

# Enfermedades orales secundarias a quimio y radioterapia en pacientes con cáncer en cabeza y cuello

## *Oral disorders secondary to chemo and radiotherapy in patients with head and neck cancer*

Nantli Vega-Menchaca,\* Martha Milena Corral-Apodaca,\* Blanca Estrada-Esquivel,\*\* Alfredo Nevárez-Rascón.\*

\*Universidad Autónoma de Chihuahua, UACH.

\*\*Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, BUAP.

### Resumen

El cáncer es la segunda patología más frecuente que causa la muerte en el mundo y la tercera en México. El cáncer de cabeza y cuello es la décima causa de muerte a nivel mundial. Los principales tratamientos para esta patología son la cirugía de resección, radioterapia y quimioterapia. La radioterapia y quimioterapia atacan células cancerosas y células normales cercanas a la zona irradiada o tejidos de rápida renovación celular, en fases de ciclo celular igual al de las células tumorales. Como consecuencia a la afección de células normales existe la posibilidad de presentarse patologías secundarias a estos tratamientos. El objetivo de esta revisión de la literatura es describir los trastornos orales secundarios a la quimio y radioterapia en pacientes con cáncer en cabeza y cuello.

**Palabras clave:** enfermedades orales, quimioterapia, radioterapia, cáncer cabeza y cuello.

### Abstract

*Cancer is the second leading cause of death in the world, and the third cause of death in Mexico. Head and neck cancer is the tenth cause of death worldwide. The main treatments for this pathology are resection, radiotherapy and chemotherapy, alone or combined. Radiation therapy and chemotherapy seek to attack cancer cells, although they can affect normal cells near the irradiated area or tissues of rapid cell renewal, in phases of cell cycle equal to that of tumor cells. As a consequence of the condition of normal cells there is the possibility of presenting pathologies secondary to these treatments. The aim of this review of the literature is to describe oral disorders secondary to chemo and radiotherapy in patients with head and neck cancer.*

**Key words:** oral disorders, chemotherapy, radiotherapy, head and neck cancer.

### INTRODUCCIÓN

Cáncer definido según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, segunda causa de muerte en el mundo actualmente.<sup>1</sup>

El cáncer ha causado 8.7 millones de muertes, por lo que es la segunda causa de muerte en el mundo, después de las enfermedades cardio vasculares, según el Global Burden of Cancer 2015.<sup>2</sup>

Globocan 2012, estima 9,555,027 muertes por cáncer en el mundo y una incidencia de casos de cáncer de 18,078,957;

y estima que para 2040 habrán 16,500,000 muertes y la incidencia aumentará a 29,500,000.<sup>3</sup>

El cáncer de cabeza y cuello se asocia a un grupo de tumores malignos localizados en los senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), lengua y glándulas salivares. Dentro de esta clasificación se excluyen los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos.<sup>4,5</sup>

Los principales tratamientos para cáncer son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. La radioterapia utiliza radiaciones

ionizantes que hidrolizan el agua intracelular y/o rompen las cadenas de ADN de células neoplásicas. La quimioterapia consiste en administrar medicamentos que afectan ciertas poblaciones celulares en específicas fases del ciclo celular, buscando la muerte de células tumorales y afectando células sanas que coinciden con tal fase.<sup>6-8</sup>

La quimioterapia y radioterapia en boca desencadenan efectos secundarios como mucositis, infecciones, periodontopatías, caries, xerostomía, disgeusia y osteo-radio-necrosis (ORN). En esta revisión se describen de manera organizada tales efectos, que ante morbilidad grave justifican modificaciones en el tratamiento antineoplásico y pueden influenciar de forma negativa el pronóstico y calidad de vida del paciente.<sup>5,9,10</sup>

## DESARROLLO

En México, según OMS en 2013, el cáncer ocupaba el cuarto lugar como causa de muerte y se estimaba que para el 2030 ocuparía el tercer lugar.<sup>11</sup> Según datos del INEGI en 2015, el cáncer ya es la tercer causa de muerte en México con 85,201 muertes registradas; siendo la primer causa de mortalidad las complicaciones por diabetes mellitus (98,521) y la segunda complicaciones de enfermedades isquémicas (85,201).<sup>12</sup>

El cáncer de boca y orofaringe es la décima causa más común de cáncer en todo el mundo. En 2002, la OMS estimó que hay 600,000 casos por cáncer de cabeza y cuello; y 300,000 muertes al año a nivel mundial; siendo los sitios más comunes la cavidad oral (389,000 casos/año), laringe (160,000), y faringe (65,000). El carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello constituye más del 85% del cáncer en cabeza y cuello.<sup>13,14</sup>

Se puede considerar que este tipo de tumores tienen una etiología fundamentalmente ambiental (externa). Sus principales factores de riesgo son:<sup>4,15</sup>

- **Tabaco:** aumenta el riesgo de tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. La duración y magnitud del consumo está directamente relacionado con el riesgo.
- **Alcohol:** el beber alcohol multiplica el riesgo de cáncer de laringe por 5 respecto a la población general. El riesgo aumenta si se asocia al consumo de tabaco. Otras localizaciones en las que se encuentra aumentado son la orofaringe, hipofaringe y cavidad oral.
- **Dieta:** el déficit de vitaminas, fundamentalmente A y C, puede contribuir al inicio de estos tumores.
- **Higiene bucal:** la escasa higiene bucal y las zonas de roce de las prótesis dentales mal ajustadas se relacionan con los tumores de orofaringe fundamentalmente.
- **Infecciones:** la infección por el virus de Epstein-Barr se ha relacionado con el carcinoma de *cavum*; la infección laríngea por el virus del papiloma humano, se ha relacionado con el carcinoma de células escamosas; la infección por Papilomavirus 16 y 18 y otros tipos se relaciona con cáncer de cavidad oral y orofaringe, especialmente en pacientes mujeres no fumadoras y no bebedoras.
- **Irradiación:** individuos expuestos a radiaciones ultravioletas, presentan mayor incidencia de cáncer de labio inferior.

- **Inhalación de productos:** los trabajadores del níquel, madera, petróleo o pieles tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer de senos paranasales y de nasofaringe. La inhalación de hidrocarburos en áreas urbanas parece asociarse con mayor riesgo de cáncer de laringe. La exposición a asbesto y plomo aumenta el riesgo de carcinoma de glándulas salivares
- **Herencia y factores genéticos:** estudios poblacionales han demostrado un riesgo incrementado de tres a ocho veces de sufrir un cáncer de cabeza y cuello en personas con antecedentes en familiares de primer grado, lo que implica una susceptibilidad genética en su aparición.

El tratamiento del cáncer demanda un enfoque multidisciplinario, en el que se conjugan múltiples especialidades médicas para tratar la neoplasia directamente, y los efectos secundarios de tales tratamientos.

La cirugía oncológica permite realizar la completa escisión del tumor y nódulos linfáticos, seguido por una examinación completa histológica por estadio, lo cual tiene implicaciones en el pronóstico y la necesidad de utilizar o no quimioterapia y/o radioterapia coadyuvante. La cirugía también puede ser usada para tumores radiorresistentes.<sup>16</sup>

Los tratamientos de quimio y radioterapia actúan a nivel molecular sobre el ciclo celular, interfiriendo en la replicación y/o división celular a nivel de ADN, así evitan la reproducción y diseminación de células cancerosas. La respuesta de los tejidos enfermos depende de la sensibilidad del tumor, localización, oxigenación y tiempo de irradiación. Las células normales durante cierta fase del ciclo celular también pueden ser afectadas, principalmente aquellas con un rápido nivel de regeneración como células de mucosas, médula, y de folículos pilosos.<sup>17,18</sup> Las complicaciones orales relacionadas a la oncoterapia son la mucositis, disfunción de glándulas salivales, xerostomía, hiposalivación, infecciones, caries, periodontopatías y osteorradionecrosis. Estas complicaciones pueden causar deshidratación, disgeusia, y malnutrición al paciente.<sup>7,19-22</sup>

## Radioterapia

Uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes que causan efectos químicos como la hidrólisis del agua intracelular y la rotura de las cadenas de ADN, para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La respuesta de los tejidos a la irradiación depende de diversos factores, tales como la sensibilidad del tumor a las radiaciones, su localización, oxigenación y tiempo de administración. Algunas células sanas alrededor se afectan también.

Mecanismo de acción: los átomos ionizados tienen capacidad radiactiva que causa daño subletal celular al generar lesiones a nivel genético (ADN) y cromosomal. Produce muerte celular inespecífica y no selectiva por el acúmulo de la radiación.<sup>3,5</sup>

La radioterapia puede administrarse como:<sup>6,12,14,23,24</sup>

- **Externa (teleterapia).** Radiaciones de bajo voltaje (rayos X), ortovoltaje (rayos X), supervoltaje (<sup>60</sup>Co), megavoltaje (acelerador lineal, betatrón) y el haz de electrones (fuente eléctrica) específicamente al tumor y tejidos normales periféricos.

- **Interna (braquiterapia).** Implante de radiación ionizante, en forma de alambre, semilla, píldora o globo, que se coloca dentro o cerca del tumor, o bien, en zonas post-quirúrgicas para eliminar células cancerosas residuales. Usualmente se utilizan rayos gamma ( $^{137}\text{Ce}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ) y partículas beta ( $^{109}\text{Ru}$ ).
- **Sistémica.** Administración de radiofármacos líquidos ( $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) por vía oral o inyectable en depósitos especiales que se desplazan, acumulan y actúan en puntos específicos contra células cancerosas.

Clasificación de efectos de la radiación:

- **Agudos.** Ocurren durante el tratamiento, generalmente reversibles, resultan del agravamiento de síntomas preexistentes o secundarios al edema.
- **Diferidos precoces.** Aparecen pocas semanas y/o hasta 2-3 meses a la radioterapia.
- **Diferidos tardíos.** Aparecen 3 meses a 12 años posteriores a la radioterapia (en general, dentro de los primeros 3 años), usualmente por necrosis de zonas cerebrales y son irreversibles.<sup>25</sup>

Efectos secundarios de radioterapia: eritema, mucositis, disgeusia, infecciones secundarias, xerostomía, trismus, osteorradionecrosis, disfagia.<sup>5,6,11,14,26,27</sup>

A finales de los años 90 se dio a conocer la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), también conocido como 3DCRT (three-dimensional conformal radiotherapy), tratamiento tridimensional conformado avanzado capaz de generar un haz de irradiación de intensidad no uniforme: asigna selectivamente diferentes intensidades a pequeñas subdivisiones de los haces llamados «rays» o «beamlets». En la actualidad, ha evolucionado ampliamente al combinarse con técnicas de imagen guiada dirigida, que permite delinear de manera tridimensional la zona a irradiar y obtener distribuciones de dosis con concavidades localizadas entre, el tumor u órgano a tratar (volumen blanco) y el órgano a riesgo (OAR) que debe protegerse de las dosis altas de irradiación. Gracias a esta técnica de radioterapia se ha logrado reducir la toxicidad en tejidos sanos.<sup>28,29</sup>

En la comparación con la radioterapia convencional 2DRT (conventional two-dimensional radiotherapy), 3DCRT (IMRT) ha demostrado una menor incidencia de efectos secundarios agudos y tardíos, por toxicidad celular.<sup>27,30</sup>

### Quimioterapia

Administración de uno o más medicamentos quimioterápicos, contra poblaciones celulares en fases específicas del ciclo celular, buscando afectar células cancerosas disminuyendo su resistencia y sobrevivencia.<sup>4,6,11,17,21,31</sup>

La quimioterapia se clasifica de acuerdo a sus finalidades:

- **Curativa.** Pretende el control total del tumor.
- **Coadyuvante.** Posterior a la cirugía curativa, busca esterilizar células residuales locales o en circulación y reducir la incidencia de metástasis a distancia.
- **Previa.** Reducción parcial del tumor (complementación terapéutica a la cirugía o radioterapia).

- **Paliativa.** Su objetivo es mejorar la calidad de supervivencia del paciente.

Los medicamentos quimioterapéuticos utilizados son:<sup>15</sup>

- Agentes alquilantes**, dañan directamente el ADN, evitan la reproducción de las células cancerosas (no son específicos de fase del ciclo celular).
- Antimetabolitos**, interfieren con el crecimiento del ADN y del ARN al sustituir los elementos fundamentales de estas moléculas (dañan las células durante la fase S del ciclo celular).
- Antraciclinas**, interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN, en todas las fases del ciclo.
- Inhibidores de la topoisomerasa**, que ayudan a separar las hebras de ADN para que se puedan copiar.
- Inhibidores de la mitosis**, detienen la mitosis o evitan que las enzimas sinteticen las proteínas necesarias para la reproducción de las células (fase M del ciclo celular). Pueden dañar células en todas las fases, originando en cavidad oral por ejemplo: mucositis, infecciones, tendencia al sangrado, neurotoxicidad, disgeusia, hiposialia y osteonecrosis.

Efectos orales secundarios a quimioterapia:<sup>6,7,13</sup>

- **Tempranos:** mucositis, alteración en glándulas salivales y riesgo de infecciones orales.
- **Tardíos:** cambios en la vascularidad y células de tejidos duros y blandos, daño a glándulas salivales, caries, trismus, incremento en la producción de colágeno, resultando en fibrosis e incluso oseonecrosis.

### Terapia dirigida

El estudio de la biología de los tumores ha desarrollado la terapia de anticuerpos monoclonales que identifica moléculas propias del desarrollo y progresión tumoral, utilizadas en procedimientos diagnósticos, como marcadores con valor pronóstico y, por supuesto, como blancos para el tratamiento de la enfermedad. La terapia dirigida consta de la utilización de estos inhibidores farmacológicos específicos para un grupo hasta ahora reducido de estas moléculas, con el objetivo primordial de aumentar los efectos antiproliferativos y citotóxicos sobre las células tumorales y a la vez disminuir los efectos colaterales negativos sobre los tejidos sanos. Las terapias dirigidas representan uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer en la actualidad, ya que ofrece mayor especificidad al afectar células tumorales y reduce considerablemente la citotoxicidad consecuente y con ello la presencia de patologías secundarias al tratamiento del cáncer.<sup>32</sup>

### Mucositis

Trastorno secundario más frecuente en tratamiento antineoplásico de quimioterapia (cuatro al 20% de los pacientes) y radioterapia en cabeza y cuello (alrededor del 90% de los pacientes). Se presenta aproximadamente de los siete a 10 días después de la quimioterapia y segunda semana posterior a la radioterapia, usualmente al alcanzar los 30 Gy de dosis de radiación acumulada. Es caracterizada por inflamación,

erosión, ulceración e infecciones de mucosa oral y gastrointestinal. Los pacientes presentan dolor intenso, sangrado, disfagia, imposibilidad de alimentarse y hospitalizaciones recurrentes; situación que puede llevar a cambios en la terapéutica oncológica.<sup>33,34</sup>

**Patogénesis:** después del tratamiento antineoplásico, en la mucosa oral se expresan moléculas proinflamatorias, proapoptóticas y moléculas activadoras de enzimas proteolíticas (como las metaloproteinasas) que producen lesiones epiteliales (úlceras), que permiten el acceso y colonización de microorganismos que infectan la zona, intensifican el proceso inflamatorio y dolor localizado.<sup>35,36</sup>

**Intervención odontológica:**<sup>16,24,25,35,37</sup>

- **Higiene oral y prótesis.**
- **Terapia profiláctica:** antifúngica (itraconazol, fluconazol por posaconazole por uno o dos semanas) y antiviral (acyclovir or valacyclovir como profiláctico y hasta término de radioterapia).
- **Anestésicos:** lidocaína.
- **Antisépticos bucales:** digluconato de clorhexidina, benzidamina, Paidona iodada.
- **Analgesia:** opioides vía sistémica o colutorios de morfina.
- **Coadyuvantes:** láser terapéutico, nistatina y povidona iodada.
- **Agentes protectores de mucosa:** sucralfato.
- **Infusiones vegetales:** cocimiento de llantén, manzanilla.
- **Crioterapia**
- **Radioterapia modulada**
- **Otras terapias:** alopurinol, antibióticos no absorbibles, capsaicina, corticosteroides, factores de crecimiento (Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor), glutamina, inmunoglobulinas, láser, mesalazina, pentoxifilina, propantelina, prostaglandinas, vitamina E.

### Hiposalivación y xerostomía

La saliva es un fluido exocrino secretado por glándulas salivales mayores y menores, encargada de llevar a cabo la homeostasis de la cavidad bucal, al ayudar en la protección de dientes y mucosas por medio de autólisis, fonación, remineralización dental y mantener el equilibrio del pH.

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad bucal causada o no por la disminución o ausencia de saliva. La hiposalivación es la disminución del flujo salival inferior a la mitad, tanto en reposo como estimulada. Se estima que la secreción normal media de saliva en reposo es de 0.3-0.5 mL/min y la estimulada es de 1.1 a 3 mL/min, 500 a 600ml diarios totales de saliva serosa y mucosa. La hiposalivación o hiposialia no siempre es sinónimo de xerostomía.<sup>38,39</sup>

**Patogénesis:** las células conformantes de acinos y conductos de glándulas salivales se regeneran rápidamente, su rápida reproducción las hace blancos secundarios a tratamientos antineoplásicos. La radioterapia de haz externo deprime la expresión de AQP-5 (acuaporina), molécula determinante en la secreción salival. Además la salivación está regulada por el sistema nervioso vegetativo y dispone de receptores colinérgicos muscarínicos, así pues todos los fármacos con acción anticolinérgica o que produzcan bloqueo de los receptores producen una disminución de la salivación.<sup>38</sup>

La radioterapia aplicada en el área cérvico-facial en dosis de 40 a 60 Gy afecta las glándulas salivales, disminuye la producción, composición y pH salival. Estos cambios inducen a caries, enfermedad periodontal, mucositis, y xerostomía. El paciente refiere sensación de saliva espesa y viscosa, ardor y se observan mucosas deshidratadas. La xerostomía mejora de uno a seis meses posteriores a la radiación, con la posibilidad de permanecer.<sup>29,31,40</sup>

**Intervención odontológica:**<sup>38,41</sup>

- **Uso de radio-protectores** como la amifostina antes y durante el tratamiento con radioterapia.
- **Estimulación salival** con sialogogos, o mecánicamente con alimentos duros o chiclosos que actúan como estímulos gustativos.
- **Sustitutos salivales** a base de carboximetil-celulosa y la confección de prótesis con reservorios salivales, cuando la secreción es nula.
- **Fármacos:** Pilocarpina, cevimelina.
- **Opciones alternas:** acupuntura y electro-estimulación salival.

### Disfagia radio-inducida

Es la dificultad para tragar alimento, líquidos o medicamentos. Puede ocurrir cuatro a cinco semanas posteriores a iniciar radioterapia. Se presenta en el 30 al 50% de los casos de cáncer en cabeza y/o cuello, bajo tratamiento intensivo no quirúrgico.<sup>42,43</sup>

**Patogenicidad:** usualmente es resultado de la presencia de inflamación de tejidos blandos, edema, dolor, mucositis y xerostomía en fases agudas, y en fase tardía daño de tejidos blandos de la zona del cuello, al desarrollar fibrosis, linfodema, tejido cicatrizal y discapacidad neurológica local.

Los factores relacionados con el desarrollo de la disfagia son orofaringe y esófago radiados, uso concomitante de quimioterapia, y oncoterapia combinada.<sup>44</sup>

Acciones preventivas para disminuir el desarrollo de disfagia radioinducida y/o su severidad.<sup>45,46</sup>

- Radioterapia de intensidad modulada, busca reducir la dosis de radiación a estructuras masticatorias, glándulas salivales y cuello.
- Terapia física para mantener el habla y deglución, durante y post-radiación.

### Caries por radiación

La caries por radiación se presenta del 40 al 100% de pacientes radiados, después de tres meses del tratamiento con radioterapia.

**Patogenicidad:** el diente radiado puede presentar cambios estructurales del esmalte (mayores espacios interprismáticos) y dentina (disminución de la microdureza), la desmineralización resulta como efecto indirecto a la hiposalivación, alteración de la composición salival, aumento de flora bacteriana cariogénica (*S. mutans*, *S. viridans* y *Lactobacillus*), disminución de la capacidad Buffer, barrido salival y cambios en la dieta (aumentan el consumo de carbohidratos).

Las lesiones cariosas pueden aparecer tempranamente (tres meses de radioterapia) como desmineralizaciones y

en casos severos como erosiones agresivas, que pueden ocasionar la pérdida total de la dentición.<sup>13-15,21,37,47-50</sup>

Tipos principales de lesiones cariosas por radiación:<sup>14</sup>

- **Primer tipo:** inician en superficie labial y cervical de incisivos y caninos, pueden terminar en diente con corona mutilada.

En molares se presentan como cambios de translucidez y color en todas las superficies, con posibilidad de fractura.

Ocasionalmente se observa desgaste incisal y oclusal generalizado.

- **Segundo tipo:** defectos difusos y superficiales en bucal, luego palatino y lingual de los dientes; concluyen en erosiones irregulares que resultan en fracturas.
- **Tercer tipo:** pigmentaciones negro-marrón de la corona dental completa, desgaste incisal y oclusal.

Intervención odontológica:<sup>15,37,38,51</sup>

- Higiene oral
- Rehabilitación de dientes con lesiones cariosas, previo a tratamiento antineoplásico (restauraciones, endodoncias).
- Extracción de dientes con lesiones cariosas severas, o infecciones periodontales.
- Control de dieta (no cariogénica).
- Control de la microflora bacteriana: uso de gluconato de clorhexidina al 0.12%, fluoruro de sodio al 0.5% y yoduro de sodio al 2% en peróxido hidrogenado 10 v/v.
- Agentes remineralizantes a base de derivados de caseína y fosfato de calcio.
- Sustitutos salivales adicionados con flúor disminuyen la solubilidad del esmalte, siempre y cuando su pH no sea bajo.
- Aplicación de selladores de flúor.
- Selladores y restauración de lesiones cariosas preexistentes a base de ionómero de vidrio, pues la adhesión de resinas es complicada.
- Complementar con tratamiento para hiposalivación.

### Alteraciones de la gustación

Durante los tratamientos antineoplásicos como la radioterapia, suelen presentarse alteraciones del gusto en la primer semana de tratamiento, y progresa rápidamente entre los 20 y 40 Gy, e incluye la pérdida parcial o total del sentido del gusto, especialmente sabores dulce, amargo y ácido.

**Patogénesis:** los receptores de papilas cambian su histología ante radiación, la saliva altera su bioquímica y aumenta su viscosidad, creando barreras físicas entre papila y alimento. Puede haber daño de algunos pares craneales e infección de mucosas durante la radioterapia, lo que afecta la percepción del sabor.<sup>15</sup>

Esta alteración suele ser transitoria y reversible, desaparece al primer año de terminada la radioterapia.

Intervención odontológica: control de disfagia, mucositis, hiposalivación y enfermedad periodontal (tratamientos previamente mencionados).<sup>15</sup>

### Infecciones

La mucosa oral y la saliva desempeñan funciones de protección a la cavidad oral, al alterarse por tratamientos antineoplásicos, aumentan el riesgo de infecciones orales, especialmente en pacientes con mucositis y xerostomía.<sup>16,52,53</sup>

### Hongos

La prevalencia de candidiasis oral durante la radioterapia a cabeza y cuello es 37.4% y aumenta en pacientes con quimioterapia simultánea. Es causada por *C. albicans*, flora normal en cavidad oral que ante inmunodepresión, deficiencias salivales y ambientes ácidos se convierte en patógeno oportunista.<sup>42,54</sup> Factores que promueven la infección micótica: hiposalivación, daño tisular (ej. mucositis), carencias nutricionales, deficiente higiene oral.

Intervención odontológica:<sup>7,42</sup>

- Higiene bucal y de prótesis.
- Terapia profiláctica antifúngica (itraconazol, fluconazol o posaconazol por una o dos semanas).
- Tópicos antimicóticos: enjuagues o pastillas de nistatin, pastillas para la garganta de clotrimazol pueden resultar eficaces.
- Fármacos sistémicos como el fluconazol ante lesiones persistentes.

### Virus

Las enfermedades víricas en pacientes con cáncer son comunes y agresivas según el grado de depresión inmunitaria y el tratamiento con quimio y radioterapia simultáneos. Infecciones por virus herpes simple (VHS), varicela zóster (VVZ) y Epstein-Barr (VEB) son resultado de la reactivación de virus latente, mientras que las infecciones de citomegalovirus (CMV) pueden resultar de un virus latente o recientemente adquirido.<sup>55</sup>

Intervención odontológica:<sup>7,56</sup>

- Aciclovir o valaciclovir como profiláctico y tratamiento a lesiones durante y postratamiento.

### Bacterias

Los pacientes con enfermedad periodontal crónica que se han sometido a tratamientos antineoplásicos tienen gran posibilidad de desarrollar enfermedades periodontales agudas. Pueden presentarse ulceraciones extensas del epitelio del surco, no precisamente relacionado con la enfermedad periodontal, aunque ésta representa una fuente de infección dada la gran variedad de microorganismos.<sup>57</sup>

Intervención odontológica:<sup>7,58</sup>

- Enjuagues orales con digluconato de clorhexidina al 0.12%.
- Irrigación con fármacos efervescentes (agua oxigenada) contra bacterias anaerobias. Limitar su uso en mucositis.
- Remoción mecánica de placa dentobacteriana.
- Prótesis removibles y dentaduras limpias, ajustadas y funcionales.
- Eliminar infecciones pulpares y periapicales de origen dental. La terapia endodóntica prequimioterapéutica



debe concluir 10 días antes a la oncoterapia.

- Extracción de dientes con pronósticos desfavorables, 10 días previos al tratamiento antineoplásico.

### Periodontopatías

Aproximadamente el 70% de los pacientes con radioterapia por cáncer de cabeza y cuello presenta periodontopatías, desde mayor acúmulo de PDB, gingivitis e importantes pérdidas óseas y de dientes. A mayor radiación, mayor incidencia de periodontitis apical por ejemplo.<sup>59</sup>

**Patogénesis:** el periodonto expuesto a radioterapia presenta pérdida de células y vascularidad, ruptura, adelgazamiento y desorientación de las fibras de Sharpey, engrosamiento del ligamento periodontal y destrucción de trabeculado óseo. El cemento se convierte en acelular, y su capacidad de regeneración se compromete. Todos estos cambios estructurales aunados a cambios bucales generalizados como mucositis, hiposalivación y aumento de microorganismos orales, traen como resultado la presencia de procesos degenerativos periodontales con mayor sintomatología. Las altas dosis de radiación en periodonto resultan en pérdida de inserción epitelial, dientes y redionecrosis.<sup>14,15,58,60</sup>

Intervención odontológica:

Remoción de agentes etiológicos; eliminación de cálculo, raspado y alisado radicular, pulido de las superficies dentales, remoción diaria de PDB, aplicación de flúor tópico y control de microorganismos con el uso de enjuagues de clorhexidina al 12%.

### Osteoradionecrosis

Es una complicación por radioterapia que causa necrosis ósea isquémica por dosis de 40.000 mGy a 60.000 mGy (6.000 rads), el 95% de los casos se asocia a la necrosis de tejido blando y exposición ósea; causando dolor severo, pérdida sustancial de hueso estructural de manera espontánea o posterior a trauma (ej. extracciones dentales). En mandíbula es más común que en maxilar superior. Se presenta con una incidencia media del 2-10%. Los pacientes con tumores adyacentes a hueso o dientes, diabetes mellitus, tabaquismo, alcoholismo y procesos infecciosos orales tienen más posibilidades de desarrollar osteoradionecrosis.

**Patogénesis:** lesiones en vasos sanguíneos: oclusiones, trombos, fibrosis y hialinización de paredes óseas, lo que ocasiona necrosis ósea.<sup>19,61,62</sup>

Intervención médico-odontológica:<sup>63,64</sup>

- Higiene oral
- Antibioticoterapia
- Analgesia
- Terapia con ultrasonido
- Terapia de oxigenación hiperbárica
- Medicamentos contra fibrosis por radiación (pentoxifylina, tocoferol, clodronato).
- Reconstrucción micro-vascular quirúrgica (en casos avanzados).

### CONCLUSIONES

1. El tratamiento de pacientes con cáncer, demanda la inter-

vención de múltiples especialidades médicas y odontológicas. Éstas deben unificar criterios y prioridades, curar y/o controlar tanto la enfermedad como las posibles secuelas.

2. El diagnóstico e intervención odontológica tiene como objeto evaluar el aparato estomatognático antes, durante y después del tratamiento oncológico; para proporcionar medidas preventivas y de tratamiento buco-dental a las complicaciones derivadas de los tratamientos contra el cáncer, y optimizar en lo posible el funcionamiento del aparato estomatognático.

### REFERENCIAS

1. Cáncer. Temas de Salud. OMS 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., & Fleming, T. (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology*, 3(4), 524-548
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al*. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
4. Mehanna H, Paleri V, West C M L, Nutting C. Cáncer de cabeza y cuello. Revisión de las presentaciones frecuentes, estudios comunes y nuevas técnicas de diagnóstico. Detección y prevención. *BMJ* 2010; 341:c4684
5. López Martín A, Ballesteros A, Cáncer de cabeza y cuello. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2013. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/orl>
6. Esco R., Valencia J., Polo S.. Radioterapia y citoprotección: Estado actual. *Oncología (Barc.)* 2004 Jul 27(7): 40-46.
7. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002996-pdf>
8. Álvarez GGJ, López CRV, Botero TJE, Botero GSM, Cardona ÁDP, Carmona RPA, Hernández AJE. Alteraciones en la cavidad bucal en pacientes tratados con radioterapia de cabeza y cuello. *Medellín, Colombia Rev Odont Mex* 2017; 21 (2)
9. Infante-Cossío P, Gutiérrez-Pérez JL, Bullón-Fernández P. Complicaciones de la radioterapia y la quimioterapia en pacientes con cáncer en la cavidad bucal. *Medicina bucal práctica*. Santiago de Compostela: Danú; 2000. p. 646-57
10. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation: National Cancer Institute. 2008. [ov/cancertopics /pdq /supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional](http://supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional).
11. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: 2002. (Actualizada en 2008) Acceso Online: <http://www.who.int/infobase/report.aspx?iso=MEX&rid>
12. Aldaco-Sarvide, F., Pérez-Pérez, P., Cervantes-Sánchez, G., Torrecillas-Torres, L., Erazo-Valle-Solís, A. A., Cabrera-Galeana, P., & Cárdenas-Cárdenas, E. (2018). Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *cáncer*, 85, 1.
13. Mehanna H, Paleri V, West C M L, Nutting C. Cáncer de cabeza y cuello. Revisión de las presentaciones frecuentes, estudios comunes y nuevas técnicas de diagnóstico. Detección y prevención. *BMJ* 2010;341:c4684
14. Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2008 3(11): e442
15. <http://cancercabezaycuello.org/cabeza-y-cuello.php>

16. Redondo, D. C. H., & Montoya, J. H. E. (2012). Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. *Universitas Odontológica*, 31(67), 10.
17. Instituto Nacional de Cáncer – INCA, 1996-2002. Disponible en: [www.inca.org.br](http://www.inca.org.br)
18. American College of Radiology and the Radiological Society of North America. Brain Tumors. Accessed at [www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=thera-brain&bhcp=1](http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=thera-brain&bhcp=1) on August 29, 2011.
19. Hancock P, Epstein B, Robins Sadler G, Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003; 69(9):585-90.
20. Vissink, J. Jansma, F.K.L. Spijkervet, F.R. Burlage and R.P. Coppes. Oral Sequelae of Head and Neck Radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003. 14(3): 199-212.
21. Hong C, Napeñas J, Hodgson B, stockman M, Mathers-Stauffer V, Elting L, . Spijkervet F, Brennan M. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/ International Society of Oral Oncology (ISOO). *Support Care Cancer* 2010, 18:1007-1021
22. Nicolatau-Galitis, *et al.* Oral Mucositis, Pain and Xerostomia in 135 Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiotherapy with or without Chemotherapy. *The Open Cancer Journal*, 2011, Vol 4, 7-17
23. Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Fines-tres- Zubeldia F, Guix-Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003;8:178-87.
24. De Vega-Massana M, Guedeá-Edo F, Craven-Bartle J. Estado actual de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cancer* 1997;4:141-8.
25. Herrera Herrera A., Díaz Caballero A., Herrera Barrios F., Fang Mercado L.C. Osteorradionecrosis como secuela de la radioterapia. *Odontoestomatol*. 2012. 28 (4):175-180
26. Cedeño M, Rivas R N, Tuliano C. Manifestaciones bucales de los pacientes sometidos a radioterapia en cabeza y cuello, pautas de atención odontológica. *Acta Odontol Venezol* 2014. 52 (1).
27. Jham B, Reis P, Miranda E, Lopes R, carvalho a, Scheper M, Freire a. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clinical Oral Investigations*. March 2008, Volume 12, Issue 1, pp 19-24
28. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 Jul 6 [cited 2018 Nov 10];1–15. Available from: <http://www.proxydgb.buap.mx:2048/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=130568136&lang=es&site=eds-live>
29. Manterola A., Romero P., Asín G., Rico M., Sola A., Vila M.T.. Aplicación clínica de la radioterapia de intensidad modulada. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2009 [citado 2018 Nov 11] ; 32( Suppl 2 ): 21-31. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272009000400003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000400003&lng=es).
30. Deng J-Y, Wang C, Shi X-H, Jiang G-L, Wang Y, Liu Y, *et al.* Reduced toxicity with three-dimensional conformal radiotherapy or intensity-modulated radiotherapy compared with conventional two-dimensional radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a secondary analysis of data from four prospective clinical trials. *Diseases of the Esophagus* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Nov 10];30(7):1–7. Available from: <http://www.proxydgb.buap.mx:2048/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=123767926&lang=es&site=eds-live>
31. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW & Goodman Gilman A. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Interamericana McGraw Hill. Madrid, 1996.
32. Fuenmayor, J, Gamez Hoyos, R, Montañó, RF. Anticuerpos Monoclonales en el Tratamiento del Cáncer. *Terapia dirigida para Tumores Sólidos. Rev Venez Oncol*. 2013; 25(4): 236-54.
33. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE, *et al.* Chemotherapy or Radiation Induced Oral Mucositis. *Dent Clin N Am* 2014;58:341-349.
34. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrai D, *et al.* Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systematic therapies: review and consensus statements. *Clinical reviews in Oncology/Hematology* 2016;100:147-166.
35. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cáncer* 2004; 4: 277-84
36. Spindola Antunes, H., da Silva Santos, P. S., Coracin, F. L., Silva, L., Badauy, G., de Souza, L. A., Alberto, L. (2014). ORAL MUCOSITIS: PREVENTION AND TREATMENT. *International Journal of Clinical Dentistry*, 7(1).
37. Ruiz-Esquide G. Nervi B. Vargas A. Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev. Méd. Chile* 2011, vol.139, n.3, pp. 373-381. ISSN 0034-9887
38. Turner M D, Hyposalivation and xerostomia: Etiology, complications, and medical management. *Dental Clinics of North America* 2016. 60:435-443.
39. Rodríguez Pulido, J. I., Martínez Sandoval, G., Rodríguez Franco, N. I., Chapa Arizpe, M. G., & Solís Soto, J. M. (2017). Terapia farmacológica y avances terapéuticos en xerostomía e hiposalivación. *Revista de la Asociación Dental Mexicana*, 74(5), 221-223.
40. Lin CY, JU S, Chia J, Chang C, Chang CW, Chen MH. Effects of radiotherapy on salivary gland function in patients with head and neck cancers. *Journal of Dental Sciences* 2015. 10:25-262.
41. González-Medina MA., Malpica-Sánchez E, Macías-Jiménez B., Xerostomia. *Gaceta Mex de Oncología*. 2013. Vol 12 Num 2
42. Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, Locher JL, Nabell LM, Carroll WR, *et al.* Factors associated with long term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol* 2009; 73:410-5.
43. Russi EG, Corvo R, Merlotti A, alterio D, Franco P, Pergolizzi S, *et al.* Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:1033-49.
44. Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Dysphagia in head and neck cancer patients: pretreatment evaluation, predictive factors, and assessment during radio-chemotherapy, recommendations. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013;117-26.
45. Shindler A, Denaro N, Russi EG, Pizzorni N, Bossi P, Merloti A, *et al.* Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systematic therapies: Literature review and consensus. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015;96:372-384.
46. Vissink, F.R. Burlage, F.K.L. Spijkervet, J. Jansma and R.P. Coppes. Prevention and Treatment of the Consequences of Head and Neck Radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003. 14(3):213-225
47. Buzati M, nunes de Souza, Massaioshi T, Lima de Castro, Gaetti-Jardim. Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci* 2009; 17 (sp. issue)5-12.
48. Deng J, Jackson L, Eptein JB, Migliorati CA. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015;51:824-31.
49. Madrid C, de Pauli Paglioni, M, Line SR, Vasconcelos KG, Brandão, TB, Lopes MA, *et al.* Structural Analysis of Enamel in Teeth from Head-and-Neck Cancer Patients Who Underwent Radiotherapy. *Caries research* 2017, 51(2):119-128.

50. Da Cunha S, Fonseca FP, Ramos PA, Haddad, C, Fregnani ER, Aranha A. Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. *Archives of Oral Biology* 2017;80:130-135.
51. Gupta, N., Pal, M., Rawat, S., Grewal, M. S., Garg, H., Chauhan, D., Mayank, M. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment-A systematic review. *National journal of maxillofacial surgery* 2015, 6(2), 160.
52. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, *et al.*: A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 18 (8): 985-92, 2010
53. Squier CA, Kremer MJ: *Biology of oral mucosa and esophagus.* J Natl Cancer Inst Monogr (29): 7-15, 2001
54. Böhme A, Karthaus M, Hoelzer D: Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Antibiot Chemother* 2000. 50: 69-78.
55. Elad S, Zadik Y, Hewson I, *et al.*: A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Support Care Cancer* 18 (8): 993-1006, 2010.
56. Elad S, Ranna V, Ariyawardana A, Correa M, Tilly V, Nair R, *et al.* A systematic review of oral herpetic viral infections in cancer patients: commonly used outcome measures and interventions. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2017 Feb [cited 2018 Nov 12];25(2):687. Available from: <http://www.proxydgb.buap.mx:2048/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=120437002&lang=es&site=eds-live>
57. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, *et al.*: Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 10 (6): 466-73, 2002.
58. Peterson DE: Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCI Monogr* (9): 61-71, 1990.
59. Güll FD, Kesting M, Schwarzer C, Deppe H. Periodontal disease-like bone loss after adjuvant radiotherapy in the head and neck region: A case report and review of the literature. *Quintessence International* [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Nov 12];48(6):451-7. Available from: <http://www.proxydgb.buap.mx:2048/login?url=http%3a%2f%2fsearch.ebscohost.com%2flogin.aspx%3fdirect%3dtrue%26db%3dddh%26AN%3d123077282%26lang%3des%26site%3dehost-live>
60. Bueno AC, Ferreira RC, Cota LO, Silva GC, Magalhães CS, Moreira AN. Comparison of different criteria for periodontitis case definition in head and neck cancer individuals. *Support Care Cancer*. 2015; 23 (9): 2599-2604.
61. Chronopoulos A, Zarra T, Troltsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the mandible: a ten year single center retrospective study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2015. 43:837-846.
62. Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology* 2016;11:101.
63. Rice N, Polyzois I, ekanayake K, Omer O, Stassen L. The management of osteoradionecrosis of the jaws-A review. *The surgeon*. 2015;13:101-109.
64. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials Research*. 2014; 18:13.