácido.”²³

4.1.4 Características macroscópicas

Infección muy frecuente y polimórfica que atacan, el nivel de profundidad y gravedad no dependen tanto del agente etiológico, sino del factor de predisposición con el que se asocia.

4.1.5 Tipos de micosis que provoca

Candidosis mucocutánea

- **Candidosis oral**

Frecuente en recién nacidos, por una falta de regulación en pH, adquirido en el canal del parto, siempre y cuando la madre presente candidosis vaginal en el último trimestre del embarazo.

Candidosis oral aguda

- **Pseudomembranosa**

Variante clínica más común (algodoncillo) (figura 13).²³ Se presenta clínicamente en la lengua (glositis), pero puede afectar encías, paladar o toda la boca (estomatitis).

Tiene una morfología típica, placas pseudomembranosas, cremosas y blanquecinas, con fondo eritematoso. Síntomas comunes son el dolor y ardor.

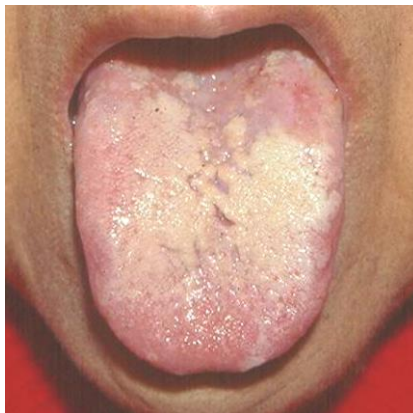


Figura 13.

- **Atrófica aguda**

Presente en lengua y con menor frecuencia en paladar (figura 14),²⁴ propia de pacientes con antibioticoterapia prolongada, la manifestación clínica es con zonas eritematosas, erosionadas, en ocasiones con un velo blanquecino, con intenso dolor.



Figura 14.

Candidosis oral crónica

- **Hiperplásica o lengua vellosa**

Cuando hay cronicidad, es posible ver parasitación completa de la lengua, lo que da un aspecto de lengua “vellosa” (figura15), manifestada con mayor intensidad en bordes laterales de la lengua y en mucosa yugal, pueden presentarse fistulas dolorosas y úlceras.



Figura 15.²⁵

- **Queilitis angular**

La candidosis se puede extender, afectando labios a nivel de comisuras (figura 16),²⁷ casi siempre constituida por placas eritematosas-escamosas y erosionadas.



Figura 16.

- **Crónica atrófica o estomatitis subplaca**

Se presenta una sola placa bien adherida (figura 17), habitualmente eritematosa, en pacientes con prótesis mal adaptadas.



Figura 17.²⁸

4.2 Aspergilosis

Es una serie de enfermedades, causadas por *Aspergillus*, las más frecuentes se dan en pulmón, diseminada, cutánea, ótica, oftálmica, y estados de hipersensibilidad.

4.2.1 Marco histórico

Los primeros casos de aspergilosis fueron detectados en animales, especialmente en los pájaros (XIX). El primer reporte en un humano fue una aspergilosis broncopulmonar (figura 18) y fue hecho por Virchow en 1856. En el año de 1897 se reportaron seis casos en Francia de enfermos “debilitados” que se dedicaban a limpiar palomares

4.2.2 Género y especies que provocan las micosis

Producida por hongos *Ascomycetes*, de la familia *Trichocomaceae*. Resisten a la desecación porque tienen capas hidrofóbicas. El paquete enzimático por el que están compuestas es, la serina proteasa, peptidasa, catalasa, superóxido dismutasa. Actúan sobre la inmunosupresión por toxinas (gliotoxinas y ribonucleasas).

4.2.3 Características macroscópicas

Ascomycetes. Son 20 las especies oportunistas y las más reportadas como causantes de un cuadro clínico son siete, *Aspergillus Fumigatus* (75 a 80%), seguida de *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus glaucus* y *Aspergillus versicolor*.



Figura 18 Radiografía torácica.²⁹

4.2.4 Características microscópicas

Evade o retrasa la respuesta inmune la melanina DHN Rodlets, tiene capacidad de adhesión por las adhesinas. Son adaptables al ambiente (termotolerables >45 °C). Enfermedades que provocan.

Aspergilosis pulmonar o de vías respiratorias.

-Aspergilosis alérgica

-saprofitación pulmonar (aspergilomas)

-infección pulmonar invasiva

Rinosinusitis

Aspergilosis diseminada

Aspergilosis cutánea

-Úlceras necróticas

-onicomicosis

-Micetoma

“-Saprofitación en pacientes quemados

Otomycosis

Queratitis micótica (úlceras corneales)”³¹

4.3 Mucormicosis

Causada por un grupo de hongos que son oportunistas, pertenecen al *Subphylum Mucoromycotina (Zygomycetes)*. Se especializan en cuadros agudos rinocerebrales y pulmonares que cursan trombosis, invasión vascular e infartos. Los pacientes con mayor número de casos son los diabéticos e inmunosuprimidos (figura 19).³⁰



Figura 19 Paciente inmunosuprimido con mucormicosis

4.3.1 Marco histórico

La mucormicosis o zigomicosis, es conocida desde mediados del siglo XIX. El primer caso se registró en un ave en el año el 1815; sin embargo el primer caso en humanos se observó en el año de 1847 por Sotyer quien la escribió como una secuela de a tuberculosis, y fue confundida con la aspergilosis. En el año de 1877, Fürbryger describió clínica y micológicamente dos casos pulmonares. Se descubrió que estaba asociada a enfermedades inmunodepresoras. En la actualidad los casos reportados son a nivel rinoórbito-cerebral.

4.3.2 Género y especies que provocan las micosis

Las especies que fueron aisladas y que se encontró que eran los causantes son, *Rhizopus oryzae* (*arrhizus*), *Mucor circinelloides* y *Lichtheimia corymbifera* (*Absidia*). “Quedan clasificados taxonómicamente dentro del *Subphylum Mucoromycotina*.”³¹

4.3.3 Características microscópicas

Éste padecimiento se instaura cuando hay un problema con el sistema inmune del cuerpo, sobre todo con la actividad de los neutrófilos y macrófagos, baja de células de defensa (neutropenia) o defectos en su función (corticoesteroides), o bien, que presente una hiperglucemia (diabetes)

4.3.4 Características macroscópicas

Los hongos mucorales tienden a tener un hábitat ubicuo, pero prefieren climas, cálidos y húmedos. La inhalación de las esporas genera casos rinocerebrales y pulmonares, así como cuadros de hipersensibilidad alérgica como rinitis, alveolitis y asma. La vía de entrada puede ser oral, respiratoria y cutánea.

4.4 Histoplasmosis

Micosis causada por hongo dimórfico primario denominado *Histoplasma capsulatum*, que afecta al sistema retículo endotelial. “Inicia nivel pulmonar y después puede diseminarse a diferentes órganos.”³¹

4.4.1 Marco histórico

El primer caso fue visto en el año de 1905 en Panamá, por Samuel Darling, patólogo estadounidense. Le llamó la atención su hepatomegalia y esplenomegalia, así como el daño pulmonar, histopatológicamente parecido al leishmaniasis sistémica.

Los primeros casos en México fueron diagnosticados también por la histopatología, por Perrin y Martínez-Báez en 1940. Cabe mencionar que “Aguirre-Pequeño y González-Ochoa realizaron una serie de estudios sistematizados y clínicos, epidemiológicos y micológicos sobre este padecimiento dejaron sin duda alguna, la mayor información acerca de la histoplasmosis en México.”³¹

4.4.2 Género y especies que provocan las micosis

Ésta micosis oportunista la causa un hongo dimórfico, denominado *Histoplasma capsulatum*, clasificado en los Ascomycetes.

4.4.3 Características microscópicas

La vía de entrada es a través del aparato respiratorio, por la aparición de las esporas o conidios. Se presenta en pacientes inmunosuprimidos.

El periodo de incubación de esta micosis va del día 1 al 3, hasta el mes 1 al 5. Con un promedio de 7 a 10 días.

Las esporas viajan a través del sistema respiratorio hasta llegar a los bronquiolos llegando al alveolo

Causando un cuadro similar al de la tuberculosis, constituido por linfangitis y adenopatías hiliares.

4.4.4 Características macroscópicas

La clasificación se encuentra como dos fases, primaria y progresiva.

Primaria:

Tipo pulmonar (Figura 20).

-Asintomática o subclínica (60-95%)

-Sintomática

*Leve

*Moderada

*Severa

Tipo cutánea (rara)

Histoplastomas o histoplasmosis residual de la fase primaria.

Fase Progresiva:

Tipo diseminada

-aguda

-crónica



Figura 20 Patrón radiográfico de la histoplasmosis.³²

4.5 Coccidioidomicosis

Es una micosis profunda causada por dos hongos dimórficos (bifásicos). *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*.³¹

Los tejidos que ataca principalmente son la piel celular subcutánea, ganglios linfáticos, huesos, articulaciones, viseras y sistema nervioso central.

4.5.1 Marco Histórico

El primer caso de coccidioidomicosis fue reportado en 1892 en Argentina. Posadas y Wernicke describieron a un paciente que presentaba tumores y úlceras de piel de cuatro años de evolución.

4.5.2 Género y especies que provocan las micosis

La estructura de los dos hongos es similar, pero genéticamente diferentes. *La Coccidioides immitis* se encuentra restringida a la zona de California, Estados Unidos.

La Coccidioides posadaii se encuentra en todo el continente americano.

Ambos son hongo mitospóricos dimórficos-bifásicos, clasificados como *Ascomycetes* en el orden *onygonales*.

4.5.3 Características microscópicas

La vía de entrada corresponde a un 98%, también existen casos cutáneos, que atraviesan por traumatismos.

“Tiene un periodo de incubación de entre 15 y 20 días. La incubación por vía cutánea tiene un periodo de incubación de 20 días.” (Figura 21),³¹

4.5.4 Características macroscópicas

- Coccidioidomicosis primaria:
 - Pulmonar (98%)
 - Cutánea (2%)
 - Coccidioidomicosis residual
 - Coccidioidomicosis secundaria o progresiva
- Pulmonar

-Meníngea

-Cutánea

*Generalizada o diseminada.



Figura 21 Lesión cutánea por coccidioidomicosis.

4.6 Paracoccidioidomicosis

“Es una micosis con curso agudo, causada por un conjunto de hongos termo-dimórficos que son denominados *Paracoccidioides brasiliensis*, caracterizados por lesiones pulmonares primarias, en su mayoría.”³³

4.6.1 Marco histórico

Según el registro histórico se dio el primer caso en Brasil en el año de 1908, Adolfo Lutz informó sobre dos enfermos que padecían de una enfermedad mucocutánea crónica de origen desconocido y de los cuales logró aislar un hongo blanco. No fue hasta 1930 que el Brasileño Floriano de Almeida, quien aclaró taxonomía y naturaleza de ésta micosis. “La paracoccidioidomicosis es una enfermedad progresiva, casi siempre crónica, que puede ser mortal si no se la trata.”³¹ La lesión primaria inicia en los pulmones, diseminándose a otros órganos.

4.6.2 Género y especies que provocan las micosis

Paracoccidioides brasiliensis, hongo con crecimiento lento y progresivo, estructura blanca que crece a temperatura ambiente. En el tejido y a 37°C el hongo crece en forma de levadura esférica, de pared doble que se reproduce por gemación múltiple, y muestra una célula madre grande

rodeada de células hijas más pequeñas que en conjunto forman el clásico “timón de barco”.³⁴

4.6.3 Características microscópicas

Mediante la citología exfoliativa encontramos que hay epitelio plano estratificado, con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, inflamación granulomatosa con muchas células gigantes multinucleadas con el hongo en su interior.

4.6.4 Características macroscópicas

Lo que caracteriza a esta enfermedad es la pérdida de peso en corto plazo, astenia y sensación de cansancio. “Desde el punto de vista radiológico probablemente las lesiones iniciales tienen apariencia de vidrio esmerilado con algunas lesiones acinares y algún espesamiento del intersticio axial probablemente debida a diseminación linfática. Hay que destacar la reducción del volumen pulmonar, lesiones bilaterales, simétricas y de carácter retráctil, padrones lineales y nodulares heterogéneos de los dos pulmones.”³⁴ Con respecto a las manifestaciones que sufre la cavidad oral son la macroquelia, úlceras múltiples y dolorosas con bordes irregulares, y puntos rojos.

4.6.5 Tipos de micosis

Forma aguda o sub-aguda (tipo juvenil):

Es de evolución rápida y grave, afecta a los jóvenes. Afecta al sistema inmune, específicamente a la fagocitosis, lo cual aumenta anticuerpos y se divide en:

- Moderado
- Grave

- **Forma crónica (adulto):**

Es lenta y gradual, alteraciones generales. Predilección por el sexo masculino, mayores de 30 años. Puede ser leve, moderada y severa (figura 22).³⁴

Se clasifica en dos tipos:

- **La unifocal:**

Caracterizada por alterar un solo órgano, predilección por el pulmón, causando expectoración, dolor torácico, disnea, fiebre, pérdida de peso, astenia. Las etapa inicial se observarse micronódulos e infiltrados blandos casi siempre bilaterales y localizados

- **.La multifocal:**

Caracterizada por presentar, afectación de mucosas, piel, ganglios, laringe, huesos, sistema nervioso, glándulas suprarrenales.

El examen físico puede revelar disnea y estertores inespecíficos.

- **Forma residual:**

Se caracteriza por signos y síntomas relacionados con las secuelas cicatriciales fibrosas de las lesiones que fueron activas.

El diagnóstico etiológico de la micosis, se establece a través de: observación microscópica de levaduras con germinación múltiple al examen directo, estudio histopatológico y aislamiento del hongo en cultivos de exudados, biopsias, esputos, pus y otras muestras clínicas. Las pruebas inmunológicas que detectan anticuerpos son de gran valor en el diagnóstico presuntivo.



Figura 22 Afectación mucolabial por paracoccidioidomicosis.

CAPÍTULO 5

MICOSIS ORALES ASOCIADAS A CÁNCER ORAL

5.1 Micosis más común asociada a cáncer oral

Se tiene un panorama muy extenso de las micosis orales, ya que se cuentan con un sinfín de estos microorganismos. Nos enfocamos en los que están asociados a una inmunosupresión causada por el tratamiento del cáncer oral

“*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides* e *Histoplasma* son la causa del 90% del millón y medio de muertes anuales que se estima están asociadas con las micosis invasoras, un número que es similar al de los fallecimientos causados por paludismo y tuberculosis.”³⁵

La micosis más común es la *Candida albicans*, con un porcentaje total del 70%. La candidosis, sinónimo de candidiasis, es la infección más común de la boca con excepción de la caries y la enfermedad periodontal. “Se produce por un hongo del género *Candida* que pertenece a la familia *Cryptococcaceae*, siendo considerada la especie *albicans* como patógena por producir enfermedades.”³⁵

Es una enfermedad progresiva cuando el tratamiento de cáncer oral ha inmunosuprimido al huésped. Se presentan datos estadísticos sobre los pacientes que presentan candidiasis bucal según su edad y el sexo (Tabla 3).³⁶

Pacientes con candidiasis bucal según edad y sexo (Tabla 3)

Grupos etarios (en años)	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20-29	12,5				1	2,5
30-39	25,0		25,0		4	10,0
40-49	410,0		25,0		6	15,0
50-59	7	17,5	512,5		12	30,0
60 y más.	10	25,0	717,5		17	42,5
Total	24	60,0	16	40,0	40	100,0

El porcentaje más afectado es el de los pacientes con 60 años o más, siendo los hombres quienes son más con el padecimiento.

“En cuanto a la relación existente entre los tratamientos antineoplásicos y las formas clínicas de la infección por candidiasis bucal se evidenció, que la aplicación conjunta de la quimioterapia y la radioterapia a pacientes con cánceres tuvo mayor preponderancia (35,0 %) y sobresalió la candidiasis eritematosa (50,0 %), seguida de la pseudomembranosa (30,0) %.”^{37,38}

En la siguiente tabla se observan las relaciones entre los tratamientos antineoplásicos y las formas clínicas de la candidiasis bucal.

Tratamientos antineoplásicos	Formas clínicas de la candidiasis bucal							
	Candidiasis Pseudomembranosa		Candidiasis eritematosa		Queilitis angular		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cirugía	1	2,5	1	2,5			2	5,0
Quimioterapia	2	5,0	5	12,5	1	2,5	8	20,0
Radioterapia	2	5,0	2	5,0	2	5,0	6	15,0
Quimioterapia más radioterapia	4	10,0	8	20,0	2	5,0	14	35,0
Cirugía más radioterapia	2	5,0	1	2,5	1	2,5	2	5,0
Cirugía más quimioterapia	2	5,0	2	5,0	1	2,5	5	12,5
Cirugía más quimioterapia más radioterapia	1	2,5	1	2,5	1	2,5	3	7,5
Total	12	30,0	20	50,0	8	20,0	40	100,0

“Por último se presentan un cuadro y su relación anatómica en cavidad oral.”^{38,39}

Tratamientos antineoplásicos	Formas clínicas de la candidiasis bucal							
	Candidiasis Pseudomembranosa		Candidiasis eritematosa		Queilitis angular		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
-Mucosa de carrillo	1	2,5	1	2,5			2	5,0
-Encías	1	2,5					1	2,5
-Labio inferior	1	2,5	2	5,0			3	7,5
-Comisura labial							5	12,5
-Dorso de lengua más encías más labio inferior			1	2,5	5	12,5	2	5,0
-Dorso de la lengua más paladar duro	5	12,5	10	25,0	1	2,5	15	37,5
-Mucosa de carrillos más encías más comisura labial	2	5,0	4	10,0	2	5,0	8	20,0
-Mucosa de carrillos más dorso de lengua más comisura labial más encías más paladar duro más labio inferior	2	5,0	2	5,0			4	10,0
Total	12	30,0	20	50,0	8	20,0	40	100,0

Se encontró que el predominio es en hombres mayores de 60 años de edad, además que la ingesta de alcohol y cigarro es más elevada, al igual que la falta de higiene oral adecuada. Cuando tenemos una inmunosupresión la cantidad de microorganismos fúngicos es 5 veces mayor a la cantidad de microorganismos bacterianos.

“La quimioterapia induce a la neutropenia; por tanto, la colonización atribuible a hongos es considerada como el factor principal de riesgo de infección secundaria.”^{40,41}

“La aspergilosis se encuentra englobada en el otro 30% de las micosis que atacan a la cavidad oral cuando hay tratamiento de cáncer oral, y se suele manifestar en cavidad oral, fosas nasales y senos paranasales.”⁴³Su manifestación clínica causa inflamación, dolor, ulceraciones y necrosis.

La paracoccidioidomycosis es una micosis endémica profunda. “Debido a dos hongos dimorfos: *Paracoccidioidomyces brasiliensis* y *Paracoccidioidomyces lutzi*.”^{34, 36,39}

Latinoamérica es el lugar más frecuente donde se presenta ésta micosis, para ser más exactos es en Brasil. La contaminación se llega a dar por el aire, principalmente en zonas rurales. Y se presenta de forma aguda y crónica.

- Aguda: Caracterizada por atacar a adultos jóvenes, participa en sistema retículo endotelial con adenopatías.
- Crónica: Ataca principalmente a los hombres en una edad más madura. “El deterioro en este caso es principalmente pulmonar, asociado o No a cutáneo-mucosas y trastornos ganglionares.”

Tiene un pronóstico muy reservado, con altas tasas de mortalidad. Solo se han reportado casos asociados a cáncer oral a nivel hospitalario.

El más reciente ha sido publicado en 2010. Esta es una revisión retrospectiva de 25 casos de un hospital universitario en Porto-Alegre,

Brasil. Se trata de 808 pacientes que han sido diagnosticados con paracoccidioidomicosis llevada entre 1972 y 2007. “Veinticinco de ellos (3,1%) tenían cáncer asociado, confirmado por examen anatomopatológico, siendo 24 carcinomas.”^{34,42}

La zona más afectada fueron los pulmones, se observó que los pacientes afectados tenían más de 40 años, fumadores, con cáncer oral.

“La histoplasmosis es una infección micótica endémica causada por inhalación de microconidia de *Histoplasma capsulatum*, un dimorfo hongo.”⁴⁴

La histoplasmosis se presenta como:

- Infección pulmonar aguda
- Infección pulmonar crónica
- Histoplasmosis diseminada
- Fibrosis mediastínica

Se han registrado casos en la India, Estados Unidos, centro América, Asia. “Los pacientes que presentan histoplasmosis diseminada, mostró que el 66% de los pacientes presentaron lesiones orofaciales.”³

Las manifestaciones clínicas que presenta son, fiebre, pérdida de peso, úlceras orofaríngeas, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías.

Las características que vuelven oportunistas a estas micosis son las mismas, con respecto a las condiciones del sistema inmune deprimido por el tratamiento de radioterapia y quimioterapia que sufren los pacientes con cáncer oral, además de factores externos que se unen a las posibilidades de incrementar el padecimiento oportunista. A continuación se presenta una tabla que menciona también el medio de contagio, el tipo de hongo, como se adquiere y la enfermedad que causa.

Hábitat	Hongo	Adquisición	Micosis
Cosmopolita: suelo, plantas, alimentos, aire, etc. América: Suelo y materia orgánica en descomposición Cosmopolita: mucosas y piel.	<i>Aspergillus</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Candida</i>	Inhalación Contaminación de heridas Inhalación	Aspergilosis Blastomicosis Candidiasis
América: suelos y polvo de áreas desérticas Cosmopolita: suelo rico en excrementos, árboles (eucaliptos) y plantas América y África: suelo rico en nitrógeno (excrementos de aves y murciélagos) Cosmopolita: suelo, plantas, alimentos, aire, etc.	<i>Coccidioides immitis</i> / <i>Coccidioides posadasii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> / <i>Cryptococcus gattii</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> / <i>Histoplasma duboisii</i> <i>Mucorales</i>	Translocación de la mucosa digestiva Inoculación (catéteres y otros utensilios biomédicos) Contaminación de soluciones parenterales Inhalación Implantación traumática Inhalación Implantación traumática Inhalación	Coccidioidomicosis Criptococosis Histoplasmosis Mucormicosis
América: suelo y vegetación Cosmopolita: suelo, plantas, arbustos, madera, etc. Asia: suelo y ratas del bambú	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> / <i>Paracoccidioides lutzii</i>	Inhalación Inoculación (utensilios biomédicos) Contaminación de heridas Inhalación Implantación Contacto Inhalación	Paracoccidioidomicosis Esporitricosis Peniciliosis marneffeii o infección por T. marneffet

Tabla de ecología fúngica.¹

5.2 Tratamientos de micosis en cáncer oral

Las micosis orales, son infecciones patógenas, organismos oportunistas que tienden a proliferar con un amplio espectro, y se aprovechan de cualquier medio para diseminarse y colonizar, como depresión del sistema inmune por tratamientos invasivos, como radioterapia, quimioterapia, antibiótico terapias, corticoesteroides, medicamentos que reducen el flujo salival y agentes citotóxicos. Además que el proceso de tratamiento en cáncer oral provoca un medio más adecuado para la proliferación de alguna micosis en cavidad oral, también se unen factores externos que potencializan ésta acción, como una mala higiene oral, prótesis desajustadas.

Las características generales de una micosis oral son placas suaves, blancas, ligeramente elevadas que se pueden retirar y dejar un rastro eritematoso y sensible en la zona afectada.

“Para Restablecer un equilibrio normal de la microbiota oral y mejorar la higiene bucal,”^{24,35,43} Se recomienda que el medicamento deba ser continuo por 48 horas después de la manifestación clínica de la enfermedad, para evitar una recurrencia.

Agentes antifúngicos tópicos.

- Nistatina (Miconstatin, Nilstatin) suspensión oral 100,000 U/mL.

Presentación: 60mL

Tomar de 2 a 5 mL, 4 veces al día. Enjuaga por 2 minutos y tragar.

- Nistatina, pomada.

Presentación: 15gr Tubo

Aplicar una capa sobre la dentadura o la zona afectada o ambas.

- Nistatina, polvo tópico.

Presentación: 15 gr.

Aplicar una capa delgada en la prótesis.

- Nistatina pastillas (miconstatina) 200,000 U

Presentación: 50 pastillas

Disolver una pastilla en la boca 5 veces al día.

- Clorimazol (Mycelex) 10 mg.

Presentación: 70 trozos

Tomar un trozo y disolver en la boca 5 veces al día.

- Ketoconazol (Nizoral) Crema 2%

Presentación: 15 gr tubo

Aplicar una capa delgada sobre la zona afectada.

En algunos casos se pueden combinar antifúngicos, dependiendo de las consideraciones clínicas y respuesta del tratamiento.

También encontramos agentes antifúngicos sistémicos.

- Ketoconazol (Nizoral) tabletas de 200 mg

Presentación: 20 tabletas

Tomar una tableta diario con agua o jugo de naranja.

- Fluconazol (Diflucan) tabletas 100 mg

Presentación: 20 tabletas

Al inicio tomar dos tabletas, después solo una diaria. ⁴⁵

5.3 Manejo odontológico

Cuando un odontólogo se enfrenta al tratamiento con un paciente que padece de cáncer oral puede ser un gran reto. Para ello se requiere de un equipo de trabajo multidisciplinario que van a aportar para el mejor trato y solución de problemas que presentan los pacientes, brindando una mejor calidad de vida. “Para lograr este objetivo se debe seguir un protocolo odontológico dividido en tres etapas: pre, intra y post terapia oncológica, que abarcan diversos tratamientos.”^{36,39,42,45}

Se debe planear cual será el tipo de abordaje que se va a tener con los pacientes, porque pueden presentar no una, sino varias afectaciones en cavidad oral que dificultan la atención para el paciente.

El trato con pacientes que presenten una infección micótica, preparando un protocolo y abordar desde la más frecuente a la menos frecuente, según sea el caso. La candidosis es la infección más común, en pacientes que reciben tratamiento con radio-quimioterapia (RQT), estudios demuestran que hay un 70% de frecuencia en candidosis oral.

Hay un crecimiento exagerado del hongo *Candida albicans*, lo cual al presentar una baja de defensas por los tratamientos previos para el cáncer oral se vuelve oportunista y ataca. Existen otros factores que lo vuelven un oportunista, como el tabaquismo, alcoholismo, hiposalivación, que si se combinan con lo mencionado anteriormente potencializan el medio para que la *Candida* proliferen. “Los antibióticos que se utilizan durante la neutropenia prolongada o terapia esteroide simultánea alteran típicamente la flora nativa oral, creando un ambiente favorable para el sobrecrecimiento micótico.”^{37,42,45}

La forma más típica de presentación en pacientes inmunocomprometidos es la forma pseudomembranosa o “muguet”, caracterizada por presentar una pseudomembrana superficial blanda, blanquecina o grisácea que se

remueve con facilidad dejando una base eritematosa, ulcerada y dolorosa. “Si se deja evolucionar la seudomembrana se desprende sola dejando una zona enrojecida y muy dolorosa.”⁴²

La solución para enfrentarlos y de primera elección es el uso de fármacos antimicóticos orales tópicos. El miconazol y clotrimazol son los de primera elección, porque reducen en grandes cantidades las colonias del hongo en los pacientes con cáncer oral. Por otra parte el fluconazol es un antifúngico que reduce con efectividad las colonias de candidosis, lo cual reduce el riesgo de padecer de ésta micosis.

Se presenta el siguiente protocolo propuesto por el doctor Dr. Lanza Echeveste:

- Instruir a los pacientes con candidiasis superficial a higienizar la cavidad oral al menos tres veces al día complementando el cepillado con enjuagatorios con clorhexidina al 0,12 % en especial antes de administrar el antifúngico tópico.
- Lavar la cavidad oral con abundante agua y remover la placa por medios mecánicos (cepillo e hilo dental).
- Quitar las prótesis mientras el medicamento se está aplicando en los tejidos orales.
- Desinfectar los tejidos orales y la prótesis dental con clorhexidina al 0,12 %.

“Dentro de las infecciones micóticas no candidiásicas se encontró que la relación del cáncer con éstas es por el sistema inmune comprometido, y los hongos que más se presentaron fueron, el *Aspergillus*, la *histoplasmosis* y el *Paracoccidioidomicosis*”.^{3,34,35}

Asentándose principalmente en cavidad oral, fosas nasales, y senos paranasales. “Se manifiesta clínicamente de forma grave con inflamación, dolor, ulceración y necrosis.”²⁰

5.4 Prevención en micosis

Una vez el paciente es sometido al tratamiento por cáncer oral, ya sea por radioterapia o quimioterapia principalmente, se deben tomar ciertas precauciones y tener un ojo clínico atento, con ciertos factores que pueden potencializar o facilitar que cualquier micosis sea oportunista y agrede al hospedero.

Éstos son ciertos síntomas y comportamientos que presenta y pueden potencializar el oportunismo de ciertos hongos y lo son la xerostomía, tabaquismo, desnutrición, lesiones en mucosa oral que pueden ser por fricción o traumatismo por los mismos tejidos duros presente en boca o agentes externos que fungen una función importante como prótesis dentales, y oclusión de los mismos.

“A los pacientes con prótesis dentales se les debe sugerir remover y limpiar las prótesis todas las noches antes de acostarse, mediante cepillado y sumergiéndolas en una solución de desinfectante.”^{34,35,41}

Manejar una historia clínica completa y específica, que aborde ciertos puntos de importancia, con un conocimiento previo de cuáles pueden ser estos factores predisponentes, por parte del operador. “El tabaco constituye un factor de riesgo que favorece el crecimiento oral de *Candida*, al aumentar la queratinización epitelial, reducir la concentración de Inmunoglobulina A en la saliva y deprimir la función de los leucocitos polimorfonucleares.”³⁵

Por lo tanto se fomenta el tomar algunos de los puntos del protocolo mencionado en éste trabajo, el cual fue creado por el Dr. Lanza Echeveste. Los cuales resaltamos en un manejo adecuado de higiene oral, siendo aquí la primera intervención del el cirujano dentista, con medidas de higiene específicas como una técnica de cepillado (figura 23) especializada para los pacientes, además del uso de aditamentos extra, como hilo dental, cepillos interdentes y el uso de enjuagues bucales.

En caso de ser portador de prótesis explicar cómo se deben mantener limpias, dependiendo el tipo, ya sean fijas o removibles, además de instruir al paciente en caso de cambio de restauraciones o prótesis con desajustes o años de vida extra en prótesis dentales.

También es importante el cambio o disminución de hábitos perniciosos, como el uso de cigarro, alcohol o mala alimentación, los cuales son tres factores con mucho peso (figura 24).

Por último y no menos importante, concientizar a nuestro paciente el visitarnos con mayor frecuencia, para tener monitoreado al paciente y verificar que realmente sigue nuestras indicaciones.



Figura 23 Cambios de hábitos.⁴⁶



Figura 24 Monitoreo de paciente.⁴⁷

CONCLUSIONES

En el tratamiento de cáncer oral, se deben tomar en cuenta una serie de situaciones que nos ayudaran a prevenir una serie de problemas que pueden agravar el estado de salud del paciente.

Conocer de antemano que al ser expuestos los pacientes al tratamiento de elección según sea el caso, éste puede traer consigo mismo la desestabilización de otras zonas anatómicas, fisiológicas y morfológicas, que pueden ser precursores en el desarrollo de una micosis. Tomar en cuenta que los hábitos que el paciente ya tiene previamente, y también que los hábitos que se van a crear a través de la información son de suma importancia, ya que de ellos depende o no que la simbiosis que presenta el paciente con su cuerpo se pueda alterar y modificar el curso de la microbiota, así desarrollando un hongo.

Lo que se observó en éste trabajo fueron precisamente los efectos negativos del tratamiento con cáncer oral y su asociación directa que hay para desarrollar una micosis, y profundizar un poco más en qué micosis son las más frecuentes.

Se descubrió que a pesar de pasar por un tratamiento de radioterapia, quimioterapia o combinación de éstas dos, se puede estar libre del desarrollo de un hongo, siempre y cuando los hábitos como fumar, y beber alcohol sean erradicados por completo, también el mejorar la higiene oral ayuda mucho, una dieta balanceada.

En el caso de desarrollar una micosis, el patrón más común fue que los pacientes eran mayores de 60 años, con hábitos de cigarro y alcohol, y además una higiene dental inadecuada, también se observó que los pacientes del sexo masculino son los más afectados, agregando también que son pacientes con algún tratamiento dental con algún tipo de desajuste y retención, lo que crea un ambiente ideal para que el hongo prolifere.

Dentro de los hongos, se encontró que el 70% son del género *albicans*, y el 30% restante son del grupo no *albicans*, éstas micosis fueron la aspergilosis, mucormicosis y paracoccidioidomicosis.

Nos ayuda conocer cuáles son las micosis más frecuentes como cirujanos dentistas porque así podemos abordar de una manera mejor el manejo que se le va a dar a nivel odontológico.

Aportar como dentistas el cambio de hábitos de higiene oral, promover por medio de una explicación completa y adecuada la razón del porqué hay que cambiar restauraciones que se encuentren en muy mal estado, para así tener un mejor control de salud a nivel general en el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quindós G, Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio, *Rev Iberoam Micol*, 2018; 35 (4): 171-178
2. Otero R. E. Peñamaría M. Rodríguez M. Martín B. Candidiasis oral en el paciente mayor, *Avances en odontoestomatología*, 2015, vol. 31, Núm. 3, 135-148.
3. Shafiulla M, Mahua S, Purushottam C, Premalata CD, Shivaprakash MR, Chakrabarti A, Rudrapatna S, Oral histoplasmosis masquerading as oral cancer in HIV-infected patient: A case report, *medical micology case reports*, 2012,85-87
4. https://www.academia.edu/15129749/MANUAL_MICRODIAGNOSTICA_SEGUNDA_PARTE_DIAGNOSTICO_DE_HONGOS_Y_LEVADURAS_%C3%8Dndice_Diagn%C3%B3stico_De_Micosis
5. http://www.silverti.com.ec/manuales/odonto/guia_de_anatomia_oral_y_dental_web.pdf
6. Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av. Odontoestomatol*, 2008; 24 (1): 111-121
7. García-García V, Bascones Martínez A, Cáncer oral: Puesta del día. *Av. Odontoestomatol* 2009; 25 (5): 239-248
8. <Http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-oral-y-orofar%C3%ADngeo/opcones-de-tratamiento>
9. Gallegos JF, Factores de riesgo en cáncer de cavidad oral (lengua), <http://www.mediagraphic.com/aapaunam>

10. Lanza E, Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte II, odontoestomatología, 2013, Vol. XV, Núm .22, 46-63
11. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento, Revisión de la literatura. *Av. Odontoestomatol* 2015; 31 (4): 247-259.
12. Seoane B, TNM. Escala de estadiaje del cáncer, <https://meiga.info/escalas/TNM.pdf>
13. Trujillo E. Carcinoma epidermoide en labio inferior, odontología actual. 2008, año 5, núm. 57, 36-39
14. Ihsane BY, Cáncer oral prevención y gestión de pacientes, www.fdiworldddental.org
15. Sanchis JM, Carcinoma de células fusiformes (spindle cell carcinoma). *Med oral patol oral cir bucal* 2005;10;280
16. <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/OralMelanomaID6647.html>
17. Barbany JR, Cáncer oral. Métodos de diagnóstico (screening) rápido en la consulta odontológica. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (1): 123-128
18. Manju P, Vivek K, Sangeeta K, Jaya PY, Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols, <http://www.biomedcentral.com/1472-6831/12/22>
19. Narges A, Ghasem J, Mahdi A, Jacques FM, Mahasti B, Sadegh K, Teun B, Badali H, Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry, *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:24
20. Estrada GA, Márquez M, Díaz JM, Sánchez O, Candidiasis bucal en pacientes con tratamiento antineoplásico, *MEDISAN* 2015; 19(9):1080

21. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-oral-y-orofar%C3%ADngeo/introducci%C3%B3n>
22. Cervini AB, et al. Micosis fungoide. Experiencia en un hospital pediátrico. *Actas Dermosifiliogr.* 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.008>
23. Casnati BE, Papone V, Cuestas M, Lorenzo S, Alvarez R, Massa F, Valoración del tratamiento local de la candidosis oral. Correlación etiológica, *Odontoestomatología / Vol. XIII. Nº 18, 2011, 66-75*
24. Diagnóstico y tratamiento de candidiasis orofaríngea en adultos en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del seguro social; 17 de Marzo de 2016.
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
25. <https://www.msmanuals.com/es-cl/hogar/trastornos-bucales-y-dentales/trastornos-de-los-labios-y-la-lengua/%C2%ABlengua-pilosa%C2%BB>
26. Granado J, Somacarrera ML, Luckmann SM, Meurer MI, Riet E, Modolo F, Paracoccidioidomicosis: Manifestaciones orales e implicaciones sistémicas, *Avances en estomatología*, 2010, Vol. 26, Núm. 6, 128-293
27. Shokohi T, Aslani N, Ahangarkani F, Meyabadi MF, Hagen F, Meis JF, Boekhout T, Kolecka A, Badali H, *Candida infanticola* and *Candida spencermartinsiae* yeasts: Possible emerging species in cancer patients, *Microbial Pathogenesis* (2018), doi: 10.1016/j.micpath.2017.12.069.
28. <file:///C:/Users/Lanix/Desktop/articulos/imagen%20fusifom%20cancer.pdf>
29. <http://www.infectologia.edu.uy/publicaciones/ateneos/mayo-2013/aspergilosis-pulmonar>

30. Moritz H, Hartwig S, Schütte E, Gillissen B, Preissner R, Schmidt-Westhausen AM, Paris S, Kastner I, Preissner S, Identification of signature volatiles to discriminate *Candida albicans*, *glabrata*, *krusei* and *tropicalis* using gas chromatography and mass spectrometry, *Mycoses*, 2016, 59, 117–126
31. Bonifaz JA, *Micología médica básica*, 5ta edición, México, Mc Graw-Hill Medical, 2015: 726: 130-375
32. <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/histoplasmosis>
33. Greer DL, Restrepo A, La epidemiología de la paracoccidioidomycosis, OMS, weekly epidemiological record, 1977, vol. 52, No. 7, 428-445
34. Develoux M, Cancer et mycoses et revue de la littérature, *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 2017, 1-5
35. Bagg J, High prevalence of non-albicans yeasts and detection of anti-fungal resistance in the oral flora of patients with advanced cancer, *Palliative medicine*, 2003, 17, 477-481
36. Carrillo L, Audisio MC, manual de microbiología de los alimentos, 1era edición, Argentina, Jujuy, 2007, Pp. 40-46
37. Deng L, Li W, He Y, Wu J, Ren B, Zou L, Cross-kingdom interaction of candida albicans and Actinomyces Viscous elevated cariogenic virulence, *Archives of oral Biology* (2009), <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.02.008>
38. Muñoz-González H, et al. Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.08.009>
39. Nascimento F, Santos VL, de Souza A, Días-Souza MV, García S, Speziali de Faria E, de Oliveira Assunção EA, dos Santos SG, Zonis JM, Gomes de Alvarenga D, de Holanda RA, Gontijo

- de Sousa J, dos Santos KV, de Resende Stoianoff MA, Isolation and identification of *Candida* species in patients with orogastric cancer: susceptibility to antifungal drugs, attributes of virulence in vitro and immune response phenotype, *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:86,
40. Gunjesh Kumar Singh, Malini R. Capoor, Deepthi Nair, K.T. Bhowmik, Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on Chemoradiotherapy, (2017), <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
41. Mothibe JV, Patel M, Pathogenic characteristics of *Candida albicans* isolated from oral cavities of denture wearers and cancer patients wearing oral prostheses, *Microbial Pathogenesis* (2017), doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.036.
42. Gaetti-Jardim E, Gaetti Jardim EC, Schweitze CM, Leite da Silva JC, Oliveira MM, Masocatto DC, dos Santos CM, Suprangingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment, *Archives of Oral Biology* 90 (2018) 45–52
43. Del Valle Castillo G, López S, Sotomayor CE, Azcurra AI, Study of virulence factor of *Candida* species in oral lesions and its association with potentially malignant and malignant lesions, *Archives of Oral Biology* 91 (2018) 35–41
44. Rodríguez J, Tarragó JM, Morejón H, Santana JC, Candidiasis de la mucosa bucal. Revisión bibliográfica, 2002, *Rev Cubana Estomatol* v.39 n.2, 1-21
45. Little JW, Falace DA, Dental Management of the medically compromised patient, 8th edition, Minnesota, Elsevier, 2013, Pp. 576-602

46. <https://cytotecmedellin.co/php/puedo-fumar-o-beber-alcohol-duramente-el-tratamiento-con-cytotec/>
47. <https://salud.ccm.net/faq/3339-micosis-en-la-boca-candidiasis-oral>
48. Patel SG, Shah JP, TNM Staging of cancers of head and neck: Striving for uniformity among diversity. CA cancer J Clin 2005;55:242-58