

**EFFECTOS SECUNDARIOS EN CAVIDAD ORAL DE LAS DIFERENTES
QUIMIOTERAPIAS Y RADIOTERAPIAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE
CABEZA Y CUELLO**

**SANDRA BIBIANA CAMARGO RIVERA
MARIA FERNANDA CARO CARO
DIANA CONSUELO CLAVIJO MOYA
JULIETH CONSUELO ESPINOSA PUENTES
RENATE IVONNE GALEANO RIVEROS
BLANCA ELISA GOMEZ ROZO
MARIA DEL PILAR MARIN HUERTAS
MARILUZ MONJE LOMBO
MARIA CAROLINA MORERA CUBILLOS**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
BOGOTÁ D.C.
2001**

**EFFECTOS SECUNDARIOS EN CAVIDAD ORAL DE LAS
DIFERENTES QUIMIOTERAPIAS Y RADIOTERAPIAS EN
PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**

**SANDRA BIBIANA CAMARGO RIVERA
MARIA FERNANDA CARO CARO
DIANA CONSUELO CLAVIJO MOYA
JULIETH CONSUELO ESPINOSA PUENTES
RENAME IVONNE GALEANO RIVEROS
BLANCA ELISA GOMEZ ROZO
MARIA DEL PILAR MARIN HUERTAS
MARILUZ MONJE LOMBO
MARIA CAROLINA MORERA CUBILLOS**

**ASESOR CIENTÍFICO
CARLOS ARTURO VILLAMIZAR
OD, Cirujano Maxilo-Facial y Patólogo**

**ASESOR METODOLÓGICO
MARIA ALEJANDRA GONZALEZ BERNAL
OD, Maestría en administración de salud**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
BOGOTÁ D.C.**

2001

**EFFECTOS SECUNDARIOS EN CAVIDAD ORAL DE LAS DIFERENTES
QUIMIOTERAPIAS Y RADIOTERAPIAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE
CABEZA Y CUELLO**

**SANDRA BIBIANA CAMARGO RIVERA
MARIA FERNANDA CARO CARO
DIANA CONSUELO CLAVIJO MOYA
JULIETH CONSUELO ESPINOSA PUENTES
RENATE IVONNE GALEANO RIVEROS
BLANCA ELISA GOMEZ ROZO
MARIA DEL PILAR MARIN HUERTAS
MARILUZ MONJE LOMBO
MARIA CAROLINA MORERA CUBILLOS**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el título de
Odontólogo**

**ASESOR CIENTÍFICO
CARLOS ARTURO VILLAMIZAR
OD, Cirujano Maxilo-Facial y Patólogo**

**ASESOR METODOLÓGICO
MARIA ALEJANDRA GONZALEZ BERNAL
OD, Maestría en administración de salud**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
BOGOTÁ D.C.
2001**

El trabajo de grado EFECTOS SECUNDARIOS EN CAVIDAD ORAL DE LAS DIFERENTES QUIMIOTERAPIAS Y RADIOTERAPIAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO elaborado por SANDRA BIBIANA CAMARGO RIVERA, MARIA FERNANDA CARO CARO, DIANA CONSUELO CLAVIJO MOYA, JULIETH CONSUELO ESPINOSA PUENTES, RENATE IVONNE GALEANO RIVEROS, BLANCA ELISA GOMEZ ROZO, MARIA DEL PILAR MARIN HUERTAS, MARILUZ MONJE LOMBO, MARIA CAROLINA MORERA CUBILLOS, ha sido aprobado como requisito parcial para optar el título de Odontólogo.

Director de la Investigación

Asesor Metodológico

**Director del Departamento de
Investigación y Salud Pública**

Bogotá, D.C., Octubre del 2001

GLOSARIO

AGENTES AQUILANTES: Se utilizan como fármacos anticancerosos pero lamentablemente se ha documentado que inducen a neoplasias linfoides, leucemia y otras formas de cáncer; algunos agentes aquilantes como la ciclofosfamida, son también potentes inmunosupresores y por lo tanto se utilizan en el tratamiento inmunitario. Los agentes aquilantes parecen ejercer sus efectos terapéuticos interaccionando con el ADN y lesionándolo, pero son precisamente estas acciones las que los convierten también en carcinógenos.

ANAFILACTICO: Concerniente a la anafilaxia (Shock).

ANTICOLINERGICOS: Que se oponen a la acción de la acetil –colina y paraliza los elementos musculares y glandulares, inervados por las fibras colinérgicas.

ARREFLEXIA: Falta de reflejos.

CITOTOXICO: Citotóxica que posee la acción de toxina o anticuerpo que aparece tras la inyección de células y que tiene una acción tóxica, específica sobre las células de órganos especiales.

CLONOGENICA: Grupos de individuos o de células de la misma constitución genética nacidos por reproducción asexual de un solo individuo o de una sola célula.

ESTROGENICO: Que produce el estrógeno en la mujer y en las hembras de los mamíferos (engendrar).

HEMATICOS: De origen sanguíneo (crisis hemática). Aumento del número de hematoblastos seguido de un aumento del número de hematies observando después flemorragias y enfermedades agudas.

HEMORRAGIPAROS: Accidentes hemorrágicos desencadenados por una primera hemorragia sobrevenida en un hemogénico o en un hemogenoherofilico.

HIPERTEMIA: Elevación de la temperatura del cuerpo o una parte del cuerpo por encima de lo normal.

HIPERBARICO: Presión elevada.

HIPOCALCEMIA: Tasa anormalmente baja del calcio en la sangre. Se observa especialmente en el caso de los hipoparatiroidismo y de las osteomalacias. El descenso de la fracción ionizada del calcio sanguíneo es el que puede provocar la tetania.

HIPOGEUSIA: Debilidad o disminución del sentido del gusto.

IPSOLATERAL: Del mismo lado de la lesión

LEUCOGENICO: Sustancia derivada de la médula ósea o de los leucocitos que inyectada produce leucocitosis o hiperplasia de la médula ósea.

MIELOABLASTOMA: Variedad de mieloma por mielocitos o mieloblastos.

MUTAGENA: Agente físico o químico o forma de energía capaz de inducir mutaciones genéticas o cromosómicas.

NEUROTOXINA: Nombre dado a las tóxicas que actúan sobre el sistema nervioso central determinando parálisis o contractura.

LISTA ESPECIAL

Tabla 1 : Clases de medicamentos relacionados con el ciclo celular.

Tabla 2 : Hormonas esteroides útiles.

Tabla 3 : Manejo de la mucositis.

Tabla 4 : Complicaciones orales de la quimioterapia.

Tabla 5 : Manejo del paciente con xerostomía.

Tabla 6 : Complicaciones orales de la radioterapia.

Tabla 7 : Atención de higiene oral rutinaria.

Figura 1 : Mucositis oral ulcerativa.

Figura 2: Candidiasis.

Figura 3: Caries por radiación.

Figura 4: Disfunción mandibular.

Figura 5 : Xerostomía.

Figura 6: Disgeusia y nutrición problemática.

Figura 7: Autoexamen.

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	
1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN	2
1.1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2. JUSTIFICACIÓN	2
1.3. PROPÓSITO	3
1.4. MARCO TEORICO	3
1.5. OBJETIVOS	35
1.5.1. General	35
1.5.2. Específicos	35
2. MÉTODO	36
2.1. TIPO DE ESTUDIO	36
2.2. OBJETO DE ESTUDIO	36
2.3. UNIDADES TEMÁTICAS	36
2.4. FUENTES DE INFORMACIÓN	36
3. RESULTADOS	37
4. CONCLUSIONES	57
BIBLIOGRAFÍA	

INTRODUCCIÓN

Los efectos secundarios de las diferentes Quimioterapias y Radioterapias en Cáncer de cabeza y cuello son de gran interés en el área de la odontología, ya que como profesionales no se tiene el manejo adecuado frente a un paciente que está recibiendo ó ha recibido cualquier tipo de tratamiento para cáncer de cabeza y cuello.

Este estudio se realiza debido a que los odontólogos generales no poseen la suficiente información para tratar un paciente que se encuentra bajo estas circunstancias y por lo tanto no se conocen los aspectos básicos que se deben tener en cuenta ante estas personas.

Con la realización de este trabajo se quiere contribuir a que los profesionales tengan en sus manos la información adecuada y necesaria para un buen diagnóstico, un buen plan de tratamiento y así lograr una terapia interdisciplinaria óptima e integral.

1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 PROBLEMA

La falta del manejo apropiado como odontólogos para con los pacientes que han recibido ó se encuentran bajo tratamiento de quimioterapia ó radioterapia en cabeza y cuello.

Esta idea se origina de la inhabilidad del odontólogo general para atender un paciente inmunosuprimido sometido a esta clase de terapias y que requiere con urgencia ser tratado odontológicamente.

Por lo tanto, es importante conocer la información adecuada para identificar las diferentes manifestaciones y alteraciones clínicas presentes en estos pacientes. ¿Cuales son las manifestaciones clínicas en cavidad oral producto de la quimioterapia y radioterapia aplicada a pacientes con cáncer de cabeza y cuello y como debe ser su manejo a nivel odontológico?.

1.2. JUSTIFICACIÓN

Puesto que la quimioterapia y la radioterapia son tratamientos indispensables para tratar a individuos con cáncer, es necesario determinar los diferentes efectos secundarios que causan en cavidad oral, encontrar un balance entre las consecuencias indeseables de la quimioterapia y radioterapia, saber los beneficios que lleva tratar de aumentar la respuesta

y la supervivencia del individuo; a quien es sumamente importante mantenerlo libre de focos de infección y de dolor. Razón por la cual se ha decidido llevar a cabo esta investigación para que se pueda contribuir al desarrollo de más conocimientos para el odontólogo cuando se vea enfrentado a este tipo de pacientes.

1.2 PROPÓSITO

Se pretende dar a conocer a los odontólogos y a personas interesadas en este tema las diferentes manifestaciones que puede presentar un paciente en cavidad oral cuando se encuentra recibiendo un tratamiento de quimioterapia y radioterapia, así como también la manera de que tanto el paciente como el profesional las pueda identificar y saber la forma de cómo manejarlas cuando se vean enfrentados a las diferentes sintomatologías que estas puedan causar.

1.4. MARCO TEÓRICO

El cáncer es básicamente una enfermedad de células caracterizada por un cambio en los mecanismos de control que gobiernan la proliferación y diferenciación celular, las células que han sufrido la transformación neoplásica, por lo general presentan antígenos de superficie que parecen ser de tipo fetal normal además de otros signos de aparente “inmadurez”, que incluyen un cambio relativo al metabolismo anaerobio como fuente de energía. Tales células proliferan excesivamente y forman tumores que pueden invadir las estructuras normales adyacentes. Una pequeña subpoblación de células dentro del tumor pueden describirse como “células madre o troneotumorales”. Ellas conservan la capacidad

de sufrir repetidos ciclos de proliferación y también emigrar a sitios distantes del cuerpo para colonizar varios órganos en el proceso denominado metástasis. De este modo las células tronco tumorales pueden expresar su capacidad de ser clonogénicas o sea formadoras de colonias. (Friedenthal, M 1996).

Existen unos 100 tipos de cáncer que pueden afectar al ser humano, siendo las formas más comunes los de glándula mamaria, piel y ciertos órganos del aparato digestivo, como el estómago y el colón, sin embargo hay que tener en cuenta que el cáncer puede atacar prácticamente cualquier parte del cuerpo incluyendo los órganos eritopoyéticos. (Friedenthal, M 1996).

El cáncer se puede presentar como: Carcinoma o cáncer del tejido epitelial que forma la piel y recubre los órganos internos Y Sarcoma o cáncer del tejido conjuntivo, tal como el cartílago y el hueso. El cáncer de la médula ósea y de otros órganos formadores de sangre tiene como consecuencia la formación de leucocitos cancerosos, apareciendo la enfermedad conocida como leucemia. El cáncer de los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides se denomina linfoma maligno. Tanto la leucemia como el linfoma se clasifican a menudo como sarcomas, debido a que la sangre y la linfa son formas de tejido conjuntivo. (Friedenthal, M 1996).

Dentro de la clasificación celular, la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello son de la variedad de células escamosas y pueden ser precedidos por diversas lesiones precancerosas. Los tumores de glándulas salivales menores no son raros en estos sitios. Los especímenes

extraídos de las lesiones pueden mostrar que los carcinomas no son invasivos, en este caso se aplica el término de "carcinoma in situ". (Smith, G 1975)

Según la clasificación de Broder para graduar estos tumores (Grado tumoral [G]):

- G1: bien diferenciado
- G2: moderadamente bien diferenciado
- G3: mal diferenciado
- G4: indiferenciado

No existe una correlación estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación y el comportamiento biológico del cáncer, sin embargo, la invasión vascular es un factor pronóstico negativo. (Bansberg, O. 1989)

Los sistemas de clasificación son todos clínicos, basados en la estimación del grado de la enfermedad antes del tratamiento. La evaluación del tumor primario se basa en la inspección y palpación cuando sea posible, tanto por examen indirecto como por endoscopia directa cuando sea necesario. El tumor debe confirmarse histológicamente, y pueden incluirse otros datos patológicos obtenidos en la biopsia. Los ganglios linfáticos correspondientes se examinan mediante palpación cuidadosa. La información de los estudios de imágenes de diagnóstico se puede utilizar en la clasificación. Las imágenes por resonancia magnética (I.R.M) ofrecen una ventaja sobre la tomografía computarizada (T.A.C) en la detección y localización de tumores de cabeza y cuello, y para distinguir los ganglios linfáticos de los vasos sanguíneos. Si un paciente tiene recidiva, deberá hacerse

una reclasificación completa para seleccionar la terapia adicional apropiada. (Bansberg, O. 1989)

El Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) ha designado las etapas mediante la clasificación de tumor primario, ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia (TNM).

Tumor primario (T)

- TX: No puede evaluarse el tumor primario
- T0: No hay evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Tumor de 2 cm o menos en diámetro mayor
- T2: Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm en dimensión mayor
- T3: Tumor más de 4 cm en dimensión mayor
- T4: (labio) Tumor que invade las estructuras adyacentes (p.ej., a través del hueso cortical, nervio alveolar inferior, piso de la boca, piel facial, lengua, piel del cuello) (cavidad oral). Tumor que invade las estructuras adyacentes (p.ej., a través del hueso cortical, a los músculos profundos [extrínsecos] de la lengua, seno maxilar, piel. La erosión superficial sola del hueso / cavidad dental, mediante gingival primario no es suficiente para clasificar como T4)

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

- N1: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsolateral, 3 cm o menos en dimensión mayor.
- N2: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsolateral, más de 3 cm pero no más de 6 cm en dimensión mayor; o en múltiples ganglios linfáticos ipsolaterales, ninguno más de 6 cm en dimensión mayor; o en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales.
- N2a: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsolateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en dimensión.
- N2b: Metástasis en múltiples ganglios linfático ipsolaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor.
- N2c: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor.
- N3: Metástasis en un ganglio linfático más de 6 cm en su dimensión mayor.

En la evaluación clínica, se deberá medir el tamaño real de la masa ganglionar y se deberá dar tolerancia para los tejidos blandos que intervienen. La mayoría de las masas que tienen más de 3 cm en diámetro no son ganglios solos sino ganglios aglomerados o tumor en los tejidos blandos del cuello. Hay tres etapas de ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3. No se requiere el uso de subgrupos a, b y c pero se recomienda. Los ganglios de línea media se consideran ganglios homolaterales. (Bansberg, O. 1989).

Metástasis distante (M)

- MX: No puede evaluarse la presencia de metástasis distante
- M0: No hay metástasis distante

- M1: Metástasis distante

En cuanto a la “historia” de la quimioterapia del cáncer se emplearon varios agentes quimioterapéuticos, la mayoría de las veces se administró un citostático llamado metotrexato, por lo general combinado con otras formas de tratamiento. Friedman y col. (1970) administraron metotrexato (25 mg cada 3 días con total de 5 inyecciones intravenosas) antes de proceder a irradiar los cánceres de cabeza y cuello, incluso cáncer bucal. En el 76% de los casos el metotrexato redujo entre el 25 y 90% el volumen tumoral, pero sólo ejerció una influencia mínima sobre la tasa de curaciones porque el tumor residual conservaba su capacidad proliferativa. Sin embargo, con este tratamiento combinado curaron algunos cánceres avanzados que no habrían respondido a la radiación solamente. También se empleo el metotrexato combinado con otros agentes quimioterapéuticos, como los antimetabolitos floxuridina y 5-fluorouracilo, y se lo administró en infusión intraarterial antes del tratamiento convencional. Couture y Deschenes (1972) dicen que con este proceder se podría mejorar el tratamiento del carcinoma bucal. Empleando la combinación de 5-fluorouracilo y radiación se comprobó que los carcinomas bucales inoperables, queratinizados y bien diferenciados remiten con extraordinaria rapidez y el dolor cede muy pronto (Helpap y col., 1977). Empleando el mismo tratamiento, también para el carcinoma bucal, Lo y col. (1976) observaron, sobre 136 pacientes, que se obtenía mejor control y mejor sobrevida en el grupo sometido al tratamiento combinado que en el tratado con radioterapia solamente.

Desde 1965 se utiliza la bleomicina, para los carcinomas espinocelulares. Las publicaciones sobre su uso en el tratamiento de los carcinomas bucales provinieron en su mayor parte de Japón y Alemania. En 1973 Ueno y col. estudiaron el efecto de la bleomicina intravenosa en 353 pacientes con carcinomas espinocelulares bucales. En la mayoría de los casos se administró una dosis total de 300 mg. En el 37% de los pacientes el tumor desapareció por completo o exhibió una reducción de volumen mayor del 50%. En el 36% de los pacientes el tratamiento no surtió efecto. Lamentablemente la bleomicina produce efectos colaterales graves, en particular fibrosis pulmonar. Ueno y col. (1973) encontraron reacciones cutáneas en el 73% de los pacientes y estomatitis en el 28%. Holtje y col. (1976), estudiaron el efecto de la bleomicina sobre el tejido carcinomatoso, y se comprobó que la bleomicina acelera la queratinización y que las células tumorales mueren a causa de la queratinización forzada. Posteriormente sobreviene una reacción inflamatoria granulomatosa de resorción y proliferan células gigantes de cuerpo extraño, hasta que, por último, sólo queda tejido conectivo cicatrizal. (Ashok, F. 1996).

También se empleó bleomicina combinada con metotrexato, 5-fluorouracilo o radiación. Bitter (1973), ensayó la combinación de bleomicina y metotrexato y obtuvo remisiones completas en el 70% de 18 pacientes con carcinoma bucal. El período de remisión más prolongado fue de 15 meses. El mismo investigador (Bitter, 1977), agregó radiación con cobalto 60 al tratamiento combinado de metotrexato y bleomicina, y de 20 pacientes con carcinomas bucales avanzados, 14 estuvieron libres de tumor tras un período de observación de 6 a 30 meses. Esta tasa de sobrevividas del 80% al año es mayor que la obtenida con otras medidas terapéuticas. Para el tratamiento con quimioterapia también son

utilizadas diferentes sustancias químicas tales como: agentes alquilantes y antimetabolitos, vincristina y vinblastina, y compuestos esteroides. Los agentes alquilantes como la mostaza nitrogenada, lesionan las células cancerosas de rápida proliferación. Se piensa que su acción resulta de la reacción del agente de alquilación con los ácidos nucleicos de las células. Los síntomas tóxicos que pueden causar son depresión de la médula ósea, úlceras bucales, náuseas, vómito y diarrea. Los Compuestos esteroides son ciertas hormonas que hacen más lento el crecimiento de las células malignas. Para mitigar el cáncer se usan las hormonas esteroides adrenales (hormonas adrenocorticotrópicas [ACTH] y cortisona). Inhiben temporalmente la proliferación de células malignas, proporcionando alivio asintomático. En su gran mayoría, las drogas quimioterapéuticas no producen efecto hasta no haber alcanzado niveles tóxicos. La dosificación de la droga está determinada en gran parte por el peso del paciente en kilogramos; por ello es importante pesar al paciente cada día del tratamiento, siempre a la misma hora. (Smith, G. 1975).

Dentro de las técnicas utilizadas para la aplicación de las sustancias se tienen: la perfusión por aislamiento y la infusión intraarterial. La perfusión por aislamiento es una técnica por la cual se irriga a una sección u órgano del cuerpo que se separa de la circulación en general y se trata con una dosis grande del fármaco. Esta técnica hace posible administrar dosis más grandes del fármaco directamente en el tumor que las que serían posibles por la circulación general. La parte donde se encuentre el tumor deberá separarse de la circulación general por medio de un torniquete y se introduce una cánula entre la arteria y la vena que corresponden a esta parte. La sangre oxigenada a la que se ha agregado el fármaco concentrado es impulsada por la arteria y de esta se difunde a la región del tumor. Se extrae

la sangre de la vena, se reoxigena y se hace circular de nuevo. Al terminar el tratamiento se retiran los torniquetes. Esta técnica puede traer como efecto secundario temprano, pequeñas ulceraciones en la boca. El paciente puede quejarse de sensación de quemadura después de beber jugo de fruta. (Smith, G. 1975).

El método de la infusión Intraarterial consiste en la inserción de finos catéteres en una arteria para tratamiento selectivo de un tumor por donde se administran preparados quimioterapéuticos vía intraarterial, por ejemplo la arteria carótida externa se usa para tratar tumores de cabeza y cuello. La arteria carótida interna se usa para tratar tumores cerebrales y ramas de la arteria celiaca para tumores hepáticos. Se usa generalmente fluoracilo para infundir tumores hepáticos, el metrotexato para tumores de la cabeza y el cuello.(Smith,G.1875).

Dentro de la epidemiología de los tumores de cabeza y cuello se puede determinar que estos varían en cuanto a su distribución geográfica y socioeconómica. El tabaco, el alcohol y el factor úrico son elementos primordiales en la etiología de estos tumores; también influyen la frecuente exposición a los rayos solares y la higiene bucal deficiente. Se presenta con mayor frecuencia en varones, en una proporción de 10 a 1, y su incidencia según la edad, fluctúa entre los 50 y 70 años. De entre los tumores de la cavidad oral y orofaringe, el cáncer de labio es el más frecuente, seguido del cáncer de lengua. En esta última localización existe un factor etiológico cuando el cáncer se desarrolla en las porciones laterales de la lengua y es por irritación crónica de la misma, debido a piezas dentarias defectuosas. El hábito de mascar tabaco influye en el origen del cáncer en la

mucosa bucal y en las encías. Del resto de cánceres de cabeza y cuello, el más frecuente es el de laringe, que constituye el 20% de todos los tumores de esta zona; su incidencia es muy alta en nuestro medio. (Stanley, L. 1975).

Los cánceres de fosas nasales, nasofaringe y senos piriformes aparecen en personas de edad avanzada, con elevada proporción en los varones; en cuanto a las glándulas salivares la parótida es la que presenta mayor incidencia de cáncer seguida de las submandibulares, siendo de igual incidencia en ambos sexos. Es importante denotar que la laringe puede ser el lugar de asiento de metástasis procedentes de riñón, próstata y glándula mamaria; y que los tumores de cabeza y cuello tendrán a recidivar más que a metastatizar (Stanley, L. 1975).

La quimioterapia del cáncer como se emplea en la actualidad puede proporcionar la curación en un número creciente de neoplasmas generalizados que se han diseminado ya sea en forma masiva o en forma microscópica para el tiempo en que se hace el diagnóstico. En el presente la quimioterapia produce resultados paliativos más que curativos para muchas formas de cáncer generalizado. Esta atenuación cuando es efectiva resulta en una remisión temporal de los signos y síntomas del cáncer y la prolongación de una vida útil. La acción de los agentes citotóxicos se extiende a las células normales del organismo, especialmente a las de crecimiento rápido, como las del tejido hematopoyético y el epitelio intestinal especialmente. (Stanley, L. 1975).

Desde hace 25 años se ha hecho el máximo esfuerzo para desarrollar medicamentos

anticancerosos tanto por un proceso empírico como por la ayuda de un planeamiento racional a partir de nuevos compuestos. Una vez que los medicamentos con actividad anticancerosa sean identificados, se les sujeta a estudios preclínicos de toxicología y farmacológicos limitados. Los agentes que promueven y no han mostrado una excesiva toxicidad, avanzan entonces a la Fase I de pruebas clínicas en donde sus efectos farmacológicos y tóxicos se estudian en pacientes con cáncer avanzado, a continuación se usan la pruebas Fase II para establecer los tipos de tumores para los cuales es útil el medicamento, seguidas de los ensayos de la Fase III para comparar el nuevo agente con la mejor terapéutica estándar. Por último el medicamento puede ser autorizado para su uso en la práctica medica común por la FDA (Federal Drug Administration). Este programa requiere 10 años de pruebas en los diversos pasos para un solo medicamento antes de considerarlo listo para su uso general. (Marcus, A. 1978).

Teóricamente los medicamentos anticancerosos ideales serían aquellos que extirparan las células cancerosas sin lesionar los tejidos normales. Desafortunadamente, en pocos de los agentes que se disponen actualmente, se logra este criterio y se hace necesario determinar un índice terapéutico en el que los beneficios excedan a la toxicidad. La información sobre las células y su cinética, explica en parte la eficacia limitada de la mayor parte de medicamentos anticancerosos de que los cuales se dispone. La cinética del ciclo celular es importante para determinar el modo de acción, las indicaciones y planteamiento de los medicamentos específicos para el ciclo celular (CCS) y los medicamentos no específicos para el ciclo celular (CCNS). (Marcus, A. 1978).

Tabla 1. Clases de medicamentos relacionados con el ciclo celular

Agentes específicos del ciclo celular CCS	Agentes no específicos del ciclo celular CCNS
▪ Antimetabolitos -azacitidina, cirarabina, fluorouracilo, mercaptopurina, metotrexato, ▪ PALA, tioguanina ▪ Antibióticos peptídicos de la bleomicina. ▪ Alcaloides de la podofilina (VP16-213, VM26) ▪ Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, Vindensina)	▪ Agentes alquilantes (busulfanciclofosfamina, mecloretamina, tiotepa) ▪ Antibióticos (daunorubicina, daunotrujina, doxorubicina, mitomicina, mitomicina). ▪ Ciplastino ▪ Nitrosoureas (RCMU; CCNU; metil-CCNU9)

Fuente: (Marcus, A. 1978).

Recientemente han entrado a formar parte otras dos clases de medicamentos: los “diferenciadores” que pretenden forzar las células en división a seguir la vía de la diferenciación y los “modificadores de la respuesta biológica”, que alteran las relaciones metabólicas e inmunología tumor –huésped. En general los medicamentos CCS han probado la máxima eficacia en las enfermedades malignas hemáticas y en otros tumores con una proporción relativamente grande de células en proliferación o en fracción de crecimiento. Los medicamentos CCNS, muchos de los cuales se unen al DNA son útiles en los “tumores sólidos” con fracción de bajo crecimiento así como en tumores con fracción de alto rendimiento. (Marcus, A. 1978).

Las drogas citotóxicas actúan interfiriendo en algunos de los pasos metabólicos de la síntesis de los ácidos nucleicos, en especial el ácido desoxirribonucleico, con lo que se produce el daño celular correspondiente. Así, los mecanismos de acción de dichas drogas son: inactivación o desnaturalización del ácido desoxirribonucleico, inhibición de la formación del ácido ribonucleico a partir del ácido desoxirribonucleico, inhibición de la biosíntesis de los ácidos nucleicos por competición con un metabolito esencial en la

formación de los mismos, inhibición de la biosíntesis del ácido ribonucleico, lo que impide la síntesis proteica. (Marcus, A. 1978).

Agentes alquilantes Multifuncional. Los agentes alquilantes como la mostaza nitrogenada, lesionan las células cancerosas de rápida proliferación. Además de su efecto vesicante sobre la piel, estos compuestos producían la atrofia del tejido linfático y de la médula ósea. Se piensa que su acción resulta de la reacción del agente de alquilación con los ácidos nucleicos de las células, impidiendo la replicación de los mismos y por lo tanto la mitosis.

Los principales agentes alquilantes con utilidad clínica tienen una estructura que contiene un bis (cloroetil)-amina, una etileminina o una parte de nitrosourea. Entre las bis (cloroetil)-aminas, las de mayor utilidad son:

- Las ciclofosfamida, mecloetamina, melfalán, y clorambucil.
- La aziridin tiotepa y el bursufan alquisulfonato se usa en forma especial para el cáncer de ovario y la leucemia mieloide múltiple respectivamente. Las nitrosoureas más importantes son: la BCNU (carmustina) y la CCNU (lomustina) un agente relacionado la metil-CCU (semustina) que permanece en la etapa experimental.

Estos medicamentos ejercen sus efectos citotóxicos por alquilación (transfieren sus grupos alcalinos) de varios de los constituyentes celulares. Probablemente las interacciones más importantes que conducen a la muerte celular son las alquilaciones de DNA en el interior del núcleo. Sin embargo, estos medicamentos también reaccionan con los grupos sulfhídricos, amigenos, carboxilos, y fosfatos. Su mecanismo general de acción incluye la

formación de iones de carbono, los que posteriormente se transfieren a un constituyente celular como grupo alquilo. (Marcus, A. 1978).

Los agentes alquilantes activos tienen efectos directos y pueden dañar los tejidos en el sitio de la inyección, además de provocar una intoxicación generalizada. Por lo general la toxicidad está en relación con la dosis, en particular en la médula ósea, el sistema gastrointestinal y las gónadas. Después de la inyección intravenosa de mecloroetamina, ciclofosfamida se presenta náuseas, y vomito en 30 o 60 minutos. Los efectos eméticos se originan en el sistema nervioso central y pueden reducirse mediante un tratamiento previo con fenotiacinas o cannabinoides. La inyección subcutánea de mecloroetamina o de BCNU lleva a necrosis y desprendimiento del tejido. La ciclofosfamida se administra en forma activa y, por consiguiente, no tiene efectos vesicantes directos; debe activarse en el hígado mediante enzimas microsómicas. El principal efecto tóxico de estos agentes va dirigido a la médula ósea y de acuerdo a la dosis puede causar una suspensión de la mielopoyesis y las subsiguientes como leucopenia, trombocitopenia y la depresión plaquetaria por debajo de 40,000/ul que puede ir acompañada de fenómenos hemorrágicos inducidos. Los efectos colaterales sobre la médula ósea pueden ser más graves cuando se administran junto con otros medicamentos mielosupresores o con irradiación y en estas circunstancias a menudo se requiere una reducción en la dosis para evitar una toxicidad severa. La ciclofosfamida puede producir alopecia transitoria ligera o intensa hasta en un 30% de los pacientes. También puede causar cistitis hemorrágica. La cistitis puede a menudo ser prevenida con hidratación adecuada. (Marcus, A. 1978).

Después de la recuperación hematopoyética, el agente puede administrarse nuevamente de acuerdo a un plan de tratamiento intermitente con intervalos suficientemente largos para permitir que la cuenta sanguínea vuelva a lo normal. La insuficiencia ovárica o testicular es una secuela tardía de la terapia con agentes alquilantes y, además, es posible que se desarrolle una leucemia aguda que es una complicación relativamente rara del uso de estos agentes mutágenos. Las formas orales de dosificación de los agentes alquilantes han resultado de gran valor y se han desarrollado empleando alquilantes más estables. La administración bucal de ciclofosfamida, melfalán, clorambucil, busulfán, y CCNU representa la vía más común de usar estos medicamentos y produce efectos semejantes a los obtenidos con la administración parenteral. La ciclofosfamida es el agente alquilante más útil de que se dispone actualmente. Los agentes alquilantes se usan en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades hemáticas malignas y tumores sólidos, generalmente como componentes de la quimioterapia combinada. Los agentes alquilantes como no poseen especificidad sobre las células malignas, también pueden afectar a los tejidos normales dando lugar a los efectos tóxicos; estas reacciones pueden manifestarse en forma precoz ó aguda, las náuseas y el vómito han sido universalmente reportadas con el uso de mecloretamina, ciclofosfamida y BCNU administradas intravenosamente y con moderada frecuencia. (Marcus, A. 1978).

Estramustina. El fosfato de estramustina (Estracyt) es un compuesto de estradiol-17 B y el agente alquilante mecloretamina enlazado al C3 del esteroide. Ambas partes de la molécula de estramustina parece que retienen la actividad biológica, ya que el medicamento tiene efectos estrogénicos, citotóxicos y selectivos débiles. Alrededor de 75% de una dosis

administrada por vía bucal es absorbida del intestino como estramustina después de la eliminación enzimática del grupo fosfato. El medicamento no presenta depresión en la médula ósea. La mayor toxicidad observada con este agente ha sido náuseas, vómitos ocasionales y ginecomastia leve. Un esquema de dosis útil es 600 mg/m² 2/día por vía oral, el tratamiento ha sido continuado por más de 3 años en enfermos que responden. El medicamento aparece como prototipo del medicamento anticáncer enfocado hacia el tejido maligno específico y por lo tanto es importante desde el punto de vista teórico. (Marcus.A,1978).

Nitrosoureas. La (BCNU) carmustina, la (CCNU) lomustina u metil- CCNU semustina, son importantes medicamentos que parecen no reaccionar cruzadamente con respecto a la resistencia de los tumores a otros agentes alquilantes; todos probablemente necesitan biotransformarse para ejercer actividad antitumoral, aunque esto puede ocurrir por descomposición no enzimática. Ellos son altamente liposolubles y cruzan la barrera hematoencefálica. Con respecto a la CCNU, en una hora, los metabolitos en el plasma dan cuenta virtualmente de todo el medicamento administrado, los cuales constituyen el 33% y 66% de los derivados cis-4-hidroxi y trans-4-hidroxi respectivamente. Las nitrosoureas parecen alquilar regiones de apareamiento de las bases de citosina del DNA y RNA. Los medicamentos suelen ser más efectivos contra las células en reposo que contra las que están en ciclo, aunque dentro de una población celular en ciclo los medicamentos parecen desacelerar el progreso de las células a través de la fase sintética de DNA. Después de la administración oral de la lomustina o semustina, las concentraciones plasmáticas máximas de metabolitos aparecen en 1-4 horas, en un 30-40% de la actividad presente en el plasma.

Una nitrosourea natural que contiene azúcar, la estreptozocina, es interesante debido a que contiene mínima toxicidad para la médula ósea. (Marcus, A.1978).

Agentes relacionados con una posible actividad de alquilación. Entre estos encontramos la Procabazina, Dacarbacina, Hesametilmelanina, y el Ciplatino.

Procabazina. El agente oral procabazina (N-metilhidracina, Matulane) es un derivado de la metilhidracina con actividad quimioterapéutica (particularmente en la enfermedad de hodgkin) como agente citotóxico. El medicamento es también leucogénico y tiene propiedades teratógenas y mutágenas. El mecanismo de acción de la procabazina es sobre el ácido desoxirribonucleico; el radical N-metilo del compuesto es lábil in vivo. La degradación oxidativa de este medicamento por las enzimas microsómicas puede producir H_2O_2 , radicales oxihidrilos y varios metabolitos que pueden ser citotóxicos. Uno de los metabolitos es inhibidor de la monoaminoxidasa y puede producir efectos colaterales adversos cuando la procabazina se administra junto con otros inhibidores de la MAO. La procabazina se absorbe por todas las vías. Además del efecto esperado de náuseas, vómito y mielosupresión, también han hecho referencia a anemias hemolíticas, reacciones pulmonares y respuestas adversas en presencia del alcohol, así como erupciones cutáneas cuando la procabazina se administra con fenotína. (Smith, G. 1975).

Dacarbacina. Es un compuesto sintético con un mecanismo de acción oscuro que puede relacionarse con una alquilación o una actividad de análogo estructural. Se administra por vía parenteral y no depende de horario preciso. En el momento de administrarse es relativamente inactiva pero los microsomas hepáticos la hacen bioactiva. La dacarbacina

produce fuertes náuseas, vómito y mielosupresión. (Smith, G. 1975).

Hesametilmelanina. (hexamina). Es una melanina clasificada en forma provisional como agente alquilante. Es relativamente insoluble y solo está disponible en forma oral. Un compuesto relacionado, la pentametilmelamina, es más soluble y actualmente está bajo investigación clínica en una presentación para aplicar por vía intravenosa. Probablemente ambos agentes son biotransformados a intermediarios activos y pueden actuar liberando formaldehído intracelularmente. Estos compuestos producen náuseas, vómito, neuropatías periféricas y a nivel del sistema nervioso central; pero causan una mielosupresión relativamente leve. Actualmente se les clasifica dentro de los medicamentos en investigación. (Smith.G, 1995).

Ciplatino. Es un complejo orgánico-metálico aprobado recientemente por la FDA para usarse en quimioterapia del cáncer. La actividad antitumoral de los complejos coordinados de platino fue descubierta originalmente por Roserberg después de haber hecho la afortunada observación de que las bacterias no proliferan en los electrodos negativos. Se ha sintetizado una serie completa de análogos de platino, pero el ciplatino es el único que se usa en la clínica. Mientras que el mecanismo de acción preciso todavía está en estudio, se piensa que en su interacción con el DNA actúa en forma análoga a los agentes alquilantes. Aunque en el plasma es neutral, el complejo de platino penetra en las células y se hace soluble para formar una especie de platino con carga positiva que es factible que interactúe con los sitios nucleofílicos. Las bases púricas y pirimídicas del DNA poseen tales sitios que cuentan para explicar la mayor parte de los enlaces intracelulares de platino

biológicamente eficaces. Las posibles reacciones complejo platino parecen tener un efecto sinérgico con algunos otros medicamentos anticancerosos. Después de su administración intravenosa, el principal efecto tóxico agudo es la náusea y el vómito. El cisplatino tiene una acción relativamente pequeña sobre la médula ósea, puede producir una disfunción renal significativa y ocasionalmente alteración del nervio auditivo. (Smith.G, 1975).

Antimetabolitos. El desenvolvimiento de los medicamentos con acciones en el metabolismo intermediario de las células en proliferación, ha sido de importancia clínica y teórica. En tanto en las vías bioquímicas exclusivas de las células cancerosas, existe un cierto número de diferencias cualitativas en relación con el metabolismo de las células normales que hace a aquellas más susceptibles a un número de antimetabolitos o análogos estructurales. La mayoría de estos agentes han sido racionalmente diseñados y sintetizados basándose en el conocimiento de la enzimología celular, aunque algunos han sido descubiertos originalmente como antibióticos. Aunque los antimetabolitos difieren notablemente en estructura, todos ellos comparten la propiedad de haber sido ideados para inhibir enzimas específicas ya sea en forma competitiva o en forma alostérica y son estructuralmente semejantes a los metabolitos normales. El prototipo de los medicamentos antimetabolitos para inhibición del crecimiento bacteriano son sulfonamidas; el prototipo para inhibición del crecimiento maligno es metotrexato, antagonista del ácido fólico. (Smith. G,1975).

Metotrexato. Es un antagonista del ácido fólico que se une fuertemente al sitio catalítico del dihidrofolato reductasa (DHFR), con lo que inactiva la enzima esencial requerida para

la síntesis de forma activa del ácido fólico (ácido tetrahidrofólico). La falta de este factor interrumpe la síntesis de los precursores de las purinas e inhibe todo crecimiento a través de la interferencia de la síntesis del DNA, pero también afecta la del RNA y otras coenzimas. La resistencia de las células tumorales al metrotexato es atribuido a:

- Captación limitada del medicamento.
- Síntesis acelerada de dehidrofolato reductasa.

El metrotexato se administra clínicamente por vía intravenosa y vía bucal. Más del 90% de la dosis oral se excreta en la orina en el lapso de 12 horas. El medicamento no se metaboliza y por consiguiente las concentraciones séricas son proporcionales a la dosis siempre y cuando la función renal y el estado de hidratación sean adecuados. Efectos colaterales al tejido en proliferación se observan por lo general en la médula ósea y en menor extensión en la piel y en la mucosa gastrointestinal. Los efectos del metrotexato pueden anularse por la administración de ácido folínico (factor citrovorum) o por grandes dosis de timidina. El “rescate” con factor citrovorum se ha usado en los casos de sobredosis accidental o experimentalmente junto con la terapéutica con metrotexato en dosis altas para rescatar a las células normales mientras se deja todavía a las células tumorales sujetas a su acción citotóxica. (Smith, G. 1975).

Mercaptopurina (Antagonistas de las purinas). Fue el primer compuesto de la serie de tiopurinas que demostró su utilidad como medicamento anticanceroso. Al igual que otras tiopurinas debe ser anabolizada en forma de nucleótido (ácido 6-tioinosínico), el cual inhibe cierto número de enzimas que intervienen en la interconversión de la purinas. A

partir de 6-MP también se forman cantidades importantes de ácido tioguanílico y de ribotido de la 6-metilmercaptapurina (RMMP). La tiaguanina (6-TG) inhibe diversas enzimas en la ruta metabólica de las purinas, con la consiguiente falta de síntesis de nucleótidos de la guanina. Además una fracción significativa de 6-TG se incorpora en el DNA en lugar del componente normal que es la guanina, produciendo polinucleicos alterados, este último puede representar su principal acción citotóxica. La tioguanina intensifica sinérgicamente su actividad cuando se emplea junto con la citabarina en el tratamiento de leucemia. La mercaptopurina y la tioguanina se absorben rápidamente en el intestino y son excretadas principalmente por la orina. (Smith. G,1975).

Fluorouracilo (Antagonista de las pirimidinas). Es convertido por biotransformación en los metabolitos ribosil y dexoxirribosil; sin embargo, su acción primaria es sobre la síntesis del DNA. Su conversión en fluorodesoxiuridina 5- fosfato impide a la enzima timidilato sintetasa catalizar la conversión de la desoxiuridina en desoxitimidina. La timidina es esencial para la síntesis de DNA y sin ella la proliferación celular se detiene. El 5-fu se administra normalmente por vía intravenosa y tiene una vida media metabólica corta. Aunque es errática por esta vía de entrada. La floxuridina tiene una acción semejante a la de 5-fu y se usa para infusiones en la arteria hepática. (Smith. G,1975).

Citabarina (arabinósido de citosina, Ara C, Cytosan). Es un antimetabolito específico de la fase S que es anabolizado por la desoxicitidin cinasa a la forma de nucleótido y debe ser dorforilado al trifosfato de nucleótido (ARA-CTP) antes de que se convierta en inhibidor. Se sabe que la citarabina inhibe al DNA polimerasa, que es el responsable de la

síntesis replicativa del DNA; también inhibe la conversión del nucleótido citidina en desoxicitidina y su incorporación en el DNA. El tiempo de retención celular de ARA-CTP parece estar en correlación con su letalidad para las células malignas. Después de la administración intravenosa, el medicamento es depurado rápidamente, convertido en su mayor parte en una forma desanimada inactiva. El medicamento depende fuertemente del horario y debe administrarse en infusión continua cada 8-12 horas durante 5-7 días. los efectos colaterales incluyen náuseas, inmunosupresión grave y grados variables de estomatitis y alopecia. (Smith. G,1975).

Azacitidina. Fue sintetizada inicialmente como químico orgánico y posteriormente se aisló como un antibiótico. Esta es anabolizada a un nucleótido fosforilaso que parece ser la forma activa. Su modo de acción preciso sobre el DNA es todavía algo inseguro; sin embargo, se sabe que inhibe a la orotidílico descaboxilasa de manera semejante a la que se logra con el antimetabolito relacionado 6-azacitidina. La azacitidina también es incorporada en el RNA; su principal modo de acción parece incorporarse en el DNA. La azacitidina se administra por vía intravenosa y debe ser protegida de la luz y mantenerse en un pH ligeramente ácido, dado que es inestable y puede sufrir la ruptura del anillo. Se han observado náuseas y fiebre ante la administración del medicamento. La vida media es de 3-4 horas y la mayor parte se excreta sin cambio o en forma desaminada. (Smith, G. 1975).

Alcaloides vegetales: Dentro de estos se pueden hallar la Vinblastina, y la Vincristina.

Vinblastina. Es un alcaloide derivado de la vinca rosea, la planta vinca, su mecanismo de acción no se comprende completamente, pero se fija a la proteína de los microtúbulos del

huso mitótico inactivándola, causando el paro de la mitosis en al metafase. Produce nauseas y vómito y depresión de la médula ósea, así como alopecia.

Vincristina. También es un alcaloide derivado de la vinca rosea y esta íntimamente emparentada con la vinblastina. También parece ser un veneno fusil y causa un paro en el ciclo mitótico. A pesar de su marcada similitud estructural con la vinblastina, tiene un espectro de actividad sorprendentemente diferente y toxicidad cualitativamente distinta. Causa una neurointoxicación de frecuencia significativa, la cual limita su uso a períodos cortos. Los principales efectos tóxicos son arreflexia, neuritis periférica e íleo paralítico. Ocasionalmente produce depresión de la médula ósea. (Smith. G,1975).

Antibióticos. El estudio de los productos microbianos con objeto de hacer una selección han conducido al descubrimiento de cierto número de inhibidores del crecimiento que han probado ser clínicamente útiles en la quimioterapia del cáncer. Muchos de los antibióticos se fijan al DNA o se encajan en el retícula helicoidal (se intercalan) entre las bases específicas y bloquean la transcripción del nuevo RNA ó la replicación del DNA y por consiguiente de las células. Todos los antibióticos son productos de varias cepas del hongo del suelo streptomyces. Los más utilizados son: Antraciclina, Dactinomicina, Mitarmicina, Mitomicina, Bleomicina.

Antraciclina. Están entre los medicamentos citotóxicos más útiles. dos congéneres doxorubicina (adriamicina) y daunorubicina (Cerubidina); solo son administradas por vía intravenosa; la concentración máxima se alcanza en los 30 primeros minutos después de la inyección, pero persiste en concentraciones significativas por más de 20 horas. Son metabolizadas por el hígado, son secretadas por la bilis y una sexta parte por la orina. Entre

sus reacciones adversas más comunes se encuentra la depresión de la médula ósea con una recuperación rápida, se presentan algunos efectos tóxicos más pronunciados entre ellos una intoxicación cardíaca potencialmente irreversible; la taquicardia es un signo máximo común.

Dactinomicina. Es un antibiótico antitumorigeno de elevado peso molecular, este medicamento está compuesto de dos ciclos cerrados de péptidos unidos a un elemento cromóforo aromático de 3 anillos se han ideado una serie de análogos, pero la mayor parte no ha sido estudiada cuidadosamente. La dactinomicina se une al DNA, llegando anclarse dentro o alrededor de un par de bases de purinapiridina (del DNA) por interacción o alineación. Inhibe la síntesis de RNA mensajero y de otras formas del RNA dependiente del DNA. Aproximadamente la mitad de la dosis intravenosa de la dactinomicina permanece sin metabolizar y se excreta en la bilis. Una pequeña parte se pierde por excreción urinaria. Entre las reacciones adversas se encuentra la depresión de la médula ósea, toxicidad que por lo general se relaciona con la dosis, por lo común se hace evidente después de 7-10 días. Todos los elementos sanguíneos resultan afectados y los leucocitos son los más profundamente alterados. También puede notarse náuseas, vómitos, diarreas, úlceras bucales y erupciones cutáneas.

Mitramicina. Es uno de los antibióticos denominados cromomicinas tienen el peso molecular elevado y una estructura compleja que incluye un grupo cromóforo policíclico con dos cadenas glucosadas adheridas. El mecanismo de acción parece ser semejante al de la dactinomicina y se piensa que involucra la fijación del medicamento en el lado exterior de la molécula de DNA (por fuerzas iónicas) a través del proceso de alimentación, interrumpiendo de este modo la transcripción del RNA. También es probable alguna

intercalación de este agente en el interior del DNA. Además el medicamento provoca un efecto de abatimiento del calcio, aparentemente a través de un efecto sobre los osteoblastos que es independientemente de su acción sobre las células tumorales. Los efectos adversos son vómitos, náuseas, trombocitopenia, leucopenia, hipocalcemia, trastornos hemorrágicos e intoxicación hepática.

Mitomicina. Es un antibiótico purulento; contiene grupos quirona, uretano, y aziridinase considerado un agente alquilante “bioreductor” que puede mejorar el estado de oxigenación de los tumores a los que se juzga hipotóxicos y de este modo aumentar su propia eficacia. La mitomicina está considerada como un agente alquilante inespecífico del ciclo celular (CCNS). Aunque este agente es uno de los medicamentos más tóxicos con los que se cuenta para uso clínico, parece tener una utilidad creciente en la quimioterapia de combinación (con bleomicina y vincristina). La mitomicina se administra por vía intravenosa; es rápidamente depurada del compartimiento vascular y al parecer se elimina primariamente por el metabolismo hepático.

Bleomicina. Son una serie de antibióticos antineoplásicos; se han aislado tres fracciones glucopeptídicas, siendo la bleomicina A2 el principal componente. Al parecer la bleomicina actúa mediante la separación de las tiras de DNA e interfiere con el DNA polimerasa. La interrupción de la mitosis es a menudo una consecuencia de este evento letal. Este medicamento parece actuar sobre ambos DNA, el de tira doble y el de tira sencilla. E inicialmente se une al DNA causando una ruptura de la cadena e inhibiendo la replicación por el DNA polimerasa. La bleomicina es un medicamento específico del ciclo celular (CCS) que actúa en la fase G2 en la mitosis y en la fase S; al parecer depende del horario y el planteamiento más eficaz puede ser la administración de dosis bajas por medio de

inyecciones referidas o por medio de infusión continúa. El medicamento se puede administrar por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa y también por vía intracavitaria. Se han descrito cierta cantidad de efectos tóxicos colaterales, incluyendo reacciones anafilactoides mortales y una elevada frecuencia de fiebre con o sin escalofríos. Los efectos tóxicos secundarios más comunes comprenden ampollamiento e hiperqueratosis de la palmas de las manos y anorexia. (Smith. G,1975).

Agentes diversos: Dentro de estos encontramos la Asparaginasa y las hormonas esteroides.

Asparaginasa. La asparaginasa (l_asparagin- aminodohidrolasa) es una enzima que puede aislarse de varias bacterias. La enzima activa tiene un peso molecular elevado de (139.000) y contiene una estructura subunitaria que se considera tiene 4 sitios activos por molécula. la asparaginasa actúa en forma indirecta para inhibir la síntesis de ciertas células tumorales, mientras que las células normales generalmente pueden seguir sintetizando asparagina, siendo por lo tanto menos susceptibles al medicamento. Los efectos tóxicos producidos pueden ser fiebre, escalofríos, náuseas, y disminución hepática como también depresión mental.

Hormonas Esteroides. Las hormonas sexuales y las hormonas adrenocorticales se emplean en el tratamiento de varios tipos de enfermedades neoplásicas. Las hormonas sexuales tienen que ver con la estimulación y control de la proliferación y funcionamiento de ciertos tejidos, incluyendo los de las glándulas mamarias y los de la glándula prostática. El cáncer que se origina en estos tejidos retiene propiedades de ellos, puede ser inhibido o estimulado por cambios apropiados en el equilibrio hormonal. La dosificación de esta droga está determinada en gran parte por el peso del paciente en Kilogramos; por ello es

importante pesar al paciente cada día del tratamiento, siempre a la misma hora. Los esteroides producen disolución de los linfocitos, regresión de los ganglios, linfáticos e inhibición del crecimiento de ciertos tejidos mesenquimatosos. Con excepción del propionato de testosterona y caproato de hidroxiprogesterona, los corticosteroides son administrados bucalmente y se absorben fácilmente. La testosterona y la hidroxiprogesterona son oleosolubles y se administran intramuscularmente. Las observaciones recientes indican que las hormonas esteroides se deben combinar con proteínas receptoras no catalíticas en la periferia de las células cancerosas para que puedan ejercer sus efectos anticancerosos. (Smith, G. 1975).

Tabla 2. Hormonas esteroides utilizadas

Andrógenos	Estrógenos	Antiestrógenos	Progestinas	Compuestos Adrenocorticales
Propionato de testosterona	Dietilestilbestrol	Tanoxifeno	Caproato de hidroxiprogesterona	Acetato de hidrocortisona
Fluoximesterona	Etilexidiol	Nafoxidina	Medroxiprogesterona	Prednisona
			Acetato de megestrol	Prednisolona Dexametasona

Algunos datos indican que las hormonas esteroides forman un complejo móvil esteroide receptor que se une directamente al DNA en el núcleo y altera la transcripción de los genes estructurales o reguladores. Otros datos indican que el suceso letal es una elevación, inducida por los esteroides de los ácidos grasos libres de la membrana nuclear de la célula cancerosa, los cuales causan una disolución de esta membrana y la muerte de la célula. Tanto los andrógenos, los estrógenos como las hormonas adrenocorticales pueden producir

la retención de líquidos a través de su efecto retenedor de sodio. El uso prolongado de los andrógenos y estrógenos causa masculinización y feminización respectivamente. En uso extenso de esteroides adrenocorticales puede dar resultado a hipertensión, diabetes, aumento de la sensibilidad a las infecciones y una apariencia cushingoíde “cara de luna”. (Smith, G. 1975).

Antiestrógenos. El compuesto de antiestrogénico tamoxifeno funciona como inhibidor competitivo de estrógenos y se enlaza a la proteína receptora intracitoplasmática de estrógenos de los tejidos sensibles a los estrógenos y tumores. La translocación del complejo receptor al núcleo parece que ocurre normalmente, sugiriendo que el antiestrogénico actúa a nivel celular. Los efectos colaterales más frecuentes son bastante leves. Los bochornos son el efecto colateral más frecuente. Las náuseas se observan ocasionalmente, como la retención de líquidos y una levetoxicidad en la sangre.(Smith, G1975).

LA RADIOTERAPIA. Otro tipo de tratamiento utilizado para combatir el cáncer es la radioterapia, que es una rama de las ciencias médicas que versa sobre el tratamiento de las enfermedades por medio de la aplicación de dosis relativamente elevadas de radiación, natural o artificial de alta energía como radio ó un isótopo radioactivo del cobalto, otra de las técnicas utilizadas en radioterapia es la inyección de isótopos radioactivos potentes; su aplicación puede ser externa, interna, intersticial e intracavitaria.

Externa. Es aquella en la que la fuente de radiación y las partículas radioactivas se encuentran situadas fuera de los tejidos que serán irradiados.

Interna. Aquí la fuente de la radiación es introducida en el cuerpo, ya sea en la intimidad tisular (intersticial) o en una cavidad corporal (intracavitaria).

Intersticial. Es la que se aplica a base de elementos radioactivos que son introducidos en contenedores (agujas, tubitos, etc) y se colocan directamente a los tejidos enfermos.

Intracavitaria. Aquí el elemento radioactivo es introducido en una cavidad natural del cuerpo.(Friedenthal,M. 1996).

La radioterapia puede utilizarse como terapia primaria para las lesiones tempranas en la laringe, postoperatoria o preoperatoriamente, o como tratamiento paliativo para pacientes con tumores irresecables o recurrentes de la laringe. Administrada en grandes dosis (6.000-7000 red) con el objeto de conseguir la curación, la radioterapia controla la lesión a la vez que preserva la estructura y la función del área tratada. (Friedenthal,M. 1996).

Avances en Radioterapia. La Radiobiología es la ciencia que estudia los sucesos que se producen en el organismo después de la absorción de energía, procedente de la radiación ionizante y los esfuerzos de éste para compensar o reparar los efectos y lesiones que le ha producido la energía absorbida. El período de latencia, lapso de tiempo al cabo del cual se producen los cambios biológicos de la radiación, depende de la dosis, del fraccionamiento y del tiempo en el cual se administra pudiendo variar de minutos a días ó años. El concepto de LET o transmisión lineal de energía, sirve para comparar diferentes tipos de radiaciones.(Ruiz, A.1995).

Pasos en la planeación y ejecución del tratamiento: Estos son simulación y planeación.

Simulación. Este es el procedimiento mediante el cual el radiooncólogo, valiéndose de equipos de imagenología fundamentalmente Rx, delimita y corrobora las áreas a tratar. Se deben definir conceptos fundamentales:

- Volumen Tumoral: corresponde a la dimensión física actual del tumor, incluyendo las zonas donde se presume que hay diseminación oculta.
- Volumen Blanco: incluye el volumen tumoral además de las áreas potenciales de diseminación tumoral, tanto locales como regionales dando un margen de tejido sano.
- Volumen de Tratamiento: incluye el volumen tumoral más el volumen blanco y los tejidos por donde el haz de irradiación atraviesa, que aunque sanos, no se pueden excluir por su localización.

Los equipos de simulación se localizan en áreas con especificaciones de radioprotección, acordes a la potencia e intensidad de la radiación que emiten, consta de un área destinada a los comandos en la que se encuentra la consola y un fluoroscopio, esta consola permite realizar movimientos de la camilla del paciente y el simulador en sí. La mesa del simulador permite que esta se desplace en forma vertical, horizontal y lateral para conseguir colocar el paciente en la posición deseada, es plana al igual que las utilizadas en los equipos de tratamiento. (Arbeláez, J.1992).

Planeación. Durante este procedimiento, el Radiooncólogo y el Físico, analizan diferentes parámetros que les permite definir la forma como se administrará el tratamiento al paciente. Dentro de estos parámetros se analizan el tipo e intensidad de la energía, las puertas de entrada y dimensiones de los campos de tratamiento, los compensadores y “bolus” que

corrigen la irregularidad del tejido y las cuñas que permiten modificar el haz de irradiación, para que, en los sitios de unión de varios campos, se mantenga una homogeneidad de la dosis, en profundidad.(Arbeláez, J.1992).

Equipos de tratamiento. Los cobaltos utilizan la energía gama producida en el núcleo de un cobalto 60 y es recibida por el paciente en forma de fotones de energía de 1.25 MeV. Estos equipos se ubican en áreas con especificaciones de radioprotección adecuadas que permitan aislar de la radiación al personal que labora y a los pacientes en espera. Existe una zona donde se ubica la consola, esta nos permite definir los parámetros de tratamiento de los pacientes, y a un monitor de T.V que permanentemente esta mostrando lo que sucede dentro del área de tratamiento. Allí se encuentra la mesa donde se ubica al paciente, es plana y con todas las opciones de movilidad ya especificadas en el simulador. Los avances en este tipo de equipos radican en la mejoría de los aspectos de radioprotección y seguridad perfeccionando los brazos hidráulicos, escalas luminosas para medir la distancia entre el paciente y la fuente, mesas dirigidas por comandos electrónicos, equipos láser que permiten la correcta ubicación, controles electrónicos y digitales en las consolas de mando; para enumerar algunos adelantos tecnológicos. En 1938 fueron realizadas las primeras aplicaciones de estas técnicas en el campo del tratamiento oncológico, en el laboratorio Lawrence Berkeley, pero las complicaciones y efectos secundarios de los pacientes, debido al desconocimiento de la radiobiología de las partículas fueron severas y esto retardó el uso de estas técnicas por casi 20 años. En la parte técnica también se han presentado alternativas como la radioterapia intraoperatoria y la radiocirugía estereotáctica.

La radioterapia intraoperatoria, permite al Radiooncólogo, durante el acto quirúrgico,

visualizar directamente el volumen blanco, permitiéndole confinar la radiación sobre esta área, mejorando la distribución de la dosis e incrementando ésta en el tumor y disminuyéndola en el tejido normal.

La radiocirugía estereotáctica, se inicia con Leksell en 1951, quien describió la destrucción de un volumen tumoral delimitado, en forma muy precisa, con una dosis única y alta de radiación. Los equipos y energías normalmente utilizados son el Co 60 y sus rayos gamma denominado el bisturí gamma. En 1970 se desarrollaron nuevas técnicas de braquiterapia denominada de alta tasa, actualmente se utiliza en patología tumoral de cabeza y cuello, ginecológica, pulmón, esófago, mama, próstata, vejiga con resultados alentadores en cuanto a sobrevida y a calidad de vida. La moderna braquiterapia de alta tasa, optimiza el tratamiento, principalmente, la distribución de la dosis de acuerdo a la geometría del tumor y la anatomía del paciente, teniendo en cuenta, la longitud y diámetro de las fuentes, la posición de las fuentes en el catéter y el tiempo que la fuente dure en cada uno de los puntos. Permiten, además, estos equipos de alta tasa el uso de una o varias fuentes de acuerdo a las localizaciones y volúmenes tumorales. El tiempo de tratamiento se acorta y por ende se disminuye la estancia hospitalaria de los pacientes en tratamiento, lo que permite reducir costos hospitalarios. Los modernos equipos de braquiterapia constan de un contenedor donde se localizan las fuentes, canales de salida múltiples donde se insertan los catéteres por donde se desplazan las fuentes radioactivas de Iridium. En 1886 la primera descripción de hipertermia fue hecha por Bus, esta modalidad de tratamiento en cáncer implica la elevación de la temperatura corporal o de una zona específica, al rango de 41 a 45 grados centígrados, buscando los beneficios inherentes de esta técnica o el sinergismo con la Quimio y Radioterapia. Los métodos de calentamiento más utilizados son el

ultrasonido, y los aplicadores electromagnéticos, pero también se han utilizado métodos como la perfusión vascular selectiva y baños en agua caliente. La combinación de hipertermia y radioterapia ha dado, hasta el momento, resultados alentadores debido a que la cinética y forma de daño celular de estas dos disciplinas se complementan, permitiéndole a la hipertermia tener un mayor efecto sobre las células más “radioresistentes”, y viceversa. (Arbeláez, J.1992).

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los efectos secundarios en cavidad oral de las diferentes quimioterapias y radioterapias en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar las distintas manifestaciones clínicas presentes en cavidad oral por la quimioterapia.
- Identificar las distintas manifestaciones clínicas presentes en cavidad oral por la radioterapia.
- Identificar las pautas para llevar a cabo el plan de tratamiento adecuado en un paciente sometido a quimioterapia y radioterapia en cabeza y cuello.
- Reconocer la aparición temprana de cáncer en cavidad oral mediante un autoexamen.

2. METODO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Revisión Bibliográfica

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

Quimioterapia y Radioterapia en pacientes con cáncer en cabeza y cuello.

2.3 UNIDADES TEMÁTICAS

2.3.1 Manifestaciones clínicas en cavidad oral producidas por las quimioterapias.

2.3.2 Manifestaciones clínicas en cavidad oral producidas por las radioterapias.

2.3.3 Manejo de la enfermedad después de la Oncoterapia.

2.3.4 Consejos para el paciente sometido a quimio y radioterapia.

2.4 FUENTES DE INFORMACIÓN

Para efectos de este estudio se visitaron las siguientes Bibliotecas: Biblioteca Luis Angel Arango, Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Santafé, Colegio Odontológico Colombiano de los cuales se revisaron 5 libros, 1 revista, 3 artículos y 5 direcciones de Internet.

3. RESULTADOS

3.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN CAVIDAD ORAL PRODUCIDOS POR LAS QUIMIOTERAPIAS.

Las manifestaciones clínicas más conocidas en cavidad oral después de haber recibido un tratamiento con quimioterapia son: la mucositis oral ulcerativa, infecciones virales, micóticas y bacterianas, y aftas por neutropenia; estos efectos empiezan a disminuir aproximadamente de 3 a 4 semanas después del cese de la quimioterapia.

Aunque la reconstitución inmunitaria se está desarrollando, las defensas inmunitarias de las mucosas orales podrían no encontrarse en su estado óptimo; así, el paciente permanece a riesgo de ciertas infecciones incluso infección de Cándida y del herpes virus.

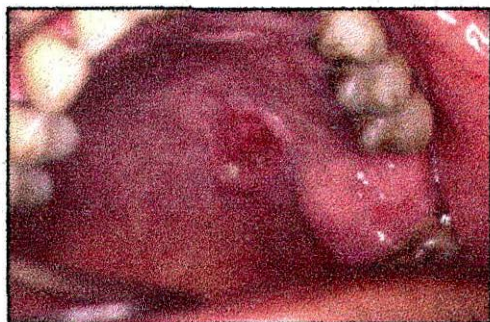
A continuación se tiene la descripción del efecto más importante producido por la quimioterapia.

Mucositis oral ulcerativa: se describe como una reacción inflamatoria a los agentes quimioterapéuticos o a la radiación ionizante que se manifiesta característicamente como eritema o ulceraciones y puede verse exacerbada por factores locales. Ocurre aproximadamente en el 40% de los pacientes que reciben quimioterapias y aproximadamente en el 50% de estos pacientes las lesiones son severas, requiriendo

intervención médica.

Se estima que la mucositis aparece característicamente de 7-10 días después de la iniciación de la terapia oncológica de dosis elevadas. El epitelio normal de la mucosa oral se reemplaza completamente cada 9-16 días. La mucosa labial, la mucosa bucal, la lengua, el piso de boca y el paladar blando se ven afectados más severamente por la quimioterapia que los tejidos fijos altamente queratinizados, como por ejemplo el paladar duro y las encías. Esta enfermedad es autolimitante. (Visser, S. 1998).

Figura 1. Mucositis oral ulcerativa



Fuente: (Massahberg, A. 1998).

Tabla 3. Manejo de la mucositis

Enjuagues suaves	Anestésicos Tópicos	Agentes recubridores de la mucosa	Analgésicos
Solución salina al 0.9%	Lidocaina: viscosa, ungüento, aerosol	Amphojel, kaopectate	Enjuague topico de clorhidrato de benzhidramina
Solución de bicarbonato de sodio	Benzocaina: aerosol, gel	Agentes que forman película de hidroxipropilcelulos	Farmacos opioides: orla, IV, Parches.
Solución salina o de bicarbonato de sodio al 0.9%	Clorhidrato de diclonina al 0.5% ó 0.1%		Agentes experimentales en investigación.

Tabla 4. Complicaciones orales de la quimioterapia oncológica

Toxicidades directas	Toxicidades indirectas
Mucositis oral	Mielosupresión
Disfunción de las glándulas salivares	Neutopenia
Neurotoxicidad	Inmunosupresión
Disfunción Del sentido del gusto	Anemia
Hipersensibilidad dentinal	Trombocitopenia
Disfunción temporomandibular	Infección Viral (HSV, VZV, CMV, EBV)
Desarrollo y crecimiento dental y esquelético (pacientes pediátricos)	Disfunción de las glándulas salivares
Infecciones micóticas (Cándida, Aspergillus)	Reducción de los factores de coagulación
Infecciones Bacterianas	
Náuseas y vómitos	

Fuente: (Visser, S. 1998).

3.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN CAVIDAD ORAL PRODUCIDAS POR LAS RADIOTERAPIAS

Las principales manifestaciones clínicas ocasionadas por las radioterapias son: Candidiasis, reacciones tardías, caries por radiación, necrosis de los tejidos por radiación (osteorradionecrosis [ORN]), disfunción mandibular, xerostomia, disgeusia por radiación, trastornos en el apetito, edema, dermatitis.

La candidiasis. Es la infección clínica más común de la orofaringe en los pacientes irradiados. Los que reciben radiación en la cabeza y el cuello frecuentemente tienen una colonia de Candida. Está, puede exacerbar los síntomas de la mucositis orofaríngea.

El tratamiento para la candidiasis oral en el paciente de radioterapia ha utilizado principalmente agentes antimicóticos tópicos como la nistatina y el clotrimazol. La obediencia del tratamiento puede verse comprometida a causa de la mucositis oral, las náuseas, el dolor y la dificultad en disolver las pastillas de nistatina y los trocitos de clotrimazol. El empleo de antimicóticos sistémicos, incluso el cetoconazol y el fluconazol

para tratar la candidiasis oral, ha resultado eficaz y puede ofrecer ventajas sobre el uso de agentes tópicos en el caso de pacientes con mucositis. Las infecciones bacterianas también pueden ocurrir temprano en el curso de la radiación a la cabeza y el cuello y pueden tratarse con antibióticos en el caso de pacientes con mucositis. Las infecciones bacterianas también pueden ocurrir temprano en el curso de la radiación a la cabeza y el cuello y puede tratarse con antibióticos orientados debidamente a la información obtenida del cultivo y de los datos de sensibilidad. (Fallat, V. 1968).

Figura 2. **Candidiasis**



Fuente: (Massahberg, A. 1998).

Reacciones tardías. Las complicaciones tardías de la radioterapia surgen principalmente a causa de una lesión crónica a la vasculatura; las glándulas salivares, la mucosa, el tejido conjuntivo y los huesos. Los tipos y la severidad de estos cambios están relacionados directamente con la dosimetría radioterapéutica, incluso la dosis total, el tamaño del fraccionamiento y la duración del tratamiento. Los cambios de las mucosas incluyen atrofia epitelial, vascularización reducida y fibrosis submucosa. Estos trastornos producen una barrera friable atrófica. La fibrosis que implica al músculo, la dermis y la articulación

temporomandibular dan lugar a una función oral comprometida. La variación del tejido salival comprende pérdida de células acinares, alteración del epitelio ductal, fibrosis y degeneración liposa. La vascularización comprometida y la capacidad remodeladora de los huesos pueden poner al paciente en riesgo de sufrir osteorradionecrosis (ORN, siglas en inglés). (Fallat, V. 1968).

Caries por radiación. El riesgo de tener caries dental aumenta como efecto secundario a una serie de factores, entre ellos los cambios en la flora cariógena, concentraciones reducidas de proteínas antimicrobianas salivares, y pérdida de los elementos mineralizadores (véase la sección sobre xerostomía que aparece más adelante). Las estrategias de tratamiento deben dirigirse a cada elemento del proceso de la caries. Hay que mantener una higiene oral óptima. Se encuentra mayor colonización de *Streptococcus mutans* y especies *Lactobacillus* que aumentan el riesgo de desarrollar caries. Los fluoruros tópicos y los enjuagues de clorhexidina podrían reducir el nivel de *Streptococcus mutans* pero no el de *Lactobacillus*. Debido a la interacción adversa de los fármacos, debe separarse la administración de las dosis de fluoruro y clorhexidina por varias horas. (Fallat, C. 1968).

Figura 3. Caries por radiación



Fuente: (Massahberg, A. 1998)

Necrosis de los tejidos. La necrosis y la infección secundaria de tejidos previamente irradiados son una complicación seria para los pacientes que han recibido radiación para tumores de la cabeza y el cuello. Los efectos agudos suelen afectar la mucosa oral. Hay cambios crónicos que implican a los huesos y a la mucosa y son el resultado de un proceso de inflamación y cicatrización vascular que, a su vez, produce trastornos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos. La infección secundaria a la lesión de los tejidos y a la osteorradionecrosis (ORN) confunde el proceso. Como se dijo anteriormente, el riesgo de necrosis está relacionado directamente con la dosis de radiación y el volumen de tejido irradiado. El abastecimiento vascular unilateral a cada mitad de la mandíbula da como resultado la osteorradionecrosis, afectando a la mandíbula con mayor frecuencia que a la maxila. Las características clínicas presentadas comprenden dolor, pérdida reducida o completa de la sensación, fistula e infección. Cuando el hueso afectado es incapaz de repararse debidamente en los sitios implicados, puede ocurrir una fractura patológica. El riesgo de desarrollar necrosis de los tejidos está relacionado en parte con el trauma y la infección oral; sin embargo, también pueden ocurrir casos idiopáticos. Los pacientes que han recibido altas dosis de radiación a la cabeza y el cuello corren el riesgo de desarrollar ORN en cualquier momento de su vida, siendo el riesgo global aproximadamente de 15%. (Fallat, V. 1968).

El manejo ideal del paciente de radioterapia en la cabeza y el cuello se concentra en la prevención, fundada en la higiene oral integrada antes de la radiación. Debe examinarse completamente la dentición, el periodonto, los periápices y la mucosa con el fin de identificar la enfermedad oral que ha de eliminarse antes de proceder con la oncoterapia. La

dentición que exhiba una prognosis desfavorable y que caiga dentro del campo de alta dosis debe ser extraída antes de la radioterapia. Lo ideal es que transcurran al menos 7 ó 14 días antes de iniciar la radiación para que sane la extracción, aunque se ha sugerido también 21 días. La técnica quirúrgica debe ser lo más atraumática posible y utilizar el cierre de la herida principal. El manejo de los pacientes que desarrollan ORN debe de estar integrado e incluir la eliminación del trauma, evitación de prótesis dental removible si la zona que lleva la dentadura está dentro del campo de ORN, aseguración adecuada de la ingesta nutritiva y cese del uso del tabaco y el alcohol. Los antibióticos tópicos (p. ej., tetraciclina) o antisépticos (p.ej., clorhexidina) pueden contribuir a la resolución de la herida. Cuando sea posible, debe cubrirse el hueso expuesto con mucosa. A menudo resulta eficaz controlar el dolor con analgésicos. Puede ser necesario realizar una mandibulectomía parcial, en casos severos de ORN. La mandíbula puede reconstruirse para ofrecer continuidad de estética y función. Un equipo oncológico multidisciplinario que incluya oncólogos, enfermeros oncológicos, prostodoncistas oncológicos, dentistas generales, higienistas y fisioterapeutas es necesario para el manejo apropiado de estos pacientes. (Fallat, V. 1968).

Disfunción mandibular. Pueden desarrollarse síndromes musculoesqueléticos secundarios a la radiación y a la cirugía. Las lesiones incluyen fibrosis de los tejidos blandos, discontinuidad mandibular inducida por la cirugía, y hábitos parafuncionales asociados con tensión emocional causada por el cáncer y su tratamiento. Los pacientes pueden recibir instrucciones durante las intervenciones fisioterapéuticas que incluyan ejercicios para estirar la mandíbula y el uso de aparatos protésicos ideados para reducir la severidad de la fibrosis. Es importante que estos enfoques se instituyan antes del desarrollo del trismo. De

presentarse alteraciones clínicas significativas, se puede pensar en utilizar varios enfoques, incluso estabilización de la oclusión, inyección al punto de desencadenamiento y otras estrategias para controlar el dolor, relajantes musculares y/o medicamentos tricíclicos. (Fallat, V.1968).

Figura 4. Disfunción mandibular



Fuente: (Massahberg, A. 1998).

Xerostomía. Es causada por una reducción marcada en la secreción de las glándulas salivales. Los síntomas y signos de la xerostomía incluyen resequedad, sensación de ardor en la lengua, fisura de las comisuras labiales, atrofia de la superficie lingual dorsal, dificultad al usar dentaduras postizas y aumento de sed. Es el resultado de efectos inflamatorios y degenerativos de la radiación ionizante en el parénquima de las glándulas salivales, especialmente de las células acinares serosas. El flujo salival disminuye dentro de una semana después del comienzo del tratamiento de radiación y se reduce progresivamente con la continuación del tratamiento. El grado de disfunción está relacionado con la dosis de radiación y el volumen de tejido glándular en el campo de radiación. Las glándulas parótidas pueden ser más susceptibles a los efectos de la irradiación que los tejidos submandibulares, sublinguales y otros tejidos menores de las glándulas salivales. Los

tejidos de las glándulas salivales que se han excluido del portal de radiación podrían ponerse hiperplásicos.(Visser, S. 1998).

Figura 5. Xerostomia



Fuente: (Massahberg, A. 1998).

La xerostomía altera la capacidad que tiene la boca de estabilizarse y la habilidad de limpieza mecánica, contribuyendo así a la caries dental y a la enfermedad periodontal progresiva. El desarrollo de caries dental también se acelera en la presencia de la misma debido a la reducción de las proteínas antimicrobianas que la saliva lleva normalmente a la dentición. La saliva es necesaria para la ejecución normal de las funciones orales como el gusto, el tragar y el hablar. Las tasas globales de flujo salival no estimulado menores de 0,1 mililitro por minuto se consideran indicadoras de xerostomía (tasa normal del flujo salival = 0,3-0,5 ml/minuto). La xerostomía produce los siguientes cambios en la boca que causan incomodidad al paciente y aumentan el riesgo de lesiones orales:

- Aumenta la viscosidad salival, lo que menoscaba la lubricación de los tejidos orales.
- La capacidad estabilizadora se ve afectada, lo que aumenta el riesgo de caries dental.

- Aumenta la patogenicidad de la flora oral.
- Los niveles de placa se acumulan debido a la dificultad que tiene el paciente para mantener la higiene oral.
- La producción de ácido después de la exposición al azúcar produce mayor desmineralización de los dientes y da como resultado la caries dental.

Los pacientes que tienen xerostomía tienen que mantener una higiene oral excelente para reducir al mínimo el riesgo de lesiones orales. Debe pensarse en usar estrategias preventivas múltiples; he aquí un ejemplo de protocolo para el paciente.

- Realizar higiene oral sistemática por lo menos 4 veces al día (después de las comidas y antes de acostarse en la noche).
- Utilizar una pasta fluorizada para cepillarse los dientes.
- Enjuagar la boca con una solución de sal y bicarbonato de soda de 4 a 6 veces al día (1/2 cucharadita de sal y 1/2 cucharadita de bicarbonato en 1 taza de agua tibia) para limpiar y lubricar los tejidos orales y para estabilizar el ambiente oral.
- Evitar los alimentos y líquidos con alto contenido de azúcar.
- Tomar sorbos de agua para aliviar la resequedad bucal.

Tabla 5. Manejo del paciente con xerostomía

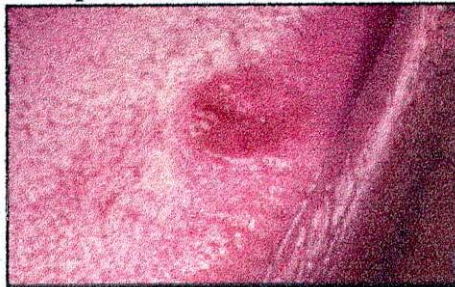
Eliminación de placa
Cepillado de dientes
Limpieza con hilo dental
Otros medios auxiliares de higiene oral
Remineralización
Antimicrobianos
Sialágonos

El manejo de la xerostomía incluye también el uso de sustitutos o sialágogos de saliva. Los sustitutos de saliva o las preparaciones de saliva artificial (enjuagues orales que contienen hidroxietil-, hidroxipropil-, o carboximetilcelulosa) son agentes paliativos que alivian la incomodidad de la xerostomía al humedecer temporalmente la mucosa oral. Los sialágogos estimulan farmacológicamente la producción de saliva de los tejidos de la glándula salival. La pilocarpina es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos para uso como sialógogo (tabletas de 5 mg. de clorhidrato de pilocarpina). El tratamiento se inicia con 5 mg. por vía oral, 3 veces al día; la pilocarpina suele aumentar el flujo salival dentro de 30 minutos después de ingerirse. No obstante, es posible que esta respuesta solamente ocurra después de usarla continuamente. La pilocarpina puede ejercer un efecto radioprotector en las glándulas salivales si se administra durante el curso de la radioterapia al cuello y la cabeza. (Visser,S. 1998).

Disgeusia y nutrición problemática. La disgeusia puede ser un síntoma importante en los pacientes que reciben quimioterapia o radiación del cuello y la cabeza. La etiología probablemente se asocie con varios factores, incluso neurotoxicidad directa de las células gustativas, xerostomía, infección y condicionamientos psicológicos. Los pacientes que están recibiendo quimioterapia para el cáncer pueden sentir un sabor desagradable secundario a la difusión del fármaco en la cavidad oral. En comparación, no obstante, una dosis total de radiación fraccionada de más de 3.000 Gy reduce la acuidad de la sensación de los sabores dulces, agrios, amargos y salados. Se ha postulado el daño a la microvellosidad y a la superficie externa de las células gustativas como el mecanismo principal de la pérdida del sentido del gusto. En muchos casos, la acuidad del sabor se

recupera dos o tres meses después del cese de la radiación. Sin embargo, muchos otros pacientes desarrollan hipogeusia permanente. (Visser,S. 1998).

Figura 6. **Disgeusia y nutrición problemática**



Fuente: (Massahberg, A. 1998).

También puede haber pérdida del apetito en el paciente de cáncer al mismo tiempo que mucositis, xerostomía, pérdida del sentido del gusto, disfagia, náuseas y vómitos. La calidad de vida se ve afectada al comenzar los problemas con la alimentación. Los dolores orales al comer pueden hacer que se seleccionen alimentos que no agraven los tejidos orales, con frecuencia a expensas de una nutrición adecuada. Las deficiencias nutricionales pueden reducirse al mínimo al modificar la textura y consistencia de la dieta, agregando meriendas entre comidas para aumentar el consumo de proteínas y calorías, y administrando vitaminas, minerales y suplementos calóricos. La orientación nutricional puede ser necesaria durante la terapia y después de ella. (Visser, S. 1998).

Fatiga. Los pacientes de cáncer sometidos a quimioterapia de altas dosis, a radiación o a ambos pueden sentir cansancio relacionado ya sea con la enfermedad o con su tratamiento. Estos procesos pueden producir privación del sueño o trastornos metabólicos que, juntos,

contribuyen al estado oral comprometido. Por ejemplo, el paciente fatigado probablemente obedecerá poco los protocolos de higiene bucal ideados para reducir al mínimo el riesgo de ulceración, infección y dolor de la mucosa. Además, probablemente haya anormalidades bioquímicas implicadas. El elemento psicosocial también puede ejercer una función importante, siendo la depresión un contribuyente al estado global. (Visser,S. 1998).

Problemas psicosociales. Las complicaciones orales del cáncer son problemas a corto y largo plazo que encuentran las personas con cáncer porque afectan las actividades humanas más básicas: comer y comunicarse. Por lo tanto, los pacientes con estos problemas pueden alejarse del contacto interpersonal y de las relaciones sociales, y hasta tener depresión clínica como resultado de las dificultades y frustraciones que encuentran viviendo con las complicaciones orales.

Complicaciones provocadas por la irradiación de la cabeza y el cuello. La irradiación de la cabeza y el cuello no sólo puede causar una mucositis oral ulcerativa de semejanza clínica a la causada por la quimioterapia de dosis elevada, sino que también puede provocar lesiones que dan como resultado la disfunción permanente de la vasculatura, el tejido conjuntivo, las glándulas salivales, los músculos y los huesos. La pérdida de la vitalidad ósea ocurre tanto como consecuencia de la lesión de los osteocitos, osteoblastos y osteoblastos como por una hipoxia relativa a causa de la reducción del abastecimiento vascular. Estas variaciones pueden provocar necrosis de los tejidos blandos y osteorradionecrosis (ORN, siglas en inglés) que, a su vez, producen exposición de los huesos, infección secundaria y dolores severos. A diferencia de la quimioterapia, sin

embargo, la lesión por irradiación es específica al sitio anatómico; la toxicidad está localizada en los volúmenes de tejidos irradiados. El nivel de lesión depende de los factores relacionados con el régimen de tratamiento, incluso del tipo de radiación utilizada, la dosis total administrada, y el tamaño y fraccionamiento del campo de irradiación. Las lesiones provocadas por la irradiación también difieren de las modificaciones producidas por la quimioterapia en que el tejido irradiado tiende a manifestar lesiones permanentes que ponen al paciente a riesgo continuo de padecer secuelas orales. Los tejidos orales entonces se dañan más fácilmente en el futuro por fármacos tóxicos y exposición a la radiación, y los mecanismos de reparación fisiológica normales se ven afectados como resultado del daño celular permanente.(Viseer, S. 1998).

Tabla 6.Complicaciones orales de la radioterapia

Agudas	Crónicas
Mucositis oral	Fibrosis y Atrofia de la mucosa
Infección	Xerostomía
Micótica	Caries dental
Bacteriana	Necrosis de tejidos blandos
Disfunción de las glándulas salivares	Osteorradionecrosis
Sialadenitis	Disfunción del sentido del gusto
Xerostomía	Disgeusia
Disfunción del sentido del gusto	Ageusia
	Fibrosis muscular y cutánea

Fuente: (Visser, S. 1998).

3.3 MANEJO DE LA ENFERMEDAD DESPUÉS DE LA ONCOTERAPIA.

La higiene oral sistemática rutinaria es importante para reducir la incidencia y la severidad de las secuelas orales de la terapia contra el cáncer. Se debe explicar al paciente la razón fundamental por la cual debe seguir el programa de higiene oral e informarle cuáles son los efectos secundarios posibles de la quimioterapia y la radioterapia contra el cáncer. La

higiene oral eficaz es importante a través de todo el tratamiento del cáncer, pero se debe poner énfasis en comenzar la higiene oral antes de la iniciación de este tratamiento.

La mayoría de los protocolos de higiene oral no medicados utilizan enjuagues frecuentes (cada 4-6 horas) con solución salina de 0,9%. Otras intervenciones comprenden cepillado dental con pasta de dientes, limpieza con hilo dental, hielo picado y enjuagues de bicarbonato de sodio. La obediencia del paciente al uso de estos agentes puede aumentarse al máximo con la supervisión integrada del profesional de atención a la salud:

Tabla 7. Atención de higiene oral rutinaria

Cepillado de dientes** Cepillo de cerdas suaves de nylon (2-3 filas) Cepillar 2 a 3 veces al día con el método Bass de limpieza del surco gingival Enjuague frecuentemente
Dentífrico Preferencia o tolerancia del paciente Se recomienda flúor Emplee solución salina al 0,9% o agua si la pasta de diente causa irritación
Limpieza con hilo dental Una vez al día Técnica atraumática con modificaciones según sea necesario
Cepillo de dientes con terminal de esponja Cese solamente cuando no sea posible emplear un cepillo de dientes regular Usar con enjuague antiséptico siempre que sea posible, cepille los dientes y las superficies mucosas de 2 a 3 veces al día. Enjuáguese con frecuencia.
Enjuagues suaves salinos al 0,9% Solución de bicarbonato de sodio Solución salina de 0,9% más solución de bicarbonato de sodio Enjuague de 8-12 onzas, manténgalo en la boca y expectore; Repita cada 2 a 4 horas o según sea necesario para el dolor
Fluoruro Gel neutral de fluoruro de sodio al 1,1% Gel de fluoruro estañado al 0,4% Apliquelo con cepillo 2 a 3 minutos Expectore y enjuague suavemente la boca Apliquelo una vez al día
Enjuagues antimicrobianos tópicos Enjuague oral de clorhexidina al 0,12 0,2%

Enjuague oral de povidona yodada
Enjuague, manténgalo en la boca 1 a 2 minutos, expectore;
Repita 2 a 4 veces al día dependiendo de la severidad de la enfermedad periodontal

Fuente: (Bansberg, O.. 1989).

Los pacientes que utilizan prótesis dentales removibles o dispositivos ortodónticos corren el riesgo de dañar la mucosa o provocar infección.

Pautas para el manejo de dentaduras postizas y dispositivos ortodónticos en los pacientes que reciben dosis elevadas de terapia contra el cáncer:

- Reduzca el uso al mínimo durante las primeras tres o cuatro semanas después del transplante.
- Póngaselo solamente cuando coma.
- Descontinúe el uso el resto del tiempo.
- Límpielo dos veces al día con un cepillo suave y enjuáguelo bien.
- Remojelo en soluciones antimicrobianas cuando no lo este usando.
- Realice los procedimientos rutinarios de atención a la mucosa oral cuando no tenga los dispositivos puestos, 3-4 veces al día.
- No use los dispositivos mientras duerma ni durante períodos en que tenga gran dolor en la boca.
- Las dentaduras postizas pueden usarse para poner los medicamentos necesarios para el cuidado oral.
- Dispositivos ortodónticos (Aparatos, alambres, retenedores, etc.), quíteselos antes del

acondicionamiento.

- Descontinúe el uso de aparatos removibles hasta que sane la mucositis oral.

La limpieza de los dientes con cepillo e hilo dental representa dos métodos simples y rentables para controlar la placa bacteriana dental. La infección periodontal (gingivitis y periodontitis) causa riesgo de sangrado oral; discontinuar la limpieza dental con cepillo e hilo dental puede aumentar el riesgo de sangrado gingival, infección oral y bacteremia. Por lo tanto, el riesgo de infección y sangrado gingival se reduce eliminando la infección gingival antes de la terapia y fomentando diariamente la higiene oral con la eliminación de la placa bacteriana por medio de una abrasión suave con un cepillo de dientes suave o ultrasuave durante la terapia. El control mecánico de la placa no solo fomenta la salud gingival, sino que también puede disminuir el riesgo de exacerbación de la mucositis oral secundaria a la colonización microbiana en las superficies mucosas lesionadas. (Bansberg, O. 1989).

Es importante evitar la resequedad de los labios para reducir el riesgo de lesión al tejido. Esta afección puede provocarla el respirar por la boca y la xerostomía secundaria a los medicamentos anticolinérgicos utilizados para el manejo de las náuseas. Los productos para el cuidado de los labios contienen aceites y ceras a base de petróleo que pueden resultar útiles. Las cremas y ungüentos a base de lanolina, sin embargo, pueden ser más eficaces en proteger contra este tipo de trauma. (Bansberg, O. 1989).

3.4 CONSEJOS PARA QUE UN PACIENTE PUEDA IDENTIFICAR LA APARICIÓN TEMPRANA DE CÁNCER EN CAVIDAD ORAL

Se le indicará al paciente que se lave las manos y parado frente a un espejo comenzará a realizar su autoexamen:

Comience observándose el labio y párpelo con suavidad para ver o tocar cualquier alteración. En cuanto a los efectos indeseables de la quimioterapia, hay dos problemas fundamentales que aquejan la terapéutica citotóxica: su falta de selectividad y su toxicidad.

El primer aspecto viene determinado por el hecho de que los fármacos citotóxicos no respetan a las células sanas, sobre todo a aquellas que se dividen rápidamente como las células de la médula ósea, folículo piloso y células de la mucosa oral y digestiva.

Afortunadamente se destruyen con mayor rapidez las células tumorales que las normales.

En el caso de las lesiones de la cavidad oral, se produce una mucositis, con inflamación, ulceración y contaminación por hongos de la mucosa oral, lingual y faríngea, situación muy dolorosa y que impide una correcta alimentación. (Sonis, S. 1988).

Autoexamen. Es indispensable que cada persona sea capaz de realizarse un autoexamen mediante el cual pueda detectar alteraciones anormales a nivel de cavidad oral, las cuales puedan servir como signos de alguna neoplasia que se esté desarrollando.

Estos son los principales síntomas de alerta. Para detectarlos es conveniente, además de realizar visitas periódicas al odontólogo, un autoexamen mensual.

- Hemorragias abundantes en la boca.
- Una dureza o tumoración en la zona de la boca o del cuello, aunque sea de pequeño tamaño

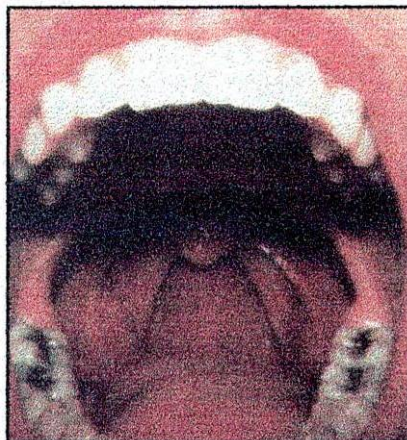
- Aparición de manchas rojas o blancas
- Una llaga o úlcera en la boca que perdure más de 15 días
- Retraso en la cicatrización después de una extracción
- Molestias al tragar, masticar o hablar
- Dolores o sequedad excesiva en la boca sin una explicación aparente

Figura 7. Autoexamen

- Observe y palpe el labio, la encía y la mucosa del carrillo, buscando alguna dureza o tumoración .



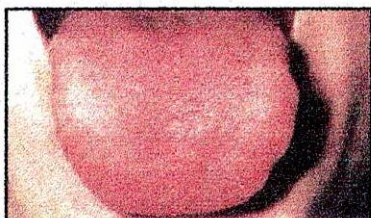
- Examine todo el paladar blando y los tejidos orofaríngeos con la boca totalmente abierta.



- Busque manchas rojas o blancas.



- Saque la lengua y muévela de un lugar a otro, después pálpela suavemente note si hay cambio en su tamaño, color y textura. (Observe si hay molestias al tragar, masticar o hablar).



- Eleve la lengua, observe debajo de ella, palpe este sitio y detecte si hay algún crecimiento anormal.



4. CONCLUSIONES

4.1 El efecto secundario en cavidad oral más importante, luego de un tratamiento oncológico con quimioterapia es la mucositis oral ulcerativa; cuya aparición característica es de 7 – 10 días después de la iniciación de la terapia.

4.2 Entre las manifestaciones clínicas que produce la radioterapia en cavidad oral está la ORN. Esta enfermedad produce en los pacientes efectos secundarios que comprometen la salud oral implicando dentición, periodonto, periápices y mucosa.

4.3 Para controlar estas enfermedades producidas en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia se han empleado una serie de tratamientos; principalmente agentes antimicóticos como la nistatina y el clotrimazol; antibióticos como la vinblastina, vincristina, metrotexato y fluoracilo; antisépticos como la clorhexidina y sialágogos o sustitutos de saliva como la pilocarpina; además requiere de un manejo adecuado de higiene oral para disminuir el riesgo de caries y enfermedad periodontal.

4.4 Es necesario darle a conocer al paciente cada una de las pautas a seguir sobre si higiene y salud oral después de la oncoterapia.

4.5 Es de gran importancia que el paciente sea capaz de autoexaminarse y detectar cualquier anomalía en cavidad oral, ya sea en un tejido ó una úlcera para así tratarla según su complejidad y no pensar que es una simple peladura.

BIBLIOGRAFIA

1. ARBELAEZ JC., Revista del instituto Nacional de Cancerología, 1992
2. ASHOK F., SHAKA R., Strong E., Cáncer de la cabeza y del cuello .oncología clínica.
En: Manual de la American Cáncer society, 2 Ed. Washington D.C. OPS, p. 12-35,
1996.
3. BANSBERG S., OLSEN K., GAFFEY T.: Hign-grade carcinoma of the oral cavity
otolaryngology and head and neck surgery 100 (1); p. 41-88, 1989.
4. COOPER LS., Lote effect. Of radiation therapy in the head neck región. Med. Educ.
51(g): p. 405, may 1976.
5. FALLAD V., Estadísticas médicas y de salud pública, La Habana, Ed. Pueblo y
Educación, 1968.
6. FRIEDENTHAL M., Diccionario de odontología, Ed. Médica Panamericana S.A.
Segunda Edición p. 784, 1996.

7. GARCIA M., Programa Nacional de Diagnóstico precoz de cáncer bucal, Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Estomatología. La Habana: Ed. Ciencias Médicas. p. 27-9, 1986.
8. LEVY MH., Pharmacologic treatment of cancer pain. N.England. Journal Med. p. 335-354, 1996.
9. MARCUS A., KRUPP M J., Diagnóstico clínico y tratamiento, Ed. El manual moderno S.A., tercera edición, p. 352-54, 1978
10. MASSAHERG. A. Cáncer Oral. p. 15 – 45, 1998
11. RUIZ A. Prevalencia de neoplasia maligna de la cavidad bucal en el hospital Quirúrgico “Celia Sánchez”. , Rev. Cubana Estomatología 26(3), p. 235-68, 1995
12. SILVERMAN S., Oral Cavity Toxicity Secondary to chemotherapy on radiation therapy, Oral Medicine Oral pathology 88(2), p 122-26, 1999.
13. SMITH G., Enfermería medicoquirúrgica. Ed. Interamericana S.A. Cuarta edición, p. 235-40. 1975.
14. STANLEY L., Patología estructural y funcional, Ed. Importécnica S.A. primera edición, p. 187-205. 1975

15. VISSER MR., SMETS EM., Depression and quality of life in cancer patients, How are they related? Supportive care in cancer 6 (2): p. 101-8. 1998.