

**MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS
EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA Y LA QUIMIOTERAPIA EN LA CAVIDAD
ORAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA**

PAULA LILIANA ACOSTA GASCA
VIVIANA RAMOS ARIAS
XIMENA GARZÓN MORALES
XIMENA GARZÓN MORALES
NÉSTOR MARTOS GUERRERO
FRANK ESTUPIÑÁN CÁCERES
OSCAR MAURICIO BAUTISTA SERRATO

**COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
PREGRADO DE ODONTOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2004**

**MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS
EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA Y LA QUIMIOTERAPIA EN LA CAVIDAD
ORAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA**

PAULA LILIANA ACOSTA GASCA
VIVIANA RAMOS ARIAS
XIMENA GARZÓN MORALES
XIMENA GARZÓN MORALES
NÉSTOR MARTOS GUERRERO
FRANK ESTUPIÑÁN CÁCERES
OSCAR MAURICIO BAUTISTA SERRATO

Trabajo de Grado
para optar al título de
Odontólogo(a)

Asesora metodológica
Dra. ADIELA RUIZ

**COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
PREGRADO DE ODONTOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2004**

El Trabajo de Grado MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA Y LA QUIMIOTERAPIA EN LA CAVIDAD ORAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA, elaborado por PAULA LILIANA ACOSTA GASCA, VIVIANA RAMOS ARIAS, XIMENA GARZÓN MORALES, NÉSTOR MARTOS GUERRERO, FRANK ESTUPIÑÁN CÁCERES y OSCAR MAURICIO BAUTISTA SERRATO, ha sido aprobado como requisito parcial para optar al título de Odontólogo(a).

Asesor Científico

Asesor Metodológico

Director del Departamento de
Investigación y Salud Pública

Bogotá D.C., 15 de Noviembre de 2004.

AGRADECIMIENTOS

Queremos Agradecer a nuestros asesores por la dedicación y paciencia que nos tuvieron durante la elaboración del proyecto, a nuestros familiares por el apoyo incondicional que nos hicieron sentir a lo largo de esta trayectoria llena de sacrificios y esfuerzos que hoy culminan con la inmensa alegría y satisfacción de graduarnos como odontólogos, Principalmente agradecemos inmensamente a Dios por regalarnos la oportunidad de existir, de estudiar de forjarnos un futuro para contribuir el desarrollo de la ciencia, por regalarnos la fortaleza y conocimiento en el camino.

DEDICATORIA

*A DIOS por habernos dado la sabiduría,
el conocimiento y la oportunidad para
sacar adelante nuestra profesión.*

*A nuestros padres por su apoyo
Incondicional en el logro de nuestros
objetivos profesionales y personales*

*Paula, Viviana, Ximena, Franklin,
Néstor, Frank, Oscar.*

TABLA DE CONTENIDO

	Pg.
INTRODUCCIÓN	10
1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.2 JUSTIFICACIÓN	13
1.3 PROPÓSITO	14
1.4 MARCO DE REFERENCIA	14
1.4.1 <i>La sangre y la médula ósea</i>	14
1.4.2 <i>Conceptos generales sobre la leucemia</i>	16
➤ Etiología	17
➤ Diagnóstico y cuadro clínico	18
➤ Clases de leucemia	21
➤ Efectos de la leucemia en la cavidad oral	28
1.4.3 <i>Tratamiento de la leucemia</i>	28
➤ La Quimioterapia	29
➤ La radioterapia	34
1.4.4 <i>Efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia</i>	38
➤ Efectos colaterales sistémicos de la quimioterapia	38
➤ Efectos colaterales sistémicos de la radioterapia	42
1.4.5 <i>Efectos de la quimioterapia y la radioterapia en la cavidad oral</i>	44
➤ Efectos colaterales de la quimioterapia en la cavidad oral	45
➤ Efectos colaterales de la radioterapia en la cavidad oral	48
1.5 OBJETIVOS	53
1.5.1 <i>Objetivo general</i>	53
1.5.2 <i>Objetivos específicos</i>	53
2. MÉTODO	55
2.1 TIPO DE ESTUDIO	55
2.2 OBJETO DE ESTUDIO	55
2.3 UNIDADES TEMÁTICAS	55
2.4 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	55
3. MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA POR LEUCEMIA	57

3.1	MANEJO Y CUIDADOS PREVIOS A LA QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA	57
3.1.1	<i>Manejo y cuidados previos a la quimioterapia</i>	58
➤	Estabilización de la enfermedad oral antes de la quimioterapia	58
3.2	MANEJO Y CUIDADOS DURANTE LA QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA	62
3.3	MANEJO Y CUIDADOS POSTERIORES A LA QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA	64
3.3.1	<i>Atención de higiene oral sistemática</i>	64
3.3.2	<i>Pautas para el manejo de prótesis dentales y dispositivos ortodónticos en pacientes que reciben dosis de terapia oncológica</i>	66
4.	MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS DE LOS EFECTOS COLATERALES DE LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA	71
4.1	MANEJO Y CUIDADO DE LA MUCOSITIS	71
4.2	MANEJO Y CUIDADO DE LA INFECCIÓN	77
4.2.1.	<i>Infección bacteriana</i>	77
4.2.2.	<i>Infección micótica</i>	78
4.2.2.	<i>Infección viral</i>	79
4.3	MANEJO Y CUIDADO DE LA HEMORRAGIA	80
4.4	MANEJO Y CUIDADO DE LA NEUROTOXICIDAD Y SUS EFECTOS	82
5.	MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS DE LOS EFECTOS COLATERALES DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA	83
5.1	MANEJO Y CUIDADO DE LA MUCOSITIS	83
5.2	MANEJO Y CUIDADO DE LA INFECCIÓN	84
5.3	MANEJO Y CUIDADO DE LA HIPOGEUSIA Y EL TRISMO	84
5.4	MANEJO Y CUIDADO DE LA CARIES	85
5.5	MANEJO Y CUIDADO DE LA OSTEONECROSIS	86
6.	MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS DE LOS EFECTOS COLATERALES COMUNES DE LA QUIMIOTERAPIA Y LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA	88
6.1	MANEJO Y CUIDADO DE LA XEROSTOMÍA	88
6.1.1	<i>Tratamiento oral y dental del paciente con xerostomía</i>	89
6.1.1	<i>Tratamiento con fármacos antimicrobianos orales tópicos</i>	91
6.2	MANEJO Y CUIDADO DE LA DISGEUSIA Y NUTRICIÓN PROBLEMÁTICA	92
	CONCLUSIONES	94
	BIBLIOGRAFÍA	96

RESUMEN

Los tratamientos intensivos contra la leucemia, ya sea por quimioterapia o radioterapia, pueden originar importantes lesiones en la cavidad oral que van a condicionar el tratamiento dental en función a factores físicos y técnicos, y en función del estado bucodentario previo del paciente. Algunas de estas complicaciones son inevitables y transitorias como la mucositis o la pérdida del gusto, sin embargo, otras pueden ser permanentes como la xerostomía, las caries, el trismo o la osteonecrosis. En este sentido el odontólogo puede tener una participación productiva en el cuidado global del enfermo llevando a cabo un conjunto de medidas que prevengan estas complicaciones. En este artículo se realiza una revisión de las distintas manifestaciones orales causadas por los tratamientos de terapia oncológica y se describen el manejo y cuidados odontológicos, tanto de los pacientes sujetos a estos tratamientos como de cada uno de los efectos colaterales de que éstos generan en la cavidad oral.

Palabras clave: *cuidado odontológico, radioterapia, quimioterapia, complicaciones, leucemia.*

ABSTRACT

The intensive therapies against leukemia, either for chemotherapy or radiotherapy, can themselves be the origin of important injuries in oral cavity which will condition the dental treatment in function to physical and technical factors, and in function of the patient's previous oral and dental state. Some of these complications are unavoidable and transitory as the mucositis or the loss of the taste, however, others can be permanent as xerostomia, caries, lockjaw or osteonecrosis. In this sense the odontologist should have a productive participation in the patient's global care carrying out a group of measures to prevent these complications. In this article it is carried out a revision of the different oral manifestations caused by the treatments of oncological therapy and the handling and dental cares are described, so much of the patients subject to these treatments like of each one of the collateral effects that these generate in the oral cavity.

Words key: *dental care, radiotherapy, chemotherapy, complications, leukemia.*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento intensivo de una enfermedad maligna como la leucemia puede producir efectos tóxicos inevitables en las células normales. Estos efectos tóxicos relacionados con el tratamiento inciden principalmente en la mucosa que reviste el sistema gastrointestinal, incluso en la mucosa oral, a causa de su alta tasa de renovación celular. La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia oncológica y de la radiación ionizante (Myers y Marx, 1990; Shubert *et al*, 1998). Este riesgo se debe a una multitud de factores, entre ellos las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y diversa, y trauma a los tejidos orales durante la función oral normal (Sonis, Peterson y McGuire, 2001).

Aunque los cambios en las estructuras de tejido blando de la cavidad oral presuntamente reflejan los cambios que ocurren en todo el sistema gastrointestinal, el presente estudio se concentra en las complicaciones orales provocadas por la terapia con fármacos antineoplásicos y la radioterapia. Si bien las complicaciones orales pueden imitar ciertos trastornos sistémicos, se presentan ciertas toxicidades orales únicas en el contexto de estructuras anatómicas orales específicas y sus funciones.

La frecuencia con que se presentan las complicaciones orales varía dependiendo de la terapia para la leucemia. El 10% se relaciona con la quimioterapia auxiliar, el 40% con la quimioterapia primaria, el 80% con el trasplante de células madre hematopoyéticas mielosupresoras y el 100% relacionado con la radioterapia a zonas de la cabeza y el cuello que comprenden la cavidad oral.

Las complicaciones orales más comunes observadas después de la oncoterapia son la mucositis, la disfunción de las glándulas salivales, la disfunción del sentido del gusto y el dolor. Estas complicaciones pueden, a su vez, producir otras secundarias como deshidratación, disgeusia y malnutrición. En los pacientes con leucemia la cavidad oral también puede ser una fuente de infección sistémica. La irradiación a la cabeza y el cuello puede dañar irreversiblemente la mucosa oral, la vasculatura, los músculos y los huesos, lo que puede dar lugar a xerostomía, numerosas caries dentales, trismo, necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

Las toxicidades orales severas pueden afectar la administración de protocolos oncotrapéuticos óptimos. Por ejemplo, puede ser necesario reducir la dosis del tratamiento o modificar su horario para permitir que se resuelvan las lesiones orales. En casos de morbilidad oral severa, es posible que el paciente no pueda continuar la terapia contra la leucemia; el tratamiento suele descontinuarse entonces. Por lo tanto, estos trastornos de la dosis causados por las complicaciones orales pueden afectar directamente la supervivencia del paciente.

El manejo de las complicaciones orales de la oncoterapia comprende identificación de poblaciones en alto riesgo, educación del paciente, iniciación de intervenciones antes del tratamiento y manejo oportuno de lesiones. La evaluación del estado oral y la estabilización de la enfermedad oral antes de la terapia oncológica son medidas críticas para la atención completa del paciente. Como se indica, esta atención debe ser tanto preventiva como terapéutica para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones orales y de otras complicaciones sistémicas que estén relacionadas con la misma.

De cada millón de habitantes con un diagnóstico reciente de cáncer, hasta 400.000 pueden presentar complicaciones orales (Dorta, Ramírez *et al*, 1999). La tendencia al incremento de edad de la población y el deseo de mantener los

pacientes sus dientes en buen estado sugiere que los odontólogos tratan cada vez más a menudo a pacientes con cáncer (entre los que se cuentan aquellos con leucemia) y, por lo tanto, que deben estar informados sobre los aspectos relacionados con la atención oncológica de tales pacientes, la cual pueden modificar el estado de la cavidad oral.

En atención a esta situación es entonces necesario realizar investigaciones como la presente, tendientes a proporcionar conocimientos acerca del manejo y los cuidados odontológicos de los efectos colaterales de la radioterapia y la quimioterapia en la cavidad oral de pacientes con leucemia. De esta manera se permite un manejo y unos cuidados odontológicos tendientes a reducir la incidencia y severidad de la mucositis oral, mejorar el manejo de la infección, proteger la función glandular salival y reducir al mínimo el riesgo de secuelas crónicas.

El desarrollo de procedimientos de atención adecuados que eviten las complicaciones provocadas por la oncoterapia, especialmente la mucositis oral, podría disminuir considerablemente el riesgo de padecer de dolor oral, de infecciones orales y sistémicas y reducir la estadía en el hospital, además de mejorar la calidad de vida y disminuir el costo de la atención médica. Esto permitiría también ofrecer una mejora de la tasa de curación de los efectos colaterales de la oncoterapia por leucemia y de la duración de las remisiones de dichas enfermedades.

1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los procedimientos de quimioterapia y radioterapia, empleados para el tratamiento de las enfermedades cancerígenas entre las que por supuesto se cuenta la leucemia, generalmente producen efectos secundarios en el organismo humano. La cavidad oral no constituye una excepción y, por el contrario, en ella los niveles intensivos de quimioterapia y radioterapia que suelen requerir los pacientes con leucemia produce diferentes e importantes lesiones en los tejidos de la boca, las cuales pueden tener consecuencias sistémicas graves para el paciente (Verdú, 2002) . El cuidado de los pacientes con leucemia requiere de una atención integral, en la que al odontólogo le corresponde una participación activa que exige de él un conocimiento adecuado de los efectos que produce la radioterapia y la quimioterapia en la cavidad oral y el manejo y cuidados que dichos efectos exigen.

Por todo lo anterior surge la pregunta: ¿Cuáles son los efectos que produce la radioterapia y la quimioterapia en la cavidad oral, en pacientes con leucemia sometidos a dichos tratamientos, y qué manejo y cuidados odontológicos son necesarios para tratar dichos efectos.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Generalmente la información disponible sobre los efectos de la radioterapia y la quimioterapia en la cavidad oral se encuentra dispersa en documentos que tratan de manera general sobre los efectos de dichos procedimientos en el organismo humano. Son contados los documentos que tratan de manera específica el tema y muchos menos los que abordan el tema del manejo y los cuidados odontológicos que se requieren. La presente investigación permite reunir esta información en un documento dedicado de manera específica al tema, como una fuente de consulta

para los profesores y estudiantes de odontología sobre aspectos que son totalmente pertinentes en el desempeño de la profesión.

1.3 PROPÓSITO

Este estudio pretende conocer los efectos que produce la radioterapia y la quimioterapia en la cavidad oral, en pacientes con leucemia sometidos a dichos tratamientos, y el manejo y los cuidados odontológicos necesarios para tratar dichos efectos. Adicionalmente, se busca desarrollar un documento que proporcione información teórico-práctica sobre el tema a estudiantes y profesores de odontología en general y de manera particular los del Colegio Odontológico Colombiano.

1.4 MARCO DE REFERENCIA

1.4.1 La sangre y la médula ósea. La sangre está compuesta de plasma y de células suspendidas en dicho plasma. El plasma es básicamente agua en la cual se encuentran disueltas muchas sustancias químicas. Estas sustancias incluyen proteínas (p. Ej.: albúmina), hormonas (p. Ej.: hormona tiroidea), minerales (p. Ej.: hierro), vitaminas (p. Ej.: ácido fólico) y anticuerpos, incluyendo aquellos que desarrollamos a partir de las vacunas (p. Ej.: anticuerpos contra el virus de la polio). Las células incluyen: glóbulos rojos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos (Leukemia.org, 2004).

Los glóbulos rojos constituyen casi la mitad del volumen de la sangre. Están llenos de hemoglobina, la proteína que toma oxígeno de los pulmones y lo lleva a los tejidos. Las plaquetas son células pequeñas (una décima del tamaño de los glóbulos rojos) que ayudan a detener la hemorragia cuando uno se lastima. Por ejemplo, cuando uno se corta, se cortan los vasos que llevan la sangre. Las plaquetas se adhieren a la superficie cortada del vaso, se aglutinan y taponan la pérdida de sangre. Luego se forma un coágulo firme. La pared del vaso luego se

cierra en el punto donde se formó el coágulo y regresa a su estado normal (Leukemia.org, 2004).

Los neutrófilos y monocitos son glóbulos blancos. Se llaman fagocitos, es decir, células que "comen", debido a que ingieren bacterias y hongos y los matan. A diferencia de los glóbulos rojos y las plaquetas, los glóbulos blancos salen de la sangre y se dirigen a los tejidos, donde pueden ingerir bacterias u hongos invasores y contribuir a curar la infección. Los eosinófilos y los basófilos son dos tipos adicionales de glóbulos blancos que participan en respuestas alérgicas. Otro tipo de glóbulo blanco son los linfocitos, la mayoría de los cuales se encuentra en los ganglios linfáticos, el bazo y los canales linfáticos, pero algunos ingresan en la sangre. Existen tres tipos principales de linfocitos: Células T, células B y células citotóxicas ("asesinas") naturales (Leukemia.org, 2004).

La médula ósea, por su parte, es un tejido esponjoso en el cual se desarrollan las células de la sangre. Ocupa la cavidad central de los huesos. Al nacer, todos los huesos contienen médula activa. Cuando una persona llega a la madurez, los huesos de las manos, pies, brazos y piernas ya no poseen médula activa. Los huesos de la columna (vértebras), de la cadera y los hombros, costillas, del pecho y del cráneo contienen médula que elabora glóbulos rojos en los adultos. La sangre pasa a través de la médula y recoge glóbulos rojos recién formados para hacerlos circular (Leukemia.org, 2004).

El proceso de formación de glóbulos rojos se llama *hematopoyesis*. Un reducido número de células, las células progenitoras, son las responsables de elaborar los glóbulos rojos en la médula ósea. Las células progenitoras eventualmente se transforman en células sanguíneas específicas por medio de un proceso llamado diferenciación.

Cuando se forman las células completamente diferenciadas y funcionales, salen de la médula ósea e ingresan en el torrente sanguíneo. En las personas sanas existen suficientes células progenitoras como para mantener la producción de células sanguíneas continuamente. Algunas de las células progenitoras ingresan al torrente sanguíneo y circulan. Están presentes en cantidades tan pequeñas que no se las puede contar o identificar en los recuentos de sangre usuales. Su presencia en la sangre es importante porque pueden colectarse con técnicas especiales y transplantarse a un paciente receptor si el donante es compatible y se logran reunir suficientes células progenitoras. Esta circulación de células progenitoras desde la médula ósea a la sangre y de vuelta ocurre también en el feto. Por eso, luego del nacimiento, se puede usar la placenta y el cordón umbilical como fuente de células progenitoras para trasplantes ([Leukemia.org, 2004](#)).

En resumen, las células sanguíneas son fabricadas en la médula ósea y cuando están completamente formadas y en condiciones de funcionar, salen de la médula ósea y pasan al torrente sanguíneo. Durante la circulación, los glóbulos rojos y las plaquetas realizan sus funciones específicas de suministrar oxígeno y taponar vasos sanguíneos lesionados. Los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos, que en conjunto se conocen como glóbulos blancos, se internan en los tejidos, por ejemplo del pulmón, combaten las infecciones, como la neumonía, y realizan sus otras funciones.

1.4.2 Conceptos generales sobre la leucemia. Las primeras observaciones de pacientes que presentaban un número elevado de glóbulos blancos realizadas por médicos europeos en el siglo XIX llevaron a la creación del término "*Weisses blut*" o "sangre blanca" como se llamaba entonces a esta enfermedad. Luego se comenzó a usar el término "leucemia" derivado de los vocablos griegos "*leukos*" (blanco) y "*haima*" (sangre) ([Leukemia.org, 2004](#)). La leucemia está catalogada dentro del grupo de las neoplasias hematológicas ([Discapnet, 2004](#)). Más que una enfermedad propiamente dicha, la leucemia es un grupo de enfermedades de la

médula ósea que se caracteriza por una detención en la maduración de las células encargadas de la formación de los constituyentes de la sangre, con una proliferación y crecimiento descontrolado de células sanguíneas inmaduras (blastos). Esta proliferación se origina a nivel de la médula ósea, a partir de la cual se disemina a la sangre y los distintos tejidos (Lobato, 1996).

La leucemia representa el cáncer más frecuente en la infancia, alcanzando el 35 a 40% de los cánceres pediátricos, con una incidencia de 3 a 4 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años, por año. En la década del 60, representaba una enfermedad mortal con un 80% de fallecimientos a los 6 meses de diagnosticada la enfermedad. Posteriormente, gracias a un mayor conocimiento del desarrollo tumoral, se desarrollaron efectivos esquemas de tratamiento con un índice de curación entre un 50 y 70% de los casos (Lobato, 1996).

➤ **Etiología.** Si bien las causas desencadenantes del cuadro se desconocen, se han asociado algunos factores como la exposición a radiaciones ionizantes, agentes químicos (pesticida, benceno, etc.) o alquilantes, pero raramente se observan estos antecedentes en los niños (Lobato, 1996). Lo que si está demostrado es que la leucemia no es un padecimiento hereditario o contagioso (Glaxo Smith Klein, 2004).

La mayoría de las leucemias infantiles son trastornos genéticos adquiridos. Esto significa que las mutaciones genéticas y las anomalías cromosómicas de las células se producen esporádicamente (al azar). El sistema inmunológico juega un papel importante en la protección del cuerpo contra las enfermedades, entre ellas, el cáncer. Una alteración o un defecto del sistema inmunológico puede aumentar el riesgo de desarrollar leucemia. Circunstancias tales como la exposición a ciertos virus, a factores ambientales, a sustancias químicas y a diferentes infecciones se han asociado con los daños al sistema inmunológico (Martin Memorial, 2004).

En la mayoría de los casos la causa de la leucemia no es evidente. Son pocos los factores asociados con un aumento de riesgo de la enfermedad. La exposición a grandes dosis de irradiación es uno de ellos, como se estudió cuidadosamente en los sobrevivientes japoneses a las detonaciones de la bomba atómica. Algunos tipos de leucemia ocurren a diferentes ritmos en distintos lugares. Los índices de leucemia son más elevados en países desarrollados y en niveles socioeconómicos más altos. Se sospecha que muchos casos de leucemia infantil pueden ser el resultado de posibles exposiciones a un agente infeccioso o tóxico durante el desarrollo fetal o en la primera infancia. Unos tipos de leucemia, como la leucemia linfocítica aguda ocurre más a menudo durante la primera década de vida pero vuelve a aumentar su frecuencia en individuos mayores ([Leukemia.org, 2004](#)).

➤ **Diagnóstico y cuadro clínico.** Es difícil lograr el diagnóstico de la leucemia cuando ésta inicia, ya que sus primeros síntomas son parecidos a los de otras enfermedades. Estos síntomas son: cansancio, falta de apetito o fiebre intermitente ([Glaxo Smith Klein, 2004](#)). Para diagnosticar esta enfermedad se deben analizar la sangre y las células de la médula ósea. Además de un recuento bajo de glóbulos rojos y plaquetas, al examinar los glóbulos rojos teñidos a la luz de un microscopio generalmente se observa la presencia de blastos leucémicos. Esto se confirma con un examen de la médula ósea que invariablemente muestra blastos leucémicos. La sangre y/o las células de la médula también se usan para realizar estudios del número y la forma de los cromosomas (examen citogenético), inmunofenotipos, y otros estudios especiales, si fuera necesario ([Leukemia.org, 2004](#)).

Además del examen físico y la historia médica completa, los procedimientos para el diagnóstico de la leucemia pueden incluir ([Martin Memorial, 2004](#)):

⇒ *Aspiración y biopsia de la médula ósea.* Procedimiento que consiste en extraer médula por aspiración o con una aguja previa anestesia local. En la

biopsia por aspiración, se retira una muestra de líquido de la médula ósea. En la biopsia con aguja, se retiran células (no líquido) de la médula ósea. A menudo se utilizan estos métodos en combinación.

- ⇒ *Recuento sanguíneo completo (complete blood count, CBC).* Medición del tamaño, la cantidad y la madurez de las diferentes células sanguíneas que se encuentran en un volumen de sangre específico.
- ⇒ *Análisis de sangre adicionales.* Pueden incluir la química sanguínea, la evaluación de la función renal y hepática y estudios genéticos.
- ⇒ *Tomografía computarizada (también llamada escáner CT o CAT).* Procedimiento de diagnóstico por imagen que utiliza una combinación de rayos X y tecnología computarizada para obtener imágenes de cortes transversales (a menudo llamadas "rebanadas") del cuerpo, tanto horizontales como verticales. Un escáner CT muestra imágenes detalladas de cualquier parte del cuerpo como por ejemplo, los huesos, los músculos, la grasa y los órganos. La tomografía computarizada muestra más detalles que las radiografías comunes.
- ⇒ *Resonancia magnética nuclear (RMN).* Procedimiento de diagnóstico que utiliza una combinación de imanes grandes, radiofrecuencias y una computadora para producir imágenes detalladas de los órganos y las estructuras internas del cuerpo.
- ⇒ *Radiografía.* Examen de diagnóstico que utiliza rayos invisibles de energía electromagnética para generar imágenes de tejidos internos, huesos y órganos en una placa.

- ⇒ *Ecografía (también llamada sonografía)*. Técnica de imágenes diagnósticas que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia y una computadora para crear imágenes de vasos sanguíneos, tejidos y órganos. Las ecografías se utilizan para ver el funcionamiento de los órganos internos y para evaluar el flujo sanguíneo en los distintos vasos.
- ⇒ *Biopsia del ganglio linfático*.
- ⇒ *Punción raquídea (punción lumbar)*. Procedimiento mediante el cual se coloca una aguja especial en la parte baja de la espalda, en el interior del conducto raquídeo (la zona que rodea a la médula espinal). Por medio de este procedimiento se puede medir la presión que existe en el conducto raquídeo y en el cerebro. También se puede extraer una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo (cerebral spinal fluid, CSF) y enviarla al laboratorio para comprobar si existe una infección o algún otro tipo de problema. El líquido cefalorraquídeo es el líquido que baña el cerebro y la médula espinal de su hijo.

Según propone J. A. Whittaker, las manifestaciones clínicas características pueden dividirse en cuatro síndromes:

- *Síndrome anémico*. Se observa una anemia progresiva con palidez de la piel y de las mucosas, con fatiga fácil, dificultad para respirar que aumenta con el esfuerzo físico, dolores de cabeza, irritabilidad o somnolencia y aumento de la frecuencia cardíaca (Whittaker, 1992).
- *Síndrome hemorrágico*. Desencadenada fundamentalmente por la gran disminución o desaparición de las plaquetas de la sangre. Las hemorragias pueden observarse en cualquier lugar del cuerpo, pero fundamentalmente se observan a nivel de la piel y de las mucosas, abarcando desde hematomas hasta

grandes hemorragias asociadas o no a traumatismos. El sangrado por la nariz es uno de los más habituales y como consecuencia de su abundancia y reaparición suele ser el primer síntoma que motiva la consulta (Whittaker, 1992).

- *Síndrome Febril.* Aproximadamente en un 30% de los casos es la fiebre de varios días de evolución, generalmente asociada a tos, dolor al tragar o abdominal, la que determina la consulta (Whittaker, 1992).

- *Síndrome Tumoral.* Está caracterizado por la infiltración de las células sanguíneas inmaduras en los distintos órganos. Los órganos más frecuentemente afectados son el hígado, bazo, ganglios y genitales. El compromiso de los huesos y articulaciones, en el 25 a 30% de los casos, desencadena dolores intensos. La afectación del sistema nervioso central se manifiesta por vómitos, dolores de cabeza y parálisis de algunos nervios. A nivel de los órganos genitales, el testículo se ve afectado en un 10 a 20% con un aumento de su tamaño, pero sin producir dolor. El ovario es poco frecuente que se vea afectado (Whittaker, 1992).

➤ **Clases de leucemia.** Aunque existen varios tipos de leucemia, la mayoría de autores la dividen según el tipo de células que proliferan, distinguiendo la leucemia linfocítica o linfoblástica que afecta a los glóbulos blancos que se forman en los ganglios linfáticos y bazo (linfocitos), y la leucemia mieloide o mielocítica (también llamada granulocítica o mielógena) que afecta a las células que se forman en la médula ósea (mielocitos) (Funadaleu.org, 2004).

Adicionalmente, la evolución y el curso de la enfermedad obliga a clasificar a las leucemias en agudas y crónicas. En las agudas las células neoplásicas son células que no han madurado lo suficiente y han crecido indiscriminadamente. Se desarrolla rápidamente y es la más común en los niños. En las crónicas, que son más frecuentes en los adultos, las células invasoras son células maduras. Su desarrollo es lento y generalmente dura años.

Hay formas de leucemia menos comunes que afectan a otro tipo de células sanguíneas. La leucemia monocítica afecta a los monocitos (grandes glóbulos blancos, barredores que forman parte del sistema inmunológico), la eritroleucemia ataca a los eritrocitos (células primitivas parientes de los glóbulos rojos) que se encuentran en la médula ósea. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento de los distintos tipos de leucemia es parecido (Funadaleu.org, 2004). A continuación se presenta una descripción de los principales tipos de leucemia.

Leucemia linfocítica crónica (chronic lymphocytic leukemia, CLL). La leucemia linfocítica crónica es una malignidad (cáncer) de los glóbulos blancos conocidos como linfocitos, caracterizada por un aumento lento y progresivo de estas células en la sangre y en la médula ósea. La leucemia linfocítica crónica (CLL) afecta a los linfocitos B y causa inmunosupresión, insuficiencia de la médula ósea e invasión de células malignas (cancerosas) en otros órganos. Generalmente los síntomas se desarrollan de manera gradual y la incidencia es aproximadamente de 2 casos por cada 100.000 e incrementa con la edad. El 90% de los casos se encuentra en personas de más de 50 años y muchos de los casos se detectan con pruebas sanguíneas rutinarias en personas asintomáticas. La causa de esta enfermedad se desconoce y aún no se ha determinado alguna relación con irradiación, químicos carcinogénicos o virus. La enfermedad es más común en los judíos de ascendencia rusa o de Europa del este y es poco frecuente en Asia (Whittaker, 1992).

La enfermedad en su etapa temprana no requiere tratamiento específico (ya que el tratamiento temprano no mejora la supervivencia), pero es importante hacer una observación minuciosa. Se puede indicar quimioterapia si el paciente presenta fatiga, anemia, trombocitopenia o ganglios linfáticos agrandados que ofrezcan problemas. La quimioterapia estándar de primera línea por lo general incluye el medicamento fludarabina; otros medicamentos que se pueden emplear son clorambucil (Leukeran) ciclofosfamida (Citoxan). Recientemente, el medicamento

alantuzumab (Campath), un anticuerpo contra la superficie de las células CLL, ha sido aprobado para el tratamiento en pacientes con CLL y que no han tenido éxito con la fludarabina. Otro medicamento con anticuerpos que también se puede utilizar es el rituximab (Rituxan). En raras ocasiones, se puede utilizar la radiación en los ganglios linfáticos agrandados. Es posible que sea necesario hacer transfusiones sanguíneas o plaquetarias (Lobato, 1996).

Leucemia linfocítica aguda (acute lymphocytic leukemia, ALL). Es una enfermedad maligna progresiva, caracterizada por un gran número de glóbulos blancos inmaduros semejantes a los linfoblastos que se pueden encontrar en la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos. El objetivo del tratamiento es la remisión del cáncer, la cual se logra cuando el conteo de células sanguíneas periféricas y de la médula ósea son normales. La leucemia linfocítica aguda se trata con la combinación de medicamentos anticancerosos (quimioterapia) y puede ser necesaria la hospitalización durante un período de tres a seis semanas para iniciar la quimioterapia; sin embargo, las sesiones siguientes se pueden suministrar en forma ambulatoria. Adicionalmente, si el conteo de linfocitos es muy bajo, es necesario aislar al paciente para prevenir la exposición a agentes infecciosos (Lobato, 1996).

La quimioterapia consiste típicamente en la combinación de 3 a 8 medicamentos entre los cuales se pueden mencionar: prednisona, vincristina, metrotexato, 6-mercaptopurina y ciclofosfamida. De la misma manera, se pueden requerir productos sanguíneos (por ejemplo: concentrado de glóbulos rojos, plaquetas) para corregir la anemia y el bajo conteo de plaquetas; así como la terapia antibiótica para tratar algunas infecciones secundarias que se desarrollen. Después de lograr la remisión, se aplica la quimioterapia y/o radioterapia en la columna vertebral para tratar algunas células leucémicas que puedan haber invadido el líquido cefalorraquídeo. La terapia subsecuente está orientada a prevenir la recaída y mantener la quimioterapia durante más de un año. El

transplante de médula ósea después de dosis altas de quimioterapia es un tratamiento de opción para casos que recurren o no responden a otros tratamientos (Whittaker, 1992).

Leucemia mielocítica crónica (chronic myelogenous leukemia, CML). La leucemia mielógena crónica es un cáncer maligno de la médula ósea que causa crecimiento rápido de las células productoras de sangre (conocidas como precursoras mieloides), en la médula ósea, sangre periférica y tejidos del cuerpo. La enfermedad tiende a aparecer en personas de mediana edad y en niños y está asociada con una anomalía cromosómica del llamado cromosoma Filadelfia. La leucemia mielógena crónica se caracteriza por una fase crónica que puede durar meses o años. La enfermedad puede presentar o no síntomas durante la fase crónica. Finalmente, los pacientes progresan de la fase crónica a una fase acelerada y más peligrosa, durante la cual las células de la leucemia crecen más rápidamente (Lobato, 1996).

La aceleración de la enfermedad puede estar asociada con fiebre (sin infección), dolor óseo y un agrandamiento del bazo. En la mayoría de las personas, la enfermedad progresa a una crisis maligna en un período de 5 años, cuando hay un conteo muy alto de glóbulos blancos inmaduros (células de la leucemia). La fase maligna de la leucemia es muy difícil de tratar. El sangrado e infección pueden presentarse debido a insuficiencia de la médula ósea. La exposición a radiación ionizante y al benceno son factores de riesgo conocidos (Amaya, 1988).

El tratamiento está dirigido a reducir el crecimiento de las células leucémicas en la médula ósea y poder inducir una remisión (cuando no se puede encontrar leucemia) con buen control de los signos y síntomas de la enfermedad. La fase crónica puede controlarse con quimioterapia, bajo régimen ambulatorio. En este sentido se ha utilizado terapia con interferón para lograr remisión temporal. Recientemente, la FDA aprobó un nuevo medicamento para la leucemia

mielógena crónica llamado imatineb (Gleevac), que es particularmente efectivo cuando la enfermedad no ha respondido al tratamiento estándar (trasplante de médula ósea). Este medicamento trabaja directamente en las células leucémicas para inhibir su crecimiento (Lobato, 1996; Whittaker, 1992).

Un trasplante de médula ósea precedido por dosis altas de quimioterapia y de radioterapia continúa siendo el tratamiento estándar; aunque no todas las personas con este tipo de leucemia son candidatas apropiadas para un trasplante o cuentan con un donante apto. No se sabe hasta el momento qué pacientes deben recibir un trasplante de médula ósea como primer tratamiento y quiénes deben recibir Gleeevec, por lo que puede ser apropiado participar en un estudio médico ("ensayo clínico") que compare estos dos tratamientos. Dado que las recomendaciones de tratamiento para este tipo de leucemia están cambiando rápidamente con los nuevos hallazgos de las investigaciones, se deben discutir con el oncólogo las ventajas y desventajas de cada opción (Lobato, 1996).

Leucemia mielocítica aguda (*acute myelogenous leukemia, AML*). Es una malignidad (cáncer) de los tejidos que forman la sangre de la médula ósea, caracterizada por la proliferación de glóbulos blancos inmaduros. Existen 8 categorías de esta condición que van desde la M0 hasta M7, basados en cuáles glóbulos son anormales. La leucemia mielógena aguda se puede presentar a cualquier edad, pero afecta principalmente a adultos y a niños menores de un año. Este artículo estará enfocado hacia la leucemia mielógena en adultos. En esta condición, ciertas células sanguíneas del sistema inmune, que crecen en la médula ósea, pierden su capacidad para madurar y especializarse (diferenciación). Dichas células se multiplican rápidamente y reemplazan las células sanguíneas normales (Whittaker, 1992).

La insuficiencia de la médula ósea se presenta cuando las células malignas reemplazan los elementos normales de la médula ósea, haciendo que la persona

se vuelva susceptible al sangrado, a medida que las células normales pierden su capacidad para combatir los microorganismos y disminuyen en número. La mayoría de los casos no tienen una causa aparente; sin embargo, se cree que la radiación, algunas toxinas como el benceno, y algunos agentes quimioterapéuticos (incluyendo etopósido y drogas conocidas como agentes alquilantes) ocasionan algunos tipos de leucemia, incluyendo la forma mielógena aguda. Así mismo, las anomalías genéticas pueden jugar un papel en el desarrollo de esta condición (Lobato, 1996; Whittaker, 1992).

El objetivo del tratamiento es eliminar las células malignas con quimioterapia, pero infortunadamente este procedimiento también elimina células normales que pueden estar presentes en la médula ósea, por lo que durante el tratamiento el paciente presenta riesgo de sangrado debido al bajo número de plaquetas e infección por un bajo conteo de glóbulos blancos. La recuperación de la médula ósea requiere varias semanas para iniciar la producción de células normales. Durante este tiempo, el cuidado de soporte es intensivo y consiste en: aislamiento del paciente para prevenir la infección, suministro de antibióticos para tratarla si se presenta, transfusión de plaquetas para el control del sangrado y transfusiones de glóbulos rojos sanguíneos para combatir la anemia (Lobato, 1996).

Después de llevarse a cabo la remisión, el tratamiento intensivo se conoce como consolidación y es necesario con el fin de lograr una curación permanente. La consolidación puede consistir o en una quimioterapia intensiva o un trasplante de médula ósea o un trasplante de células troncales. Estos trasplantes también se pueden llevar a cabo en pacientes con recaída de la enfermedad.

La mayoría de los diferentes subtipos de leucemia son tratados en forma similar. Sin embargo, existen algunas diferencias en el tratamiento de un tipo de leucemia conocido como Leucemia Promielocítica Aguda (APL). El ATRA (ácido todo-trans retinoico) juega un papel importante en el tratamiento de esta enfermedad, ya que

induce a la maduración de las células inmaduras de leucemia en glóbulos normales. El ATRA se emplea durante los tratamientos de remisión y consolidación y ha incrementado el porcentaje de curación de este tipo de leucemia. Adicionalmente, el medicamento trióxido de arsénico se aprobó para ser utilizado en pacientes con APL, quienes no han respondido al tratamiento con ATRA o con la quimioterapia usual. Se puede emplear para lograr la primera remisión o una recaída posterior (Lobato, 1996; Whittaker, 1992).

Leucemia de células pilosas. Es un cáncer de linfocitos (células B) que lleva a un conteo sanguíneo bajo. La leucemia de células pilosas es un tipo de cáncer de la sangre poco común y puede ser una de las causas del bajo número de glóbulos normales. La enfermedad es causada por el crecimiento anormal de células B que presentan una apariencia vellosa bajo el microscopio, ya que tienen proyecciones finas que salen de su superficie. La causa de esta enfermedad es desconocida, afecta 5 veces más a los hombres que a las mujeres y la edad media de inicio es a los 55 años. Este tipo de leucemia es raro y sólo representa aproximadamente el 2% de las leucemias que se diagnostican cada año (Whittaker, 1992).

Al comienzo de la enfermedad, es posible que el tratamiento no sea necesario. En ocasiones, el paciente llega a requerir una transfusión sanguínea. En caso de necesitarse el tratamiento debido a los conteos sanguíneos muy bajos, se pueden utilizar varias drogas quimioterapéuticas como cladribina y pentostatina. Asimismo, se puede utilizar el interferón. En la mayoría de los casos, estas drogas pueden producir una remisión (alivio completo de la enfermedad) que perdura durante muchos años; sin embargo, aún no es claro si la quimioterapia cura la enfermedad, dado que la mayoría de los pacientes presentan recurrencia con el tiempo. La extirpación del bazo puede ayudar a mejorar los conteos sanguíneos, pero no es probable que cure la enfermedad. Es posible que se requiera el tratamiento sintomático de infecciones con antibióticos o los bajos conteos sanguíneos con factores de crecimiento y transfusiones (Whittaker, 1992).

➤ **Efectos de la leucemia en la cavidad oral.** En la cavidad oral la leucemia se manifiesta con hemorragias gingivales. Las encías están muy enrojecidas, pueden aumentar de tamaño de forma exagerada y además pueden producirse úlceras, tal como se ve en la figura 1 (Ondasalud, 2004). La gingivitis de la leucemia es la primera manifestación de la enfermedad en casi el 25 por ciento de los niños afectados de leucemia. Una infiltración de células de leucemia dentro de las encías causa la gingivitis, que empeora a causa de la incapacidad del sistema inmunológico para combatir la infección. Las encías enrojecen y sangran con facilidad. A menudo, la hemorragia persiste durante varios minutos, dado que la sangre no coagula con normalidad en los afectados de leucemia (Ondasalud, 2004).

Figura 1. Gingivitis por leucemia



Fuente: www.odontocat.com/patoralhemat.htm.

1.4.3 Tratamiento de la leucemia. A partir de la década del 70 y como consecuencia del mayor conocimiento de la enfermedad y a un mejor desarrollo de los esquemas terapéuticos, más del 70% de los pacientes con leucemia, especialmente niños, pueden curarse. El tratamiento de la leucemia se basa fundamentalmente en dos pilares: la quimioterapia y/o la radioterapia, que tienen como objetivo la desaparición de las células leucémicas, y el tratamiento de soporte con el propósito de controlar las complicaciones que pudiesen aparecer.

Es de gran importancia un control adecuado de las hemorragias y de las infecciones, las que pueden llegar a ser fatales (Lobato, 1996; Whittaker, 1992).

➤ **La Quimioterapia.** La quimioterapia consiste en el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Existen más de 50 medicamentos diferentes para combatir la enfermedad y prevenir el crecimiento, multiplicación y diseminación de las células malignas. Cuando están sanas, éstas crecen y se dividen de forma controlada; sin embargo, las células cancerosas se caracterizan precisamente por el crecimiento descontrolado. Por ello, estos agentes, que pueden emplearse solos o bien combinados, están dirigidos a bloquear esta multiplicación caótica. El tratamiento, su duración, dosis, fármacos etc., dependen de factores tan diversos como el tipo de cáncer, su localización, el estado general del paciente (McKay, 1998).

Historia. La primera información escrita sobre el tratamiento a un paciente con cáncer data del año 1.600 antes de Cristo. Se trata de un papiro egipcio que relata la primera operación quirúrgica para la extracción de un tumor sólido (McKay, 1998). En cuanto a la quimioterapia, el primer compuesto citotóxico ('venenoso para ciertos tipos de células') no se empleó precisamente con fines médicos. El gas mostaza se utilizó por primera vez como arma militar durante la Primera Guerra Mundial, y estudiado después más en profundidad durante la Segunda Guerra Mundial (Milone, 2004).

En 1945, después de que varios militares fueran expuestos accidentalmente a esta sustancia se descubrió que sus niveles de glóbulos blancos eran sorprendentemente bajos. Esta observación llevó a los científicos a pensar en la capacidad de este agente para matar células, por lo que se comenzó su uso como medicamento oncológico con enfermos de linfomas, precisamente una variedad de la enfermedad relacionada con los glóbulos blancos. Se empleó para ello la administración intravenosa en lugar de la inhalación de gas. Corría la década de

los cuarenta y a partir de aquello el número y variedad de fármacos anticancerígenos ha evolucionado espectacularmente hasta nuestros días (McKay, 1998).

Administración. Los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse por vía oral (en forma de pastilla, cápsula o solución bebible), sin embargo el sistema digestivo no siempre los puede absorber, por lo que puede recurrirse también a inyecciones intramusculares o intravenosas. Esta última es la vía más frecuente, los facultativos pueden hacerlo mediante una jeringuilla, en una vena de la mano o el brazo, a través de la cuál los medicamentos se introducen en el organismo del paciente. Otra opción es el catéter, un tubo flexible que se coloca en una vena de mayor tamaño, donde se mantiene durante el tiempo que dura el tratamiento. En ocasiones, el catéter se adhiere a un dispositivo, un pequeño disco de plástico o de metal que se coloca bajo la piel y que evita pinchazos innecesarios. Para controlar el ritmo de entrada del medicamento en el organismo puede utilizarse además una bomba de infusión, que dispone de un área de almacenamiento para los fármacos (McKay, 1998).

Cuando el fármaco se administra intramuscularmente, los efectos de la quimioterapia suelen durar más debido a que la absorción por los tejidos musculares es algo más lenta. Finalmente, en algunos casos, cuando la enfermedad se ha propagado a la médula espinal o al cerebro, los medicamentos tienen que administrarse directamente en el fluido espinal para lo que hay que recurrir al método intratecal, que consiste en introducir la quimioterapia directamente en el espacio intraespinal. No son las únicas vías, también se puede emplear una crema o loción directamente sobre la piel, intra-arterial, directamente en el interior del tumor.

La dosis y el tipo de fármaco varía según los tipos de cáncer y según la repuesta o situación general del paciente y pueden administrarse diariamente o incluso cada

semana o cada mes. Generalmente, se administra mediante ciclos que alternan los fármacos con períodos de descanso que permiten al organismo volver a fabricar células sanas y recuperarse del efecto de la medicación. Los ciclos son fundamentales para el correcto funcionamiento de la quimioterapia, por ello es importante respetar bien los horarios y el ritmo, siguiendo las indicaciones de los médicos. Aunque el tiempo que transcurre entre cada ciclo depende de la naturaleza del fármaco, lo más habitual es que sea entre tres o cuatro semanas (McKay, 1998).

Algunas personas pueden tomar los fármacos en su propia casa, aunque otras siguen los tratamientos en el consultorio médico o bien en el hospital de día, unas camas que el paciente ocupa sólo por la mañana mientras recibe el tratamiento para irse a su casa hasta la próxima sesión. Tampoco es extraño que los primeros días sea necesario permanecer ingresado para que los médicos observen los efectos de la terapia y puedan ajustar la dosis para cada paciente. Es posible que otros fármacos interactúen con la quimioterapia, por lo que es importante preguntar al médico antes de automedicarse o tomar cualquier píldora.

Usos. La diferencia entre la quimioterapia y las otras opciones disponibles para abordar esta patología, (radioterapia y cirugía fundamentalmente) es que ésta puede usarse de manera sistémica. Es decir, por su propia naturaleza, estos fármacos no se limitan a actuar en un área concreta sino que llegan a diversas partes del organismo, allí donde se hayan extendido las células enfermas (McKay, 1998).

En función del tipo de cáncer y su estadio, la quimioterapia puede emplearse con diferentes objetivos:

- *Para curar el cáncer.* Una meta que se considera alcanzada cuando el paciente ya no presenta células enfermas en su organismo, el tumor desaparece y el enfermo queda libre de la patología durante muchos años.
- *Para controlar el cáncer.* Es decir, para evitar que la enfermedad se siga extendiendo. En este caso, los fármacos eliminan las células enfermas que ya han llegado a otros órganos.
- *Paliativo.* Para aliviar los síntomas de la enfermedad, fundamentalmente el dolor, que merma la calidad de vida del paciente.

En muchas ocasiones el tratamiento farmacológico se complementa con el uso de radioterapia o incluso se emplea como complemento de la cirugía. En el caso de la llamada quimioterapia neo-adyuvante, los fármacos tienen como misión empequeñecer el tumor antes de que éste se extirpe; por el contrario, cuando la terapia se emplea después de la cirugía para acabar con las posibles células malignas que hayan quedado en el organismo se habla de quimioterapia adyuvante (McKay, 1998).

Fármacos utilizados. Cada fármaco funciona con mecanismos diferentes, de manera que unos son capaces de ‘envenenar’ directamente a las células malignas dañando su ADN, mientras que otros desencadenan una reacción del sistema inmune para que éste sea capaz de reconocerlas como ‘elementos extraños’ y ordene su ejecución. En otros casos, la actividad o reposo de las células enfermas depende de su reacción a las hormonas que produce el organismo humano naturalmente. En este caso, el fármaco se dirige a anular los efectos de las hormonas del paciente (Skel, 2000).

Los agentes empleados en las terapias oncológicas pueden dividirse en varias categorías en función de cómo funcionan y cómo afectan a las células malignas.

Conociendo en qué momento del ciclo celular actúan y qué actividad concreta bloquean para frenar la multiplicación de la enfermedad, los científicos pueden decidir qué fármaco actuará mejor sobre cada tipo de tumor, si deben combinarse varios de ellos para lograr una mayor eficacia, si se puede emplear conjuntamente con algún otro tipo de medicamento e incluso cuándo debe administrarse para lograr el efecto deseado. Algunos fármacos utilizados son:

- *Agentes alquilantes (cisplatino, carboplatino, clorambucil, busulfano y otros.* Estos actúan directamente sobre el ADN para evitar que las células enfermas sigan reproduciéndose. Son eficaces en el tratamiento de leucemias crónicas, linfomas no Hodgkin, así como para quienes padecen la enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y ciertos tumores de pulmón, mama y ovario (Skel, 2000).
- *Nitrosureas (carmustina o lomustina, por ejemplo).* Este segundo grupo de fármacos actúa de forma similar a los agentes alquilantes, entorpeciendo la actividad de las enzimas encargadas de reparar el ADN. Se emplean generalmente en el tratamiento de tumores cerebrales o de melanomas malignos (Skel, 2000).
- *Antimetabolitos.* Se trata de agentes que se combinan con el ADN celular para modificar la estructura de las células, de manera que estas mueren al no poder seguir reproduciéndose normalmente. Este tipo de fármacos, entre los que se incluyen, por ejemplo, 5-fluoracilo o el metoxato, se administra a enfermos que padecen tumores de mama, ovario o bien en el tracto gastrointestinal y también a pacientes que padecen leucemia crónica (Skel, 2000).
- *Antibióticos antitumorales (doxorubicina, mitoxantrona, etc).* No funcionan igual que los antibióticos empleados en el caso de infecciones, sino que por su mecanismo de acción alteran la membrana que rodea a las células y bloquean el proceso por el que las células se multiplican (Skel, 2000).

- *Inhibidores mitóticos.* Desde el paclitaxel hasta el docetaxel, estas sustancias derivan de productos naturales y son capaces de frenar el proceso de reproducción celular así como la acción de las enzimas responsables de la reproducción celular (Skel, 2000).

- *Inmunoterapia.* En este grupo se incluyen todos aquellos medicamentos capaces de estimular el sistema inmune del propio paciente para que éste sea capaz de reconocer y combatir las células enfermas. Algunos expertos los consideran una forma diferente de tratamiento al margen de la quimioterapia. La primera evidencia de 'inmunoterapia' data de principios del siglo XXI, cuando William Cloey, un cirujano neoyorquino apreció una regresión espontánea del sarcoma entre aquellos de sus pacientes que habían padecido previamente una infección bacteriana (Skel, 2000).

➤ **La radioterapia.** La radioterapia utiliza partículas similares a las de los rayos X, pero de mayor energía, capaces de penetrar en el cuerpo. Esta técnica para el tratamiento del cáncer actúa sobre el tumor, destruyendo las células malignas e impidiendo que crezcan y se reproduzcan, pero también destruye los tejidos normales de manera temporal, por lo que la radioterapia tiene efectos secundarios. La ventaja es que las células sanas tienen mayor capacidad de regeneración que las cancerosas, de manera que el cuerpo se recupera de los daños causados una vez que se ha conseguido eliminar el tumor y se termina el tratamiento (Sanchiz, 1994).

La radioterapia puede administrarse bien como tratamiento único o como complemento de la cirugía o la quimioterapia. Cuando se radia previamente la zona afectada por el tumor, se reduce su tamaño facilitando la posterior intervención del cirujano. En el caso de que las radiaciones se reciban después de pasar por el quirófano, el objetivo es acabar con las células que hayan podido quedar tras la extirpación. La radioterapia también es el mejor abordaje en el caso

de lesiones malignas que no son accesibles mediante cirugía, bien porque el tumor está situado en una región del organismo de difícil acceso, o por ser de gran tamaño, lo que imposibilita su extirpación (Brandan, 1998). El tratamiento conjunto con radioterapia y quimioterapia se utiliza también con frecuencia para aumentar la eficacia de ambos tratamientos (Pelton, 1997). Cesio, cobalto, fósforo, oro, iridio o el platino son algunas de las sustancias comúnmente empleadas en la radioterapia.

Historia. La radioterapia se utiliza como tratamiento hace ya más de un siglo. En 1895 Wilhem G. Röntgen descubre los rayos X y tres años más tarde Marie Curie define las propiedades del radio, es decir, su capacidad para emitir partículas radiactivas, lo que le reporta un premio Nóbel. Estos descubrimientos convierten a estos dos personajes en los padres de ésta técnica. El primer informe de una curación a través de radioterapia data de 1899 y es en 1922 cuando la Oncología se establece como disciplina médica (Sanchiz, 1994). Desde ese momento, la radioterapia, al igual que el resto de las técnicas utilizadas para tratar el cáncer, ha evolucionado mucho. La aparición en 1953 del acelerador lineal -un aparato que emite radiaciones-, y el uso del cobalto son dos de los grandes pasos que ha dado la ciencia en este terreno (Brandan, 1998).

Funcionamiento. Según la forma de aplicación se pueden distinguir dos tipos de radioterapia:

Radioterapia interna. Se utiliza principalmente en tumores de cabeza, cuello, cérvix, útero, próstata y piel. Este tipo de tratamiento puede administrarse de dos maneras diferentes: insertando material radiactivo en forma de aguja, horquilla, semilla, etc. cerca o dentro mismo del tumor durante un período limitado de tiempo (braquiterapia). Los dispositivos radiactivos se insertan dentro del organismo del propio paciente mediante una sencilla intervención quirúrgica durante la que se

'implantan' los materiales radiactivos (iridio, cesio, yodo, etc.) lo más cerca posible del tumor (Sanchiz, 1994).

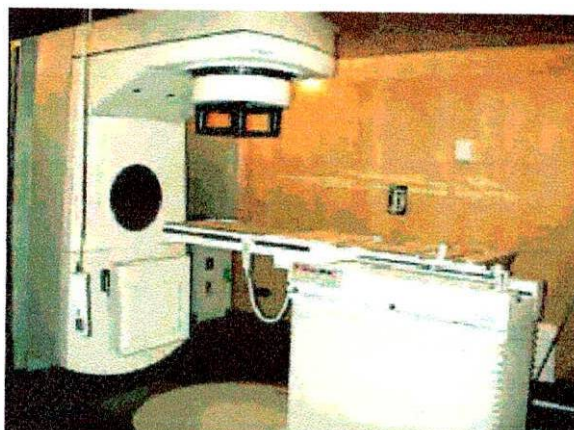
Si el paciente va a recibir radioterapia interna tendrá que quedarse en el hospital algunos días y será necesario que tome algunas medidas especiales mientras el material radiactivo esté en su cuerpo. Lo más importante es que ante cualquier problema o duda se acuda al médico, quien informará de las medidas que ha de adoptar el paciente según su caso concreto. Al terminar el tratamiento éste no corre ningún peligro de "contaminar" a sus vecinos o familiares por la exposición a la energía radioactiva. En ningún caso las radiaciones se "contagian" o convierten al paciente en "material radiactivo".

Teleterapia o radioterapia externa. Se aplica utilizando una serie de aparatos similares a grandes máquinas de rayos X (acelerador de electrones y bomba de cobalto), que dirigen la energía radiactiva hacia la zona afectada (figura 2). Esta región se marca previamente con pintura o tinturas, los especialistas tatúan unos puntos clave para indicar la localización exacta del tumor (si estas marcas desaparecen el paciente no debe tratar de sustituirlas el mismo). El resto de las zonas del cuerpo se protegen con bloques de plomo para que no reciban radiación innecesaria (Sanchiz, 1994).

La radioterapia se aplica principalmente en una serie de sesiones de tratamiento diarias, de lunes a viernes, dejando al paciente descansar los fines de semana y días festivos. Aunque la duración de cada sesión depende de cada caso y del tiempo de diferentes máquinas, suele prolongarse durante dos o seis semanas. Las sesiones suelen durar unos 20 minutos en los que el paciente se quedará sólo en la sala para evitar que la radiación se propague. Es necesario que éste mantenga la calma y no se mueva, para que la radiactividad se dirija exactamente a la zona en tratamiento. En todo momento el paciente estará vigilado por un circuito cerrado de televisión y siempre habrá alguien escuchándole desde fuera

de la sala, de manera que si tiene algún problema podrá comunicarlo inmediatamente.

Figura 2. Acelerador lineal para radioterapia



Fuente: Revista *MEDIFAM*. Vol. 12, No. 7. Barcelona: Instituto de Oncología Radioterápica, julio de 2002, pp. 427.

La razón para aplicar la radioterapia en sesiones es la de dar más tiempo a las células sanas para recuperarse y causarles el menor daño posible. El número de ciclos que reciba el paciente depende de numerosos factores, entre ellos su estado general de salud, la localización y la etapa en la que se encuentra el tumor, y si ha recibido otro tipo de tratamiento como quimioterapia o cirugía. De hecho, ciertos tumores requieren más de una sesión diaria para aumentar la eficacia y disminuir al máximo los potenciales efectos secundarios (Sanchiz, 1994).

Por esta razón, el tratamiento para cada paciente se plantea de forma individual. Además, cada dispositivo funciona de manera un poco diferente, de manera que unos son mejores para tratar los tipos de cáncer más cercanos a la superficie de la piel, mientras que otros aparatos son capaces de profundizar más hasta llegar a regiones internas del organismo. Puede que una persona reciba la radioterapia como paciente externo, es decir, que le permitan volver a casa al acabar los ciclos; sin embargo, en ocasiones, será necesario que permanezca ingresada, al menos

durante los primeros días, para ver cómo evoluciona su organismo. Actualmente se investigan además las posibilidades de la radioinmunoterapia que consiste en introducir anticuerpos que conducen núcleos radiactivos en el organismo del paciente. Estos anticuerpos están marcados en el laboratorio, de manera que actúan como "taxis" que se unen a las células cancerígenas y llevan los fármacos directamente al tejido del tumor.

Cuando aplicarla. La radioterapia se indica sobre todo para los casos de tumores malignos de cabeza y cuello, cáncer de próstata, tumores ginecológicos, de partes blandas y tumores del sistema nervioso central. Es especialmente eficaz en el caso del cáncer de mama ya que evita en muchos casos que tenga que realizarse una mastectomía, o extirpación del pecho. Sucede lo mismo en el caso del cáncer de vejiga. También se utiliza en aquellos casos en los que la enfermedad está ya en una fase demasiado avanzada. En estas ocasiones el objetivo no es curar el cáncer, ni siquiera reducirlo, sino ayudar a calmar el dolor, reducir la masa tumoral y evitar fracturas óseas. Es lo que se conoce como radioterapia paliativa (Brandan, 1998).

1.4.4 Efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia. Tanto la quimioterapia como la radioterapia producen efectos colaterales en el organismo de los pacientes que son sometidos a dichos procedimientos. A continuación se exponen los efectos secundarios sistémicos y los efectos colaterales en la cavidad oral de ambos tratamientos.

➤ **Efectos colaterales sistémicos de la quimioterapia.** Las reacciones provocadas por la quimioterapia se deben a los efectos que los fármacos tienen sobre las células sanas y aunque son muy frecuentes, lo normal es que cada persona reaccione de manera diferente. Puede que un paciente no experimente ninguna de las sensaciones que se describen a continuación, o éstas varíen de grado a lo largo de todo el tratamiento (McKay, 1998).

La mayor parte de los pacientes suele sentir cansancio a consecuencia de la quimioterapia, aunque también hay quien logra seguir con su vida normal sin que el tratamiento interfiera en sus actividades laborales, sociales o familiares. Además, gracias a los avances, los fármacos que se emplean ahora en quimioterapia son cada vez más selectivos, de manera que matan a las células malignas causando mínimos daños a las sanas (Skel, 2000).

Es difícil predecir cómo va a reaccionar cada paciente porque no existen parámetros homogéneos. Es normal que todo el malestar desaparezca cuando se finalice el ciclo, cuando las células encuentran oportunidad de reponerse por sí mismas de los efectos de los fármacos quimioterápicos. Sólo en algunos casos, según qué agente quimioterapéutico se emplee, los efectos persisten para siempre, e incluso pueden producirse daños en órganos como los riñones, los pulmones o el aparato reproductor. Es cierto que la medicina ha evolucionado mucho y ya existen otros fármacos capaces de evitar estas raras reacciones. Al margen de estas excepciones, lo más frecuente es que el paciente experimente:

- *Fatiga*. Este estado de cansancio y falta de energía prolongada es el más común, y se diferencia un poco del agotamiento que pueden experimentar los individuos sanos (McKay, 1998; Skel, 2000).
- *Náuseas y vómitos*. Las nuevas generaciones de fármacos antieméticos (los que se usan para evitar las náuseas) suelen administrarse incluso de manera profiláctica para evitar que la quimioterapia provoque este tipo de reacciones. Pero no siempre funcionan. Para evitarlo, los especialistas recomiendan beber líquidos al menos una hora antes o después de las comidas, comer despacio y en pequeñas cantidades, evitando ingerir grandes cantidades de alimento. Es necesario que el paciente se mantenga alejado de olores que le disgusten, evite las comidas grasientas o muy fritas, respire profundamente cuando sienta que empieza a encontrarse mal y si se encuentra con ánimo, utilice terapias de

relajación, yoga, lea un libro que le guste. De todos modos, hay que recordar, no todos los fármacos oncológicos producen náuseas (McKay, 1998; Skel, 2000).

- *Pérdida del cabello.* La alopecia es uno de los efectos secundarios que más preocupa a los enfermos y que más personas experimentan, aunque no todos los medicamentos provocan este problema. Algunos pacientes desarrollan este problema durante los primeros días de terapia, en otros casos es necesario esperar varios ciclos para notar la pérdida, unos de manera radical y otros progresivamente, depende de muchos factores. Generalmente el pelo vuelve a crecer cuando finaliza el tratamiento, tal vez con un color o textura diferente, éste es un problema menor al que la mayoría de la gente se readapta sin dificultad. Algunas personas optan por dejar el cuero cabelludo al aire, aunque la mayor parte de las personas recurren a pañuelos, gorros o pelucas para cubrirse. Todo depende de qué le haga sentirse más cómodo. Además se recomienda emplear champús suaves, aplicarlos sin frotar el cuero cabelludo, evitar que el secador tenga una temperatura demasiado alta y también evitar los tintes y otros productos permanentes. La pérdida de pelo no afecta sólo a la cabeza, y puede implicar también a otras áreas del cuerpo como el pecho, los brazos, piernas y pubis (McKay, 1998; Skel, 2000).

- *Dolor.* Los fármacos empleados en quimioterapia pueden afectar a los nervios, lo que en ocasiones provoca quemazón, entumecimiento, hormigueo en los dedos de pies y manos e incluso cefaleas y dolores musculares o abdominales. Es importante que el paciente le describa a su médico dónde le molesta, con qué frecuencia, si emplea algún fármaco para aliviarlo, si empeora a alguna hora del día, etc. (McKay, 1998; Skel, 2000).

- *Anemia.* La quimioterapia ataca a todas las células del organismo, lo que incluye a los glóbulos rojos, responsables de transportar el oxígeno a todas las partes del cuerpo. De manera que cuando estos vehículos no son suficientes,

muchos tejidos no reciben bastante alimento para realizar su trabajo. Es lo que se conoce como anemia, una patología que puede hacer al paciente sentirse débil, cansado, con dificultades para respirar. Durante la quimioterapia suelen llevarse a cabo recuentos regulares de glóbulos rojos, cuando los niveles descienden demasiado puede recurrirse a una transfusión sanguínea, o bien a un fármaco llamado eritropoyetina. Mientras tanto, para combatir la anemia se recomienda que el paciente descanse lo suficiente, limite las actividades que realiza a las imprescindibles, pida ayuda cuando la necesite, coma una dieta equilibrada (McKay, 1998; Skel, 2000).

La pérdida de apetito es muy frecuente en estos pacientes, hasta el punto de que algunas veces es necesario recurrir a la alimentación intravenosa durante los primeros días y hasta que la persona sea capaz de volver a comer por sí misma. Las comidas pequeñas y ligeras (cuatro o seis al día en lugar de sólo tres), los zumos y sopas, o los pequeños paseos antes de comer son algunos pequeños trucos para despertar el apetito.

- *Infecciones.* Los fármacos también limitan la producción de glóbulos blancos, las defensas de nuestro organismo, lo que nos vuelve más vulnerables a infecciones y otras enfermedades, de manera que incluso aunque se tenga cuidado puede acabar padeciendo alguno de estos problemas. Los recuentos permitirán controlar los niveles de leucocitos y saber si es necesario recurrir a otros medicamentos que aumenten estas cantidades. Se recomienda que el paciente mantenga una buena higiene, evite el contacto con personas enfermas, vigile las pequeñas heridas, se lave bien los dientes, que son algunas de las maneras más sencillas de evitar la infección (McKay, 1998; Skel, 2000).

- *Problemas de coagulación.* La producción de plaquetas disminuye con este tipo de anticancerígenos, de manera que los enfermos pueden sangrar más de lo

normal o hacerse hematomas frecuentemente, incluso con pequeñas heridas o golpes (McKay, 1998; Skel, 2000).

- *Otros:* Diarrea o estreñimiento y problemas gastrointestinales, hipersensibilidad en piel y uñas, dificultad al tragar, inflamación de los tejidos de boca y esófago, irritación intestinal, retención de líquidos, afectación de los órganos y las relaciones sexuales. Debido a que la quimioterapia puede causar sensibilidad en la boca y garganta se recomienda hacer una visita al dentista antes de comenzar el tratamiento. Este profesional puede informar de los posibles efectos secundarios de la terapia y de los mejores cuidados para los dientes.

➤ **Efectos colaterales sistémicos de la radioterapia.** El tratamiento en sí no es doloroso y en ocasiones el dispositivo ni siquiera roza la piel del paciente. Pero las radiaciones sí pueden provocar algunos problemas que varían en función de las características del tumor, el estado general del paciente y varios otros factores. Generalmente estos efectos secundarios no son muy graves, y además desaparecen en las semanas siguientes al tratamiento; algunos pacientes incluso los experimentarán muy moderadamente (Sanchiz, 1994). Aunque dependen de cada persona y de la zona que se haya tratado, hay algunas reacciones comunes a todos los tumores. Los más comunes son:

- *Fatiga.* Es el efecto más común. El decaimiento, la inapetencia y cierta apatía comienzan a sentirse días después del tratamiento. Normalmente desaparecen a las pocas semanas, pero puede alargarse incluso meses. Para evitar que esto cambie drásticamente el ritmo de vida del paciente e interfiera en sus actividades, es recomendable hacer un plan de ahorro de energía. Conviene evitar la inactividad total mediante la práctica de tareas cotidianas, como lavar la ropa o ir a la compra, leer, pintar o hacer ejercicio moderado. La ayuda de la familia y los amigos es fundamental, lo mismo que llevar una dieta muy nutritiva pero ligera (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).

- *Cambios sanguíneos.* A menudo las radiaciones pueden afectar a la médula ósea, que es la encargada de producir las células sanguíneas de nuestro organismo. Por este motivo, los especialistas suelen llevar a cabo recuentos sanguíneos periódicos mientras dura la radioterapia para controlar que los niveles de glóbulos rojos y blancos no descieran por debajo de lo normal (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).
- *Cambios en la piel.* El área tratada puede enrojecer, oscurecerse y provocar picores (figura 3). Es muy importante no rascarse y no tratarla sin consultar al médico porque se puede empeorar el problema. Los cuidados más adecuados dependen de la zona tratada, y en cualquier caso los médicos y enfermeras le aconsejarán sobre las medidas a tomar (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).

Figura 3. Dermatitis aguda por radioterapia



Fuente: Revista MEDIFAM. Op. Cit., p. 430.

- *Edema.* Es una hinchazón localizada o difusa, resultante de la acumulación de líquidos en determinados órganos o tejidos. Para tratarlos se utilizan esteroides que son sustancias que incluyen productos naturales como el colesterol, ácidos biliares, hormonas sexuales o corticosteroides (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).

- *Náuseas.* También son frecuentes los trastornos en el aparato digestivo, que acarream náuseas, mareos y dolor de estómago. Lo mejor es ingerir frecuentemente pequeñas cantidades de alimentos ricos en calorías y proteínas, para reforzar el sistema inmunológico (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).
- *Pérdida de apetito.* No es extraño que a consecuencia de la terapia algunos pacientes pierdan las ganas de comer y, en consecuencia, adelgacen algunos kilos. Existen pequeños trucos para evitarlo, comer pequeños aperitivos a lo largo de todo el día, beber mucho líquido, ingerir abundante fruta y verdura, etc. (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).
- *Sexualidad.* Los pacientes tratados con radioterapia pueden ver reducido temporalmente su deseo sexual por la fatiga y el estrés que ésta produce. Sin embargo, sustancias como los esteroides aumentan la libido (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).
- *Estética.* La radioterapia no produce la caída del cabello, solamente se da este caso si lo que se está tratando es la cabeza. En caso de que se produzca una caída total del cabello lo normal es que éste vuelva a crecer en las dos o tres semanas posteriores al tratamiento. Tampoco es extraño que renazca con una textura o color diferentes. Los esteroides y otros medicamentos pueden provocar un aumento o una pérdida repentina de peso, pero una vez que estos medicamentos sean retirados y el paciente vuelva a llevar a cabo una vida normal, volverá a recuperar la figura (Sanchiz, 1994; Brandan, 1998).

1.4.5 Efectos de la quimioterapia y la radioterapia en la cavidad oral. Las complicaciones orales asociadas con la quimioterapia y la radioterapia contra la leucemia se derivan de muchos factores. Los más importantes de estos factores son daño a los tejidos orales, debilitamiento del sistema inmunitario y disminución del proceso normal de curación. Cada vez se entienden mejor los procesos

involucrados en las complicaciones orales; sin embargo, éstas no se pueden evitar siempre. La eliminación de problemas dentales preexistentes y el uso de buena higiene oral durante la terapia pueden reducir la ocurrencia y severidad de las complicaciones orales en el paciente con cáncer.

Estas complicaciones pueden ser agudas (las que surgen durante la terapia) o crónicas (las que aparecen meses o hasta años después de la terapia). La quimioterapia causa complicaciones agudas que suelen sanar después de terminar el tratamiento. La radioterapia puede causar complicaciones agudas pero también es responsable por dañar permanentemente los tejidos, lo que produce problemas crónicos.

➤ **Efectos colaterales de la quimioterapia en la cavidad oral.** Muchos pacientes que reciben quimioterapia sufren de llagas abiertas en la boca y alrededor de la mitad de los pacientes tienen lesiones severas que requieren tratamiento médico e incluso conducen a cambiar los medicamentos. Estas lesiones suelen aparecer alrededor de dos semanas después del comienzo de la terapia y continúan hasta que el recuento de glóbulos sanguíneos se normalice.

Los factores de riesgo de las complicaciones orales se derivan del daño directo a los tejidos orales secundario a la quimioterapia y del daño indirecto debido a toxicidad regional o sistémica (tabla 1). Por ejemplo, la toxicidad de la mucosa oral relacionada con la terapia puede verse exacerbada por la microflora oral colonizante cuando la función inmunitaria local y sistémica está afectada simultáneamente. La frecuencia y severidad de las complicaciones orales están directamente relacionadas con el grado y el tipo de la complicación sistémica.

La mucositis oral ulcerativa ocurre aproximadamente en 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y aproximadamente en 50% de estos pacientes, las lesiones son severas, requiriendo intervención médica, incluso modificación de la

oncoterapia citotóxica. Se estima que el epitelio normal de la mucosa oral se reemplaza completamente cada 9 ó 16 días. La quimioterapia intensiva puede causar mucositis ulcerativa que surge inicialmente alrededor de 2 semanas después de la iniciación de la quimioterapia de dosis elevada (Sonis, 1998; De Pauw y Donnelly, 2000).

Tabla 1. Complicaciones orales de la quimioterapia oncológica

COMPLICACIÓN	FACTORES DE RIESGO DIRECTO	FACTORES DE RIESGO INDIRECTO
Mucositis oral.	Citotoxicidad de la mucosa.	Inmunidad local/sistémica reducida: infecciones locales, reactivación del HSV.
	Trauma físico o químico.	
Infecciones orales virales.		Inmunidad sistémica reducida.
Infecciones orales micóticas.		Inmunidad sistémica reducida.
		Disfunción de las glándulas salivales.
		Alteración de la flora bucal (reducción de la flora bacteriana).
Infecciones orales bacterianas.	Higiene oral inadecuada.	Inmunidad sistémica reducida.
	Colapso de la mucosa.	Disfunción de las glándulas salivales.
	Patógenos adquiridos.	
Disfunción del sentido del gusto (hipogeusia).	Toxicidad de los receptores del gusto.	
Xerostomía.	Toxicidad de las glándulas salivales.	Fármacos anticolinérgicos.
Neuropatías.	Consumo de fármacos de vinca alcaloide; toxicidad de medicamentos específicos.	Anemia, hipersensibilidad dental, disfunción temporomandibular/dolor miofacial.
Crecimiento y desarrollo dental y esquelético (pacientes pediátricos).	Toxicidad específica de los medicamentos.	Etapa de maduración dental y esquelética.
Mucositis gastrointestinal produce cambios secundarios en el estado oral, como el gusto, la higiene y la ingestión de alimentos.	Citotoxicidad de la mucosa: radiación, quimioterapia.	Náuseas y vómitos.
Hemorragia.	Mucositis oral.	Trombocitopenia.
	Trauma físico.	
	Infecciones (por ejemplo, VHS).	

VHS: virus herpes simple. CID: coagulación intravascular diseminada.

Fuente: NCI Monogr, No. 9, 1990, p. 30.

Como se mencionó anteriormente, la quimioterapia perjudica directamente la replicación de las células epiteliales basales; también pueden influir otros factores, incluso las citoquinas proinflamatorias y los productos metabólicos bacterianos. La mucosa labial, la mucosa bucal, la lengua, el piso de la 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; esto puede deberse a que tienen una tasa más rápida de renovación de células epiteliales. La crioterapia tópica puede mejorar la mucositis causada por fármacos como el 5-fluorouracilo (FU-5) al reducir la transferencia vascular de estos fármacos tóxicos al epitelio oral que se está replicando (Rocke *et al*, 1993).

Es difícil predecir si un paciente desarrollará mucositis basándose estrictamente en la clase de fármacos que se administran. Varios fármacos se relacionan con la propensión de lesionar la mucosa oral, sin embargo, entre estos tenemos metotrexato, doxorubicina, FU-5, busulfán, bleomicina y los complejos de coordinación de platino, incluso el cisplatino y el carboplatino. Algunos informes anecdóticos sobre resultados indican que los pacientes que padecen de mucositis durante el primer ciclo de un régimen quimioterapéutico desarrollarán característicamente una mucositis comparable durante cursos posteriores de ese mismo régimen.

Otras complicaciones orales suelen incluir infecciones de la mucosa, la dentición, los periápices, y el periodontio. La incidencia de estas infecciones ha sido comprobada por muchos estudios (Peterson, 1990; Donnelly, 2000; Myers y Marx, 1990). No se han creado todavía los criterios específicos para determinar el riesgo de brotes infecciosos durante la mielosupresión. Las pautas para la evaluación, sin embargo, se dirigen principalmente a la severidad de la lesión crónica y a los antecedentes recientes (por ejemplo, <90 días) de síntomas agudos. La resolución de la toxicidad oral, incluso la mucositis y la infección, coincide generalmente con la recuperación de los granulocitos. Esta relación puede, no obstante, ser temporal

y no causal. Por ejemplo, la curación de la mucosa oral en el trasplante de células madre hematopoyéticas depende solo parcialmente de la tasa de injerto, especialmente de neutrófilos. Hipotéticamente, al recuperarse los neutrófilos debería fomentarse la eliminación de la posibilidad de que la microflora oral afecte adversamente a la mucosa ya lesionada; la curación de la mucosa podría mejorar así.

➤ **Efectos colaterales de la radioterapia en la cavidad oral.** Aunque se producen fundamentalmente en los pacientes tratados en cabeza y cuello, también son comunes en pacientes tratados con radioterapia por leucemia. Son especialmente importantes la mucositis y la xerostomía ya que comprometen la calidad de vida de los pacientes y acarrear serios problemas nutricionales. A diferencia de la quimioterapia, sin embargo, la lesión por irradiación es específica al sitio anatómico ya que la toxicidad está localizada en los volúmenes de tejidos irradiados. El grado 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 (Sonis, Woods y White, 1990).

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 en 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 (Schubert, Epstein y Peterson, 1998). A continuación se describen los diversos efectos de la radioterapia en la cavidad oral de pacientes con leucemia.

Mucositis. Es la inflamación de la mucosa oral como consecuencia de la depleción del epitelio basal producida por la radiación. Suele complicarse con

sobreinfección por *Candida* y normalmente cede a las seis u ocho semanas de terminar el tratamiento. Las zonas habitualmente más comprometidas son el suelo de la boca, la cara ventral de la lengua, el labio y el paladar blando (Sutherland y Browman, 2001). Las lesiones van desde el eritema, reacción pseudomembranosa, confluencia de las membranas, ulceración a la necrosis (Trotti *et al*, 2000). El 60-90% de los pacientes irradiados en cabeza y cuello desarrollan una mucositis grave, que en ocasiones obliga a suspender o discontinuar el tratamiento (Sutherland y Browman, 2001; Trotti, 2000). El paciente puede presentar dolor, quemazón, dificultad para deglutir, sequedad de boca. La adecuada nutrición del paciente puede convertirse en un auténtico problema que obligue a la nutrición enteral (Viñals y Chimenos, 2001).

El tratamiento es fundamentalmente preventivo y paliativo. Se ha utilizado preventivamente el sucralfato, las soluciones de clorhexidina y antibióticos como polimixina o bacitracina tópica, apreciándose con la utilización de éstos últimos una menor frecuencia de sobreinfecciones. Sin embargo, los mismos estudios recomiendan no utilizar las soluciones de clorhexidina ya que aumentan la sensación de quemazón y el dolor (Sutherland y Browman, 2001).

En cuanto al tratamiento paliativo se recomienda seguir una dieta blanda, poco condimentada, evitar alimentos irritantes, abstenerse del alcohol y tabaco, seguir una higiene dental meticulosa con dentífrico fluorado, enjuagues con bicarbonato, no utilizar dentaduras postizas durante la radioterapia y al menos hasta dos meses de la desaparición de los síntomas. También pueden utilizarse agentes de revestimiento como el sucralfato o leches magnésicas, si existe odinofagia se recomienda el uso de colutorios anestésicos con lidocaína viscosa al 2% antes de las comidas, además de la utilización de analgésicos (Viñals y Chimenos, 2001). El uso de esteroides tópicos es controvertido (Sutherland y Browman, 2001).

Respecto a las infecciones concomitantes, en su mayoría candidiásicas, pueden pautarse cotrimazol tópico de mayor eficacia que las soluciones con nistatina, si bien debido a la inflamación de la mucosa se tolera mejor el tratamiento sistémico con ketoconazol o fluconazol (Sutherland y Browman, 2001; Viñals y Chimenos, 2001).

Xerostomía. Las glándulas salivares son muy sensibles a la irradiación en su aspecto funcional ya durante la primera semana se produce una disminución del flujo de aproximadamente el 50%, que irá disminuyendo con la continuación del tratamiento. La saliva se vuelve densa, pegajosa y viscosa. La xerostomía quedará como secuela irreversible al tratamiento con radioterapia, si bien la mejoría que los pacientes pueden experimentar transcurrido un año, se atribuye a la reparación de las glándulas menos irradiadas, aunque también es posible el efecto de acostumbramiento. La hiposaliva favorece también la sobreinfección, sobre todo por candidas y el aumento de la frecuencia de caries. La depleción de las papilas gustativas, va a ocasionar cambios en el sentido del gusto (Ruiz *et al*, 1995; Roviroso, 2000).

Además de las medidas ya citadas para la mucositis, se recomienda eliminar aquellos fármacos que puedan producir xerostomía, evitar comidas secas, ingerir alimentos que precisen masticación para incrementar la saliva y el sentido del gusto, evitar productos con azúcares refinados (dulces, bollería, pasteles), utilizar chicles sin azúcar, beber con frecuencia entre las comidas, utilización de fármacos fluidificantes como la N-acetilcisteína. Existen sustitutivos artificiales de la saliva con mucina o metilcelulosa, producen alivio subjetivo de 5 a 10 minutos, debido a su corta duración la mayoría de los pacientes prefieren humedecer su boca con agua (Roviroso, 2000).

La pilocarpina es un agonista colinérgico estimulante salivar que precisa la existencia de cierta función glandular, comienza su acción a los 20-30 minutos de

administrada y su actividad se mantiene durante unas tres horas. Se administra a la dosis de 5 mg/ 8 horas, presenta como efectos secundarios sudoración, aumento de la frecuencia miccional, lagrimeo, rinitis, y está contraindicada en enfermedades cardiovasculares, hipertensión inestable, úlcus, asma, glaucoma, tratamiento con betabloqueantes y anticolinérgicos (Guchelaar, Vermes y Meerwald, 1997). Más recientemente y de uso exclusivamente hospitalario, se utiliza amifostina como radioprotector por vía subcutánea o endovenosa, 20 minutos antes de la radioterapia diaria, con resultados alentadores (Wasserman *et al*, 2000).

Hipogeusia. La hipogeusia, o reducción del sentido del gusto, puede manifestarse ya a las 2 semanas del inicio de la radioterapia, y puede observarse ya a dosis de 2,4 -4 grays. La dosis de irradiación superior a 60 grays puede producir la pérdida definitiva del gusto. Por regla general, el gusto se normaliza parcialmente antes de 20-60 días de finalizado el tratamiento con radioterapia. La hipovascularización, la fibrosis y la hipoxia disminuyen la capacidad de cicatrización de la zona afectada. Esta alteración aparece por efecto directo de la radiación o por disminución de la saliva, pueden regresar después de algunas semanas o mantenerse indefinidamente. Los pacientes intentan compensar esta falta de sabor endulzando en exceso los alimentos lo cual conlleva una mayor incidencia de caries (Dorta, Ramírez *et al*, 1999).

Trismo. El trismo puede surgir tras la aparición de fibrosis en los músculos de la masticación y en la cápsula de la articulación temporomandibular. La limitación de apertura de la mandíbula puede interferir con la capacidad del paciente para mantener una buena higiene oral, el lenguaje, y también la capacidad para mantener una nutrición adecuada. Los niños sometidos a radioterapia pueden presentar alteraciones o anomalías importantes del crecimiento y desarrollo de las estructuras dentales y maxilofaciales. Entre estas destacan las raíces romas, la calcificación incompleta, el retraso o detención en el desarrollo de las piezas

dentales, el crecimiento facial asimétrico y las oclusiones anormales. Los trastornos específicos del periodonto son la reducción de la actividad osteoblástica y osteoclástica en el hueso alveolar, la ausencia casi completa de osteocitos y la degeneración de la médula grasa (Dorta, Ramírez *et al*, 1999).

Alteraciones dentarias. Incremento de las caries dentarias, como consecuencia de cambios en la saliva. En el diente en desarrollo se interrumpe la actividad odontoblástica. En los dientes desarrollados se produce una destrucción de los odontoblastos y una fibrosis pulpar. La caries por radiación en es rápida evolución, con una distribución topográfica característica que favorece la amputación de la corona dentaria (Dorta, Ramírez *et al*, 1999).

Infección. La radioterapia puede causar diferentes tipos de infección en la cavidad oral, que pueden ser de tipo bacteriano, micótico o viral. En el primer caso, los datos existentes apuntan a la mayor frecuencia de los gram negativos, entre ellos *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli* (Dorta, Ramírez *et al*, 1999).

En el segundo caso, el de las infecciones por hongos, las especies de *Candida* son la causa más frecuente de infecciones micóticas bucales en pacientes con leucemia tratados con radiación. La *candidosis* de la mucosa bucal se puede clasificar como seudomembranosa (lesiones blancas "grumosas", con ulceración subyacente), hiperplásica y eritematosa (*queilitis angular*). La candidosis bucal produce a veces infecciones sistémicas graves en el huésped netropénico. Puede haber esofagitis o diarrea. La recuperación de la función medular o de las glándulas salivales, en combinación con la cicatrización de la mucosa bucal al concluir el tratamiento contra el cáncer, son indispensables para la resolución a largo plazo de la candidiosis (Dorta, Ramírez *et al*, 1999).

Y en cuanto a las infecciones de tipo viral, éstas son consecuencia preponderantemente del virus del herpes simple, si bien el virus de varicela zoster o el citomegalovirus pudieran ser también patógenos predominantes (Dorta, Ramírez *et al*, 1999).

Complicaciones tardías. Son resultado del daño vascular, salivar, conectivo y óseo que produce atrofia de la mucosa, fibrosis submucosa, ulceraciones, fragilidad y compromiso de la función oral. La complicación tardía más frecuente es la caries dental secundaria a la disminución y alteración de la saliva, por ello se recomiendan dentríficos ricos en fluor o fluorificaciones. Deberán evitarse las exodoncias de las zonas irradiadas durante el año siguiente al tratamiento por el riesgo de osteoradionecrosis que ello comporta (Wasserman *et al*, 2000).

La *osteo-radionecrosis mandibular* es una infrecuente complicación oral tardía que suele presentarse como dolor, hipostesia o anestesia, fístulas o infección y pueden causar fractura patológica. Se confirmará el diagnóstico mediante técnicas de imagen (ortopantomografía, TC). En estadios iniciales se utilizan antisépticos locales, analgésicos, AINEs y esteroides orales para control de síntomas y progresión. La mayoría de los pacientes precisarán el uso de oxígeno hiperbárico y la resección quirúrgica de los focos de necrosis (Dorta, Ramírez *et al*, 1999).

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo general. Conocer y presentar el manejo y los cuidados odontológicos necesarios para tratar los efectos que produce la radioterapia y la quimioterapia en la cavidad oral, en pacientes con leucemia sometidos a dichos tratamientos..

1.5.2 Objetivos específicos

- Describir el cuadro clínico de los efectos de la radioterapia en la cavidad oral.

- Describir el cuadro clínico de los efectos de la quimioterapia en la cavidad oral.
- Describir el manejo y los cuidados odontológicos necesarios para tratar los efectos de la radioterapia y la quimioterapia en pacientes con leucemia.

2. MÉTODO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo.

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

El objeto de estudio lo constituye la cavidad oral de los pacientes con leucemia.

2.3 UNIDADES TEMÁTICAS

La investigación gira en torno a tres unidades temáticas:

- ⇒ Manejo y cuidados odontológicos en pacientes con tratamiento de quimioterapia y radioterapia por leucemia.
- ⇒ Manejo y cuidados odontológicos de los efectos colaterales de la quimioterapia en pacientes con leucemia.
- ⇒ Manejo y cuidados odontológicos de los efectos colaterales de la radioterapia en pacientes con leucemia.

2.4 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información para el estudio será obtenida a partir de fuentes secundarias conformadas por libros, revistas especializadas, documentos institucionales e Internet. Constituyen fuentes primarias puesto que los investigadores involucrados no obtienen la información directamente del objeto de estudio, sino de documentos que otras personas han escrito sobre el mismo.

Para la recolección de la información se utilizará en primer lugar una matriz bibliográfica en la cual se consignará el título, al autor, el año de la publicación, el tipo de estudio, las unidades temáticas y las conclusiones generales que expone cada fuente bibliográfica. También se emplearán fichas bibliográficas de reseña, en las cuales se describirá de manera más detallada la información contenida en cada fuente, seleccionada en función de los objetivos del estudio. Y para administrar y controlar cada una de las actividades de la investigación, se emplearán guías de trabajo.

La investigación se llevará a cabo en diferentes etapas metodológicas. En la primera etapa se realizará una búsqueda de información sobre los principales conceptos acerca de la leucemia, su tratamiento a través de radioterapia y quimioterapia y los efectos generales de dichos procedimientos sobre el organismo, la cual involucrará la consulta de fuentes bibliográficas (libros, revistas especializadas, documentos institucionales) e Internet. la información obtenida se seleccionará, clasificará y reseñará la información pertinente para la investigación y a partir de ella se identificarán los aspectos anatómicos, fisiológicos y clínicos relacionados con la leucemia y los conceptos generales sobre los procedimientos de radioterapia y quimioterapia.

En la segunda etapa se describirán los efectos específicos de la leucemia en la cavidad oral y los efectos secundarios generados por la radioterapia y la quimioterapia en la misma. Igualmente se identificará el manejo y los cuidados odontológicos necesarios para tratar tales efectos secundarios. En la tercera y última etapa se elaborará el informe final de la investigación y el artículo científico correspondiente. Además, durante cada una de las etapas se irá elaborando informes periódicos de los resultados obtenidos.

3. MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA POR LEUCEMIA

Los efectos colaterales generados en la cavidad oral por la quimioterapia en pacientes con leucemia, requieren de cuidado odontológico previo, durante y posterior al tratamiento.

3.1 MANEJO Y CUIDADOS PREVIOS A LA QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA

La severidad de las complicaciones orales en los pacientes con leucemia se puede reducir significativamente cuando antes del tratamiento se inicia una estrategia intensiva para estabilizar la higiene oral (Beck, 1990; Epstein, 1990). Las medidas preventivas principales, tales como consumo nutritivo apropiado, higiene oral eficaz y detección temprana de lesiones orales, constituyen intervenciones importantes previas al tratamiento.

La participación de un equipo dental experimentado en oncología oral puede reducir el riesgo de complicaciones orales mediante el examen directo del paciente o mediante consulta con un dentista local. La evaluación debe realizarse lo más pronto posible antes del tratamiento (Woo, 1997; Schubert, Petersen y Lloid, 1999). Este examen permite que el dentista determine la condición de la cavidad oral antes de la terapia e inicie las intervenciones necesarias para intentar reducir las complicaciones orales durante la terapia y después de ésta. Lo ideal es que este examen se realice por lo menos 1 mes antes del tratamiento contra la leucemia para permitir la curación adecuada de cualquier procedimiento dental que sea necesario. Se debe iniciar un programa de higiene oral, continuo asegurándose que el paciente lo siga al pie de la letra.

3.1.1 Manejo y cuidados previos a la quimioterapia. La evaluación oral y el manejo de los pacientes que han de someterse a quimioterapia deben realizarse tan pronto como sea posible antes de la iniciación de la terapia. Para obtener resultados máximos, el equipo oncológico debe advertir bien al dentista del estado médico del paciente y del plan para el tratamiento oncológico. Por su parte, el equipo dental debe delinear y comunicar un plan de atención para manejar la enfermedad oral antes de la terapia oncológica, durante y después de esta (Schubert, Petersen y Lloid, 1999).

➤ **Estabilización de la enfermedad oral antes de la quimioterapia.** Para llevar a cabo la estabilización de la enfermedad oral antes de la quimioterapia es necesario obtener una información detallada sobre la condición del paciente:

⇒ Datos suministrados por oncología a odontología:

- Enfermedad subyacente:
 - Leucemia: tipo, etapa, pronóstico.
 - Estado de anemia aplásica, hemograma completo.
 - Otra.
- Fecha programada para el tratamiento.
- Régimen de condicionamiento:
 - Quimioterapia.
 - Irradiación a todo el cuerpo.
- Estado hematológico actual/inmunológico actual.
- Medicamentos actuales.
- Otras consideraciones médicas:
 - Esplenectomía.
 - Enfermedad cardíaca (incluso soplos).
 - Enfermedad pulmonar.
 - Implantación de línea de acceso venosa.

⇒ Datos suministrados por medicina dental a oncología:

- Caries dentales (cantidad/gravedad).
- Número de dientes que necesitan restauración.
- Enfermedad endodóntica.
- Dientes con infección de la pulpa.
- Dientes que requieren tratamiento endodóntico.
- Estado de enfermedad periodontal.
- Número de dientes que requieren extracción.
- Necesidad de alguna otra atención urgente.
- Tiempo necesario para completar.

El objetivo general es de terminar un plan de atención oral integrado que elimine o establezca la enfermedad oral que de otra manera podría producir complicaciones durante la quimioterapia o después de ella. Lo más probable es que el logro de esta meta reduzca el riesgo de toxicidades orales y la resultante disminución del riesgo de secuelas sistémicas, reducción del costo de atención al paciente y mejora de la calidad de vida. Si el paciente no puede recibir en su comunidad la atención oral que necesita desde el punto de vista médico, el equipo oncológico debe asumir la responsabilidad por el manejo de la afección oral. Las intervenciones específicas se dirigen a:

- Lesiones de las mucosas.
- Caries dental y enfermedad endodóntica.
- Enfermedad periodontal.
- Dentaduras postizas mal ajustadas.
- Dispositivos ortodónticos.
- Disfunción temporomandibular.
- Anomalía salivales.

Se pueden emplear estas pautas para extracciones dentales, manejo endodóntico e intervenciones relacionadas según sea apropiado, tal como se ve en la tabla 2

(Williford, Salisbury *et al*, 1989; Overholser, Peterson *et al*, 1982) La profilaxis antibiótica antes de los procedimientos orales invasores podría justificarse en el contexto de catéteres venosos centrales. El protocolo de la Asociación Cardíaca Estadounidense (AHA, por sus siglas en inglés) para endocarditis infecciosa y procedimientos orales se utiliza frecuentemente para tratar a estos pacientes.

Es imprescindible, realizar una evaluación oral constante y atender las complicaciones ya que la radiación a los tejidos orales suele poner al paciente en riesgo de desarrollar complicaciones orales durante el resto de su vida. Además, los procedimientos orales invasores pueden causar secuelas adicionales. La atención odontológica normalmente necesita modificarse debido a daño crónico básico a los tejidos inducido por la radiación.

Los pacientes deben recibir una evaluación oral completa varias semanas antes de iniciarse la radiación de dosis elevadas al manto superior. Este lapso de tiempo proporciona un intervalo apropiado para la curación del tejido en caso de que sea necesario realizar procedimientos orales invasores, incluso extracciones dentales, escamado y pulido dental y terapia endodóntica. La meta de esta evaluación es identificar dientes con riesgo significativo de infección o ruptura que finalmente necesitarían tratamiento dental agresivo o invasor durante o después de la radiación que aumenta el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis. La posibilidad de que estas lesiones ocurran después de la radiación aumenta durante la vida del paciente al tiempo que crece el riesgo de enfermedad dental significativa. Esto incluye enfermedad restaurativa, periodontal y endodóntica (Schubert, Epstein y Peterson, 1998).

Dado que la xerostomía es una complicación anticipada, es especialmente importante que se identifiquen estrategias para la atención odontológica previa a la radiación a fin de reducir permanentemente el impacto de las complicaciones de xerostomía grave y deterioro por xerostomía.

Tabla 2. Pautas para el manejo de procedimientos dentales invasores

ESTADO MÉDICO	PAUTA	COMENTARIOS
Pacientes con líneas de acceso venosas implantadas (p. ej., Hickman).	Recomendaciones antibióticas profilácticas(riesgo bajo).	No existe prueba científica positiva que detalle el riesgo de infección de estas líneas después de procedimientos dentales. Esta es una recomendación empírica.
Neutrófilos		Hacer una hematimetría completa y diferencial.
> 2,000/mm ³	Antibióticos no profilácticos.	
1,000-2,000/mm ³	Recomendaciones antibióticas profilácticas (riesgo bajo).	El juicio clínico es crítico. Si hay infección presente o no se sabe si hay infección, se indica una terapia antibiótica más intensiva.
< 1,000/mm ³	150 mg/m ² de ampicilina antes de la cirugía, 75 mg/kg de ticarcilina IV 1/2 hora antes de la operación. Repítanse ambas, 6 horas después de la operación.	Si se sabe o se sospecha que hay organismos, ajustar debidamente según sensibilidades.
Plaquetas*		Hacer un hemograma de plaquetas y examen de coagulación.
> 75,000/mm ³	No se necesita apoyo adicional.	
40,000 - 75,000/mm ³	Transfusión de plaquetas optativa; considere su administración preoperatoria y 24 horas después. Transfusión adicional basándose en el curso clínico.	Técnicas para fomentar el establecimiento y mantenimiento del control del sangrado (o sea, suturas, pesos para ejercer presión, reducir trauma al mínimo).
< 40,000/mm ³	Transfusión de plaquetas una hora antes del procedimiento, inmediatamente obtener hemograma inmediato de plaquetas, transfusión con regularidad para mantener hemogramas superiores a 30-40,000/ mm ³ hasta que comience a sanar.	Además de lo anterior, considere utilizar fármacos hemostáticos (p. ej., colágeno microfibrilar, trombina tópica). Observar sitios con cuidado.

IV: intravenoso. CID: hemograma completo.

*Supone que todos los demás parámetros de coagulación están dentro de los límites normales y que el hemograma de plaquetas se mantendrá en el índice especificado o por encima de él hasta que ocurra la estabilización o curación inicial.

Fuente: J. Oral Maxillofac Surg, Vol 40, No. 5, 1982, p. 296.

Además, surgen tres asuntos específicos a la radiación:

- ⇒ La lesión provocada por la radiación es específica al tejido oral y depende de la dosificación y los portales de la terapia.
- ⇒ La mucositis oral inducida por la radiación dura característicamente de 6 a 8 semanas, contra una duración aproximada de 5 a 14 días observada en los pacientes de quimioterapia. Esta diferencia se debe principalmente a la amplitud de los protocolos de radioterapia.
- ⇒ Un factor que puede incidir de manera determinante en la evolución de los efectos colaterales de la radioterapia en la cavidad oral es uso del tabaco, el cual es incluso la causa principal del cáncer oral. El abuso del alcohol aumenta más aún el riesgo. Por lo tanto es crítico que el paciente con leucemia que va a ser tratado con radiación deje de fumar permanentemente.

Este último aspecto es determinante si se tiene en cuenta que seguir fumando aumenta substancialmente la probabilidad de recurrencia o de ocurrencia de un cáncer secundario en los sobrevivientes, particularmente en aquellos que recibieron radioterapia anteriormente. Se recomienda un método de atención escalonada para dejar de fumar, incluso el consejo directo del médico de que se deje de fumar y la oferta de información básica a todos los pacientes cada vez que haya contacto con ellos durante el primer mes después del diagnóstico, seguido de tratamiento farmacológico más intenso o de orientación para aquellos que tengan dificultad en dejar de fumar o en permanecer abstemios (Sonis, Woods y White, 1990).

3.2 MANEJO Y CUIDADOS DURANTE LA QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA

Durante el tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia la atención odontológica deberá estar enfocada a la prevención y el control del estado bucodentario del paciente y a evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad oral. Se tendrá que

seguir motivando al paciente en la higiene oral, controlando la eficacia de su cepillado y la eliminación directa de la placa bacteriana (Joyston-Bechal, 1992). Si la hipersensibilidad dentinaria fuera importante se puede aconsejar el uso de pastas dentífricas o geles con agentes desensibilizantes como el nitrato potásico (Mahanna, Ivanhoe y atanasio, 1994).

De otro lado, se debe controlar la dieta que en ocasiones tiende a ser semiblanda por la mucositis que comienza a aparecer en este período. Así mismo, se tienen que suprimir totalmente irritantes como el tabaco y el alcohol. Se deben tener presente que numerosos colutorios tienen un excipiente alcohólico y su uso podría tener un efecto lesivo sobreañadido en la mucosa oral (Isenberg, Hier y Chauvin, 1996). Durante el tiempo de irradiación se debe evitar cualquier tipo de intervención de cirugía oral o periodontal (Epstein, Freilich y Le, 1993).

Para prevenir la aparición de caries se aconsejan las aplicaciones de flúor con fluoruro sódico neutro a concentraciones de 0,5% o fluoruro de aminas al 1,25% en cubetas individuales. Esta cubeta tiene la ventaja de disminuir la cantidad de flúor a aplicar, reduciendo la posibilidad de ingestión, aunque su colocación debe hacerse con cuidado de no lesionar la encía (Bansal, Newman y Wilson, 1990; Meyerowitz *et al*, 1991). El efecto de la quimioterapia y la radiación sobre la mucosa provoca una irritación que facilita la aparición de soluciones de continuidad (erosiones, mucositis) y una cierta disminución de los mecanismos de defensa locales que facilitarán las infecciones (Epstein, Freilich y Le, 1993), y por ello se aconseja el uso de colutorios antisépticos para el control de la placa bacteriana y para la prevención de infecciones micóticas.

Entre los colutorios más utilizados están la solución salina alcalina, la difenhidramina, la benzidamida y el digluconato de clorhexidina (Epstein, McBride *et al*, 1991; Toljanic, Hagen *et al*, 1992). Esta última, no debe utilizarse más de 15 días consecutivos para evitar las tinciones. Ante la aparición de candidiasis orales

se aconseja el uso de la clorhexidina (Epstein, Vickars *et al*, 1998), fluconazol (Gava, Ferrarese *et al*, 1996), nistatina y miconazol en gel, manteniendo esta terapéutica al menos un mes (Bagan , 1993).

Se ha recomendado el uso de protectores de la mucosa del tipo de la carbenoxolona o del sucralfato (Franzen, Henriksson *et al*, 1995), y también se han empleado sialogogos para potenciar la secreción salival (Epstein y Schubert, 1987). Asimismo, podemos usar salivas artificiales que contienen polímeros protectores del tipo de la carboximetilcelulosa o determinados enzimas salivales (lactoperoxidasa, lisozima) (Weerkamp, Wagner y Vissink, 1987; Olsson y Axéll, 1991; Olsson, Axéll *et al*, 1993). Sin embargo, no hay suficientes estudios clínicos que avalen la eficacia de estos productos en el paciente irradiado.

3.3 MANEJO Y CUIDADOS POSTERIORES A LA QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA

La higiene oral sistemática rutinaria es importante para reducir la incidencia y la severidad de las secuelas orales de la terapia contra la leucemia. 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 la leucemia (Sonis y Kunz, 1988). La higiene oral eficaz es importante a través de todo el tratamiento de la leucemia, pero se debe poner énfasis en comenzar la higiene oral antes de la iniciación de ese tratamiento (Ezzone, Jolly *et al*, 1993; Shubert, Peterson y Lloid, 1999). El manejo de los pacientes que están recibiendo quimioterapia de dosis elevada o radiación al manto superior comparten ciertos principios comunes basados en el cuidado oral básico y reducción del trauma físico a la mucosa oral.

3.3.1 Atención de higiene oral sistemática. A los pacientes que han recibido tratamiento de quimioterapia y radioterapia por leucemia se les debe recomendar

seguir un sistema rutinario de higiene oral durante el tratamiento y posterior a él, el cual incluye:

⇒ Cepillado de dientes (los cepillos de dientes eléctricos y ultrasónicos son aceptables si el paciente puede utilizarlos sin producir trauma).

⇒ Cepillo de cerdas blandas de nylon (2-3 hileras).

- Cepillar dos a tres veces por día con el método Bass para limpieza del surco gingival.
- Enjuagar frecuentemente.
- Cepillos de dientes de espuma:
 - Emplear solo cuando un cepillo de dientes común no es viable.
 - Utilizar con enjuagues antimicrobianos cuando fuera posible.
 - Cepillar los dientes y las superficies de la mucosa dos a tres veces por día.
 - Enjuagar con frecuencia.

⇒ Dentífrico:

- El que el paciente elija o tolere.
- Se recomienda utilizar flúor.
- Usar solución salina al 0,9% o agua si el dentífrico produce irritación.

⇒ Limpieza con hilo dental:

- Una vez por día.
- Técnica atraumática con modificaciones según fuera necesario.

⇒ Enjuagues suaves:

- Variedades:
 - Solución salina al 0,9%.
 - Solución de bicarbonato de sodio.

- Solución salina al 0,9% más bicarbonato de sodio.
- Emplear 8 a 12 oz de enjuague, mantener en la boca y expectorar; repetir cada 2 a 4 horas o según fuera necesario para el dolor.

⇒ Fluoruro:

- Gel con fluoruro de sodio neutral al 1,1%.
- Gel de fluoruro estañoso al 0,4%.
- Cepillar con gel durante 2 a 3 minutos.
- Escupir y enjuagar la boca suavemente.
- Aplicar una vez al día.

⇒ Enjuagues antimicrobianos tópicos:

- Enjuague oral de clorhexidina al 0,12% a 0,2%.
- Enjuague oral con povidona yodada.
- Enjuagar, mantener en la boca 1 a 2 minutos, escupir.
- Repetir dos a cuatro veces por día según la gravedad de la periodontopatía.

3.3.2 Pautas para el manejo de prótesis dentales y dispositivos ortodónticos en pacientes que reciben dosis de terapia oncológica. A los pacientes que han recibido quimioterapia y/o radioterapia por leucemia y usan prótesis dentales y/o dispositivos ortodónticos, se le debe proporcionar pautas para su manejo (Shubert, Peterson y Lloid, 1999). Dichas pautas son:

- Reducir a un mínimo el uso de prótesis dentales durante las primeras 3 a 4 semanas posteriores al tratamiento.
 - Usar prótesis dentales solo cuando se come.
 - Interrumpir el uso el resto del tiempo.
- Limpiar dos veces al día con un cepillo blando y enjuagar bien.
- Enjuagar en soluciones antimicrobianas cuando no están colocadas en la boca.

- Realizar procedimientos sistemáticos de limpieza de la mucosa oral tres a cuatro veces por día con los aparatos orales fuera de la boca.
- No usar los aparatos mientras duerme y durante períodos de dolor bucal considerable.
- Las prótesis dentales pueden utilizarse para retener medicamentos necesarios para la higiene bucal (por ejemplo, fármacos antimicóticos).
- Interrumpir el uso de aparatos desmontables hasta que cicatrice la mucositis oral.
- Retirar los aparatos ortodónticos (por ejemplo, frenillos, alambres, retensores) antes del acondicionamiento.

Como se han publicado pocas pruebas al respecto, los enfoques no medicados específicos al cuidado oral básico varían enormemente de una institución a otra. 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 diente, limpieza con hilo dental, hielo picado y enjuagues de bicarbonato de sodio (Ezzone, Jolly *et al*, 1993). El apego del paciente a la observación de estos elementos puede aumentarse al máximo con la supervisión integrada del profesional de atención a la salud. Los pacientes que utilizan prótesis dentales removibles o dispositivos ortodónticos corren el riesgo de dañar la mucosa o provocar infección. Este riesgo puede eliminarse o reducirse sustancialmente antes del tratamiento de la leucemia con dosis alta.

La limpieza de los dientes con cepillo e hilo dental representa dos métodos simples y rentables para controlar la placa bacteriana dental. Esta estrategia está diseñada para reducir el riesgo de infección oral de los tejidos blandos durante la mieloablación. Los equipos oncológicos en algunos centros promueven su uso, mientras que los equipos de otros centros hacen que sus pacientes discontinúen el cepillado dental y el uso del hilo dental cuando los componentes sanguíneos

periféricos disminuyen por debajo de los umbrales definidos (o sea, $<30,000$ plaquetas/mm³) (Ezzone, Jolly et al, 1993).

La infección periodontal (gingivitis y periodontitis) causa riesgo de sangrado oral; los tejidos sanos no sangran. Discontinuar la limpieza dental con cepillo e hilo dental puede aumentar el riesgo de sangrado gingival, infección oral y bacteriemia. 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 ((Sonis y Kunz, 1988). 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 (Ezzone, Jolly et al, 1993).

La limpieza dental con cepillo e hilo dental debe realizarse diariamente bajo la supervisión del personal profesional. Los pacientes deben utilizar un cepillo de dientes de cerdas de nilón suave dos o tres veces al día con técnicas que limpian específicamente la porción gingival del diente y el surco periodontal, manteniéndolos libres de placa bacteriana. Enjuagar el cepillo en agua caliente cada 15 ó 30 segundos durante el cepillado ablanda el cepillo y reduce el riesgo de ocasionar trauma. El enjuague oral con agua o solución salina tres o cuatro veces durante el cepillado ayuda aún más a quitar la placa dental que el cepillo haya soltado (Sonis y Kunz, 1988). Los enjuagues que contienen alcohol deben evitarse.

Como los sabores utilizados en la pasta pueden irritar los tejidos suaves orales, se debe considerar el uso de una pasta que tenga un sabor relativamente neutral. Los cepillos deben secarse al aire entre usos. Aunque se ha sugerido que se usen desinfectantes, no se ha probado que su uso rutinario para limpiar los cepillos

tenga ningún valor. Se puede utilizar cepillos ultrasónicos en vez de manuales si se enseña al paciente a utilizarlo como es debido.

Los pacientes que sepan usar bien el hilo dental sin traumatizar los tejidos gingivales pueden continuar su uso durante el ingreso a la quimioterapia. La limpieza con hilo dental permite quitar la placa bacteriana interproximal y así fomenta la salud de las encías (Sonis y Kunz, 1988). Al igual que con el cepillado dental, esta intervención debe realizarse bajo la observación diaria del personal para asegurar su inocuidad.

La cavidad oral debe limpiarse después de las comidas. Si hay xerostomía, la placa y el detrito de los alimentos pueden acumularse como resultado de la función salival reducida y podría ser necesario aumentar la frecuencia de la higiene dental. Hay que limpiar las dentaduras postizas todos los días con limpiadores para dentaduras y además deben cepillarse y enjuagarse después de las comidas. El enjuague de la cavidad oral podría ser insuficiente para la limpieza completa de los tejidos orales; a veces es necesario quitar la placa mecánicamente (Ezzone, Jolly et al, 1993).

Hay que tener cuidado respecto del uso de varios dispositivos mecánicos de higiene que están a la venta; por ejemplo, el hilo dental, los cepillos interproximales y las cuñas de madera pueden lesionar los tejidos orales que la quimioterapia ha vuelto más frágiles. Los "Toothettes" o isopos esponjosos, tienen una capacidad limitada de limpiar la dentición pero pueden ser útiles, sin embargo, para limpiar las prominencias alveolares maxilares y mandibulares de áreas edéntulas, del paladar y de la lengua (Sonis y Kunz, 1988).

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 las medicaciones anticolinérgicas utilizadas 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.

4. MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS DE LOS EFECTOS COLATERALES DE LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA

La evaluación sistemática de la cavidad oral después del tratamiento de quimioterapia permite identificar temprano las lesiones (Jansma, Visssink *et al*, 1992; Plevová, 1999). La higiene oral y otras medidas de atención secundaria son importantes para reducir al mínimo la severidad de la lesión. En un esfuerzo por normalizar la medición de la integridad de los tejidos de la cavidad oral, se han desarrollado escalas de evaluación oral para clasificar el grado de las alteraciones de los labios, la lengua, las membranas mucosas, las encías, los dientes, la faringe, la calidad de la saliva y la voz (Shcubert, Williams *et al*, 1992; McGuire, Peterson *et al*, 1999). Se han desarrollado instrumentos específicos de evaluación para valorar las dimensiones funcionales y observables de cada alteración. Estos instrumentos de evaluación varían en complejidad.

4.1 MANEJO Y CUIDADO DE LA MUCOSITIS

La mucositis oral producida por la quimioterapia puede aumentar el riesgo de infección sistémica (Sonis, 1998), producir dolor de significación clínica (Pollitteri y Clark, 1998) y fomentar la hemorragia oral. También puede afectar las vías respiratorias superiores hasta el punto en que se requiera la intubación endotraqueal. A veces es necesario acudir a la nutrición parenteral total porque el paciente no es capaz de recibir alimentación enteral.

Una vez que se ha presentado la mucositis, su severidad y el estado hematológico del paciente determinan el manejo oral. La atención se enfocará en la higiene oral meticulosa y la paliación de los síntomas. A falta de ensayos clínicos controlados, muchas de las recomendaciones de manejo son anecdóticas. Entre las pautas que se han establecido para el cuidado oral se encuentran la evaluación oral dos

veces al día de los pacientes hospitalizados y el cuidado oral continuo (como mínimo, cada 4 horas y a la hora de retirarse) cuya frecuencia debe aumentar según aumenta la gravedad de la mucositis. Los protocolos de higiene oral por lo general comprenden la limpieza atraumática de la mucosa oral, el mantenimiento de la lubricación de los labios y los tejidos orales, y el alivio del dolor y la inflamación. El manejo y cuidado de la mucositis comprende:

⇒ Enjuagues suaves:

- Solución salina al 0,9%.
- Solución de bicarbonato de sodio.
- Solución salina/solución de bicarbonato de sodio al 0,9%.

⇒ Anestésicos tópicos:

- Lidocaína viscosa, ungüento, aerosoles.
- Benzocaína: aerosoles, gel.
- Clorhidrato de hidiclonina al 0,5% ó 1,0% (HCl).
- Solución de difenhidramina.

⇒ Fármacos recubridores de la mucosa:

- Amphojel.
- Kaopectate.
- Fármacos formadores de película de hidroxipropilo metilcelulosa (por ejemplo, Zilactín).
- Películas mucoadherentes de cianoacrilato.

⇒ Analgésicos:

- Enjuague tópico HCl de benzidamina.

- Medicamentos opiáceos: orales, intravenosos (IV) (por ejemplo, bolo, infusión continua, analgesia controlada por el paciente [ACP]), parches, transmucosa.

⇒ Fármacos experimentales en investigación:

- Misoprostol (tópico).
- Terapia láser de baja energía (helio-neón, aluminio-galio-arseniuro, arseniuro de galio).
- Factor de crecimiento de queratinocitos .
- Combinaciones antimicrobianas tópicas.
- Sistema de administración de L-glutamina/medicamento nuevo.
- Triclosán al 0,1% (tópico).
- Clorhidrato de benzidamina (tópico).

El manejo de la mucositis oral por medio de métodos tópicos debe enfocarse en la eficacia, la aceptación del paciente y la dosificación apropiada. Un enfoque escalonado es el que se utiliza característicamente, evolucionando de una etapa a otra de la manera siguiente:

- Enjuagues suaves (p. ej., solución salina normal al 0,9% o de bicarbonato de sodio).
- Fármacos de recubrimiento de la mucosa (p. ej., soluciones antiácidas, soluciones de caolín).
- Fármacos lubricantes hidrosolubles, incluso saliva artificial para la xerostomía.
- Anestésicos tópicos (p. ej., lidocaína viscosa, gel y aerosol de benzocaína, enjuagues de diclonina, soluciones de difenhidramina).
- Fármacos formantes de película de celulosa para cubrir las lesiones ulcerativas localizadas (p. ej., hidroxilpropilcelulosa).

La solución salina normal se prepara agregando aproximadamente 1 cucharadita de sal de mesa a 32 oz de agua (un litro). La solución puede administrarse a temperatura ambiente o refrigerada, dependiendo de la preferencia del paciente. El paciente debe enjuagar y mover aproximadamente 1 cucharadita de solución en la boca, y después escupirla; esto puede repetirse tan frecuentemente como sea necesario para mantener el bienestar oral. Se puede agregar bicarbonato de sodio (1-2 cucharaditas/litro), si la saliva está viscosa. La solución salina puede mejorar directamente la lubricación oral, así como estimular las glándulas salivales para que aumenten el fluido de saliva.

Debe utilizarse un cepillo suave para mantener la higiene oral. Los cepillos de hisopo con esponja no limpian eficazmente los dientes y no deben considerarse un sustituto rutinario para el cepillo de cerdas de nilón suaves. Entre las opciones de fármacos existentes para limpiar y pulir figuran sal y bicarbonato (media cucharadita de sal y dos cucharadas de bicarbonato de sodio en 32 oz de agua tibia), salina normal, bicarbonato de sodio (1 cucharadita en 8 onzas o 250 ml de agua), y agua esterilizada.

Con base en los estudios de cicatrización de la mucosa nonoral, no se recomienda el uso repetido de enjuagues de agua oxigenada como medida preventiva diaria de higiene oral, sobre todo si existe mucositis. Esto se debe al daño potencial a los fibroblastos y keratinocitos los cuales pueden ocasionar cicatrización tardía (Nat. Inst. Health, 1990; O'tool, Goel y Woodley, 1996). El utilizar agua oxigenada al 3% diluida 1:1 con agua o salina normal en la eliminación de detrito hemorrágico o de costra, puede sin embargo, resultar útil. Este método debe usarse solamente 1 ó 2 días ya que su empleo durante un periodo más extenso puede menoscabar la curación oportuna de las lesiones de las mucosas relacionadas con el sangrado (Schubert, Peterson y Lloid, 2004).

La aplicación tópica focal de fármacos anestésicos se prefiere sobre la administración tópica oral amplia, hasta que el paciente requiera mayor alivio para el dolor. Los productos como la lidocaína viscosa al 2%, la solución de difenhidramina, y cualquiera de las tantas mezclas preparadas de pronto y que incorporan fármacos recubridores como leche de magnesia, caolín con pectina en suspensión, mezclas de aluminio, o suspensiones de hidróxido de magnesio (muchos antiácidos) combinados con fármacos anestésicos tópicos pueden ofrecer alivio. La irrigación debe hacerse antes de administrar el medicamento tópico, ya que quitar el detrito y la saliva permite recubrir mejor los tejidos orales y evita que se acumule el material. Los enjuagues frecuentes limpian y lubrican los tejidos, evitan la formación de costra y alivian las mucosas y encías dolorosas.

Cuando las estrategias anestésicas tópicas ya no son suficientes para producir un alivio clínico, debe administrarse analgésicos sistémicos. Típicamente se usan los opiáceos (Pillitteri y Clark, 1998). La combinación de catéteres intravenosos crónicos y las bombas computarizadas de administración de fármacos para PCA, ha aumentado significativamente la eficacia del control del dolor agudo de la mucositis mientras que permite la reducción de la dosis y de los efectos secundarios de los analgésicos narcóticos. Los fármacos no esteroides antiinflamatorios que afectan la adhesión de plaquetas y dañan la mucosa gástrica están contraindicados, especialmente si hay trombocitopenia.

Aunque la mucositis sigue siendo una de las toxicidades limitantes de la dosis de fluorouracilo (FU-5), la crioterapia podría ser una opción para la prevención de la mucositis oral. Como la semidesintegración del FU-5 es corta (5-20 minutos), se le instruye a los pacientes a mover hielo picado en la boca durante 30 minutos, comenzando 5 minutos antes de la administración del FU-5 (Roccke y Loprinzi, 1993).

Se han fomentado muchos fármacos y protocolos para manejar la mucositis o evitarla (Elzawawy, 1991; Berger, Hnederson *et al*, 1995) El enjuague de alopurinol y la vitamina E se han mencionado como fármacos que disminuyen la severidad de la mucositis, aunque este efecto no se ha comprobado adecuadamente con los resultados de ensayos clínicos controlados. La prostaglandina E2 no resultó eficaz como profiláctico para la mucositis oral después del trasplante de médula ósea (Dueñas-González, Sobrerilla *et al*, 1996, aunque estudios más recientes indican que podría ser eficaz si se administrara usando un protocolo diferente de dosificación (Peterson, 1999).

Las preparaciones de capsaicina pueden ser eficaces en controlar el dolor de la mucositis oral (Dray, 1992; Berger, Henderson *et al*, 1995). La capsaicina y sus análogos son los ingredientes activos en los ajíes picantes que producen dolor ardiente al estimular los nociceptores polimodales, los receptores principales del dolor que se encuentran en las membranas de la piel y la mucosa. Se ha comprobado en experimentos que después de consumir alimentos que contienen capsaicina o después de aplicar capsaicina a la mucosa oral, la severidad del dolor es directamente proporcional a la concentración de capsaicina presente. Las posibilidades clínicas de la capsaicina se derivan del hecho de que eleva el umbral de dolor en las áreas a las cuáles se aplica. El umbral de dolor se puede elevar aún más aumentando paulatinamente la concentración de capsaicina en una serie de aplicaciones repetidas.

Este método para controlar el dolor de la mucositis no es conveniente y algunos pacientes obviamente no son candidatos para su uso. Hasta ahora, la prueba de que la capsaicina produce alivio sintomático del dolor de la mucositis es prometedor pero se ha limitado a informes anecdóticos y una pequeña serie de casos. Todavía no se sabe qué efectos pueda tener la capsaicina en la mucosa gastrointestinal humana afectada, usada en las dosis y duraciones que podrían ser útiles para tratar la mucositis.

4.2 MANEJO Y CUIDADO DE LA INFECCIÓN

Aunque el tratamiento odontológico antes del inicio de la quimioterapia disminuye sustancialmente el riesgo de erupciones infecciosas graves (Peterson, 1990; Toljanic, Bedard *et al*, 1999), la infección puede prevalecer después del tratamiento, por lo que es de suma importancia su manejo y cuidado, tanto si es de tipo bacteriano, micótico o viral.

4.2.1. Infección bacteriana. Los protocolos neutropénicos de higiene bucal que reducen la colonización microbiana de la dentición y el periodontio resultan importantes durante la mielosupresión (Schubert, Peterson y Lloid, 1999; Peterson, Minah *et al*, 1987; Raber-Durlacher, Epstein *et al*, 2002). Entre las terapias tópicas se tienen las siguientes:

- Enjuagues orales con digluconato de clorhexidina al 0,12%.
- Irrigación con fármacos efervescentes (agua oxigenada) que pueden afectar la bacteria anaerobia que coloniza el alveolo periodontal.
- Remoción mecánica suave de la placa, incluso cepillado y limpieza con hilo dental.

Las infecciones de la pulpa y periapicales de origen dental pueden complicar el curso del paciente de quimioterapia (Peterson, 1990). Estas lesiones deben eliminarse antes del comienzo de la quimioterapia. La terapia endodóntica prequimioterapéutica debe concluir por lo menos 10 días antes de la iniciación de la quimioterapia. Los dientes con prognosis desfavorable deben extraerse, utilizando un intervalo de 10 días como guía.

Los dispositivos prostéticos removibles que no ajusten bien pueden traumatizar la mucosa oral y aumentan el riesgo de invasión microbiana a los tejidos más profundos. Las tazas para remojar las dentaduras pueden fácilmente colonizarse

con una variedad de patógenos, incluso *Paeruginosa*, *E coli*, especies *Enterobacter*, especies *Staphylococcus aureus*, especies *Klebsiella* y *Candida albicans*. Debe evaluarse las dentaduras antes de la quimioterapia y ajustarlas según sea necesario para reducir el riesgo de trauma. Las soluciones de limpieza deben cambiarse diariamente. Por lo general, las dentaduras postizas no deben emplearse cuando el paciente tiene mucositis ulcerativa y está neutropénico (o sea, $<500 \text{ ANC/mm}^3$).

4.2.2. Infección micótica. Los protocolos que utilizan fármacos antimicóticos orales tópicos parecen tener eficacia variable en la prevención y el tratamiento de infecciones micóticas en los pacientes con inmunidad debilitada (Meunier, Paesmans y Aurier, 1994; Cuttner, Troy *et al*, 1986; Kami, Machida *et al*, 2002. Varios estudios han demostrado la incapacidad de la suspensión de nistatina para reducir eficazmente la incidencia de infecciones orofaríngeas o de *Candida* sistémica en los pacientes con inmunidad deprimida que están recibiendo quimioterapia o radioterapia; no obstante se sigue utilizando en muchos centros.

En contraste, el trocisco de clotrimazol y las soluciones orales de anfotericinas o tabletas podrían tener alguna eficacia en la reducción de la colonización y en el tratamiento de infecciones orofaríngeas en el paciente de cáncer cuyo sistema inmunitario está debilitado. Cada vez hay más pruebas de que los antifúngicos de azoles sistémicos profilácticos pueden reducir eficazmente los índices globales de colonización micótica oral y reducir el riesgo de candidiasis oral, siendo fluconazol el fármaco preferido (Goodman, Winston *et al*, 1992). Se debe instruir a los pacientes con candidiasis superficial a:

- Limpiar la cavidad oral antes de administrar el medicamento antifúngico tópico; podría ser necesario irrigar la cavidad oral y remover la placa por medios mecánicos antes de la dosificación farmacológica.

- Quitar las dentaduras mientras el medicamento se está aplicando a los tejidos orales.
- Desinfectar los tejidos orales y de la prótesis dental.

Utilizar una suspensión en vez de un trocisco si hay xerostomía (si se prefiere emplear un trocisco, el paciente debe enjuagarse la boca o tomar agua antes de la dosificación). La infección micótica invasora local o persistente, especialmente cuando hay riesgo de diseminación sistémica, debe tratarse con fármacos sistémicos apropiados. Aunque la profilaxis y el tratamiento tópico antifúngico pueden eliminar las infecciones orofaríngeas superficiales, los fármacos tópicos suelen no absorberse bien y resultan ineficaces contra las infecciones micóticas invasoras más profundas. Por lo tanto, están indicados los fármacos sistémicos para el tratamiento de todas las infecciones de la cavidad oral menos las micóticas superficiales. Se ha observado que las dosis terapéuticas de fluconazol y de itraconazol producen respuestas eficaces en los pacientes con trasplante de la médula. La anfotericina B suele ser el fármaco de preferencia para el tratamiento de la candidiasis sistémica (Goodman, Winston *et al*, 1992).

4.2.2. Infección viral. Si bien hay una resistencia real a los fármacos antivíricos, la infección clínica ante terapia antivírica es más probable a raíz de la dosificación insuficiente o la absorción gastrointestinal comprometida de aciclovir oral. La introducción de valaciclovir parece haber reducido la incidencia de infecciones orales intermitentes por virus del herpes simple. La terapia tópica sola por lo general no es eficaz en el paciente inmunocomprometido (Leflore, Anderson y Fletcher, 2000; Naesens y De Clercq, 2001).

El llevar acabo cultivos víricos de las lesiones en pacientes seropositivos al virus del herpes simple es esencial para el diagnóstico preciso. También puede ser útil llevar acabo pruebas que producen resultados más rápidos, como la

inmunofluorescencia directa, análisis del vial e inmunováloration específica para el antígeno del virus del herpes simple o biopsia.

En cuanto a la infección producida por el virus de varicela-zoster, el Aciclovir, Valaciclovir y Famciclovir son los medicamentos primarios que se utilizan en la actualidad en el tratamiento (Jubelt, 2002). La infección aguda por citomegalovirus, por su parte, es tratada con Ganciclovir y medidas profilácticas mejoradas han reducido la incidencia de infecciones primarias y recurrentes por dicha infección (Burns, Millar *et al*, 2002; Zaia, 2002).

Y en relación con las infecciones de virus no herpéticos, como el adenovirus y el virus del papiloma humano oral, la restauración de la función inmunitaria suele resultar en una digresión y posiblemente la desaparición de las lesiones de la mucosa oral. La cirugía láser o la crioterapia se utilizan habitualmente para eliminar lesiones orales por virus del papiloma humano oral, cuando es necesario por razones médicas o estéticas. Las inyecciones intralesionales de interferón alfa pueden resultar eficaces en las lesiones recurrentes (Reusser, 2002).

4.3 MANEJO Y CUIDADO DE LA HEMORRAGIA

Es usual que se instruya a los pacientes con leucemia que no utilicen cepillos de dientes e hilo dental cuando el hemograma plaquetario desciende por debajo de $40,000/\text{mm}^3$. A menos que se trate de circunstancias atenuantes, no es un buen consejo (Shubert, Peterson y Lloid, 2004). Los tejidos gingivales sanos no sangran a menos que estén traumatizados. La interrupción de la higiene oral habitual puede aumentar el riesgo de infección que podría facilitar el sangrado y también el riesgo de infección local y sistémica debido a la acumulación de placas bacterianas, con lo cual se producen infecciones periodontales y ruptura del tejido. Esto respalda aún más la utilidad de los tratamientos dentales previos a la terapia oncológica con el propósito de reducir o eliminar las condiciones gingivales o periodontales (Shubert, Peterson y Lloid, 1999).

El grado de supervisión que dan los profesionales de la salud a los pacientes trombocitopénicos es una consideración importante en relación con el riesgo de procedimientos mecánicos de higiene; con supervisión integrada los pacientes pueden a menudo cepillarse los dientes y utilizar hilo dental inocuamente a través del episodio trombocitopénico. Si bien suele promoverse el uso de cepillos de esponja para reducir el riesgo de hemorragia, por lo general no es un buen consejo. Estudios han demostrado que los cepillos de esponja no pueden eliminar adecuadamente la placa dental a lo largo de márgenes gingivales, con lo cual se promueve la infección y la hemorragia gingival (Shubert, Peterson y Lloid, 2004).

El tratamiento de hemorragias orales gira en torno al uso de vasoconstrictores, fármacos de coagulación y protectores tisulares. Epinefrina o cocaína puede utilizarse tópicamente para reducir las tasas de flujo sanguíneo a través de vasos sangrantes. Trombina tópica o fármacos de colágeno hemostático pueden utilizarse en la organización y la estabilización de coágulos. La aplicación de productos mucoadherentes (incluidos productos de cianoacrilato) ayuda a sellar sitios sangrantes y proteger coágulos organizados (Shubert, Peterson y Lloid, 1999).

Los pacientes que tienden a formar coágulos friables y desplazados fácilmente se beneficiarán con la aplicación tópica de ácido aminocaproico; en algunos casos, es posible la administración intravenosa a fin de mejorar la coagulación y la formación de coágulos estables. La aplicación de agua oxigenada al 3% y salina al 0,9% (de 1:2 a 1:3 por volumen) puede ayudar a limpiar heridas y eliminar restos de sangre superficiales. Hay que tener cuidado de no perturbar los coágulos, cuya eliminación puede fomentar el sangrado (Shubert, Peterson y Lloid, 2004).

4.4 MANEJO Y CUIDADO DE LA NEUROTOXICIDAD Y SUS EFECTOS

Como este síntoma también ocurre con la enfermedad aguda de la pulpa dental, es importante tener un historial completo y hacer un examen físico oral cuando hay dolor. Por lo general se necesita radiografías y exámenes de la vitalidad de la pulpa dental. Una vez que se haya diagnosticado correctamente, la neurotoxicidad se maneja apoyando al paciente y ofreciéndole orientación respecto al dolor. Los síntomas generalmente se resuelven dentro de una semana después del cese de la quimioterapia causante.

Ocasionalmente, la hipersensibilidad dental puede surgir semanas o meses después que el paciente haya discontinuado la quimioterapia con un aumento en la sensibilidad térmica. Los estímulos térmicos se resuelven por sí solos después de la interrupción o el retiro de la terapia, si bien pueden persistir durante varios meses. La aplicación tópica de fluoruro o dentífrico desensibilizador puede reducir la incomodidad.

Los pacientes tal vez sufran de dolor por disfunción temporomandibular (trismo) que incluye músculos de la masticación, articulaciones temporomandibulares o dientes. Los métodos estándar de manejar este trastorno son el uso juicioso de relajantes musculares o de fármacos reductores de ansiedad acompañados de fisioterapia (aplicaciones de calor húmedo, masaje y extensión suave). Para los pacientes con propensión a apretar los dientes y bruxismo durante el sueño, podría resultar valioso el uso de tablillas oclusales hechas a la medida.

5. MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS DE LOS EFECTOS COLATERALES DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA

Al igual que sucede con los efectos colaterales de la quimioterapia, los producidos por la radioterapia también pueden ser identificados tempranamente mediante una evaluación sistemática (Jansma, Visssink *et al*, 1992; Plevová, 1999). También aquí la higiene oral y otras medidas de atención secundaria juegan un papel importante para reducir la severidad de la lesión e igualmente se aplican las escalas de evaluación oral (Shcubert, Williams *et al*, 1992; McGuire, Peterson *et al*, 1999).

5.1 MANEJO Y CUIDADO DE LA MUCOSITIS

La etiopatogénesis de la mucositis por radioterapia es similar pero no idéntica a la mucositis producida por la alta dosis de quimioterapia (Sonis, 1998; Barasch, y Peterson, 2003). Las estrategias para el tratamiento descritas para la quimioterapia son aplicables generalmente al paciente de leucemia tratado con radioterapia (Dose, 1995; Shih, Miaskowski *et al*, 2002). La duración extensa y la gravedad de la mucositis por radiación combinadas con el tratamiento ambulatorio de la mayoría de los pacientes sometidos a radiación origina retos para el tratamiento del dolor. Con el aumento de la gravedad de la mucositis y la reducción en la eficacia de las estrategias para el tratamiento tópico del dolor, se torna cada vez más necesario depender de analgésicos sistémicos para el manejo del dolor de la mucositis oral por radiación.

Dado que generalmente no existe el riesgo de hemorragia para los pacientes que reciben quimioterapia, el tratamiento con analgésicos comienza con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (MANE). Con el aumento del dolor, los MANE se combinan con opiáceos y los pacientes se sienten relativamente

cómodos. Las dosis para los MANE están tituladas hasta el límite de dosificación recomendado; por otra parte, los opiáceos están titulados para la mitigación eficaz del dolor. Los analgésicos sistémicos se administran a horas determinadas a fin de lograr índices estables en sangre que mitiguen adecuadamente el dolor. Por otra parte, se administran medicamentos adyuvantes a fin de ofrecer analgesia auxiliar y manejar los efectos secundarios de los MANE y los opiáceos (Shih, Miaskowski *et al*, 2002).

5.2 MANEJO Y CUIDADO DE LA INFECCIÓN

La candidiasis es la infección clínica más común de la orofaringe en los pacientes que reciben radioterapia, como lo muestra el aumento en el número y las tasas de infección clínica. El tratamiento para la candidiasis oral en el paciente de radioterapia ha utilizado principalmente fármacos antimicóticos tópicos como la nistatina y el clotrimazol. El apego al tratamiento puede verse comprometido a causa de la mucositis oral, las náuseas, el dolor y la dificultad en disolver las pastillas de nistatina y las tabletas 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 fármacos tópicos en el caso de pacientes con mucositis (Epstein, Freilich y Le, 1993).

Las infecciones bacterianas pueden también presentarse temprano en el curso de la quimioterapia y deben tratarse con antibióticos después del diagnóstico adecuado (cultivos y pruebas de sensibilidad). Las infecciones por virus herpes pueden también presentarse en pacientes seropositivos antes de la radiación (Oakley, Epstein y Sherlock, 1997; Epstein, Gorsky *et al*, 2002).

5.3 MANEJO Y CUIDADO DE LA HIPOGEUSIA Y EL TRISMO

En términos generales, llevará más de 6 a 8 semanas después de la conclusión de la radioterapia para que los receptores del gusto se recuperen y recuperen la funcionalidad. Se ha informado que los complementos con sulfato de zinc (220 mg

tid o bid) ayudan en la recuperación del sentido del gusto (Nelson, 1998; Zheng, Inokuchi *et al*, 2002).

En cuanto al trismo, los pacientes pueden recibir instrucciones durante las intervenciones fisioterapéuticas que incluyan ejercicios para estirar la mandíbula y el uso de aparatos prostéticos 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 o medicamentos tricíclicos.

5.4 MANEJO Y CUIDADO DE LA CARIES

Las estrategias de tratamiento deben dirigirse a cada elemento del proceso de la caries. Hay que mantener una higiene oral óptima. La xerostomía podría manejarse cada vez que sea posible por medio de sustitutos o reemplazos salivales. Se puede mejorar la resistencia a la caries usando fluoruros tópicos o fármacos remineralizantes. La eficacia de los productos tópicos puede aumentarse prolongando el tiempo de contacto con los dientes mediante el uso de portadores vinílicos en su aplicación (Silveran, 2003). A los pacientes que no pueden adaptarse eficazmente al uso de bandejas de fluoruro se les puede enseñar a usar gel aplicado con cepillado y enjuagues.

Esta mayor colonización de *Streptococcus mutans* y especies *Lactobacillus* aumenta el riesgo de desarrollar caries. La información obtenida en el cultivo puede ser útil para definir el índice de riesgo relacionado con las características de la colonización. Los fluoruros tópicos y los enjuagues de clorhexidina podrían reducir el índice de *Streptococcus mutans* pero no el de *Lactobacilli*. Debido a la interacción adversa de los fármacos, debe separarse la administración de las dosis de fluoruro y clorhexidina por varias horas (Silveran, 2003).

Los fármacos remineralizantes que contienen una alta concentración de fosfato de calcio y de fluoruro han producido efectos salutaris clínicos e in vitro. La intervención puede mejorarse al administrar el fármaco por medio de portadores vinílicos adaptados al paciente. Este método extiende el tiempo de contacto del fármaco activo con la estructura dental, lo que produce mayor absorción por el esmalte.

5.5 MANEJO Y CUIDADO DE LA OSTEONECROSIS

De manera ideal, el tratamiento de la osteonecrosis se centra en la prevención, la cual comienza con atención oral y odontológica integral antes de la radiación. Debe examinarse completamente la dentición, el periodontio, las periápices y la mucosa con el fin de identificar la enfermedad oral, la cual podría producir infecciones series de carácter odontogénico, periodontal o de la mucosa que necesitarían cirugía al cabo de la radiación (Silveran, 2003).

La enfermedad oral debe de eliminarse antes de proceder con la oncoterapia. Una dentadura con pronóstico deficiente y ubicada en campos de dosis alta, debe extraerse antes de la radioterapia. Lo ideal es que transcurra por lo menos 7 ó 14 días antes de iniciar la radiación para que sane la extracción, se ha sugerido incluso permitir hasta 21 días (Silveran, 2003). La técnica quirúrgica debe ser lo más atraumática posible y utilizar el cierre de la herida principal.

El manejo de los pacientes que desarrollan osteonecrosis debe de estar integrado e incluir la eliminación del trauma, evitar el uso de prótesis dental removible si la zona que lleva la dentadura está dentro del campo de osteonecrosis, asegurar una ingesta nutritiva adecuada y cese del uso de tabaco y 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. La resección local de secuestros óseos es posible (Silveran, 2003).

Se recomienda la terapia de oxígeno hiperbárica para el manejo de la osteonecrosis, si bien no se ha aceptado universalmente. Se ha informado que la terapia de oxígeno hiperbárica aumenta la oxigenación del tejido irradiado, promueve la angiogénesis y afianza la repoblación de osteoblastos y la función de los fibroblastos. La terapia de oxígeno hiperbárica suele recetarse en forma de 20 a 30 sumersiones en oxígeno de 100% y de 2 a 2,5 atmósferas de presión. De necesitarse la cirugía, se recomienda 10 sumersiones posquirúrgicas en la terapia de oxígeno hiperbárica (Silveran, 2003). Desafortunadamente, la tecnología de la terapia de oxígeno hiperbárica no siempre está asequible a los pacientes que podrían beneficiarse de ella debido a la falta de unidades disponibles y el alto costo del procedimiento.

Puede ser necesario realizar una mandibulectomía parcial en casos severos de la osteonecrosis. La mandíbula puede reconstruirse para ofrecer continuidad estética y funcionalidad. Un equipo oncológico multidisciplinario que incluya oncólogos, enfermeros oncológicos, prostodontistas oncológicos, dentistas generales, higienistas y fisioterapeutas es necesario para el manejo apropiado de estos pacientes.

6. MANEJO Y CUIDADOS ODONTOLÓGICOS DE LOS EFECTOS COLATERALES COMUNES DE LA QUIMIOTERAPIA Y LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA

A diferencia de lo que sucede con la mucositis oral que, como se ha mencionado anteriormente, presenta ciertas diferencias entre la que se origina en la quimioterapia y aquella que es producida por la radioterapia, la xerostomía, la disgeusia y los problemas nutricionales son efectos colaterales comunes a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia son de idéntica naturaleza y su manejo y cuidado es, por tanto, el mismo. Por esta razón se ha optado por presentarlos en un capítulo aparte.

6.1 MANEJO Y CUIDADO DE LA XEROSTOMÍA

Los pacientes que tienen xerostomía tienen que mantener una higiene oral excelente para reducir al mínimo el riesgo de lesiones orales. La enfermedad periodontal se puede acelerar y la caries desenfrenarse si no se toman medidas preventivas (LeVeque, Montgomery *et al*, 1993). Debe pensarse en usar estrategias preventivas múltiples y recomendar al paciente realizar higiene oral sistemática por lo menos 4 veces al día (después de las comidas y antes de acostarse en la noche). A continuación se incluye un ejemplo de un protocolo de paciente:

- Utilizar una pasta fluoridizada para cepillarse los dientes.
- Aplicar diariamente un gel fluoridizado de concentración terapéutica para limpiar los dientes a la hora de retirarse.
- 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 sequedad bucal.

6.1.1 Tratamiento oral y dental del paciente con xerostomía. Schubert, Peterson y Lloid recomiendan las siguientes pautas para el tratamiento oral y dental del paciente con xerostomía (Schubert, Peterson y Lloid, 1999):

⇒ Eliminación de placa:

- Cepillado de dientes.
- Limpieza con hilo dental.
- Otros medios auxiliares de higiene oral.

⇒ Soluciones remineralizantes:

- Fluoruro y calcio/fosfatos.
- Niños: Tópica y sistémica.
- Adultos: Tópica.
- Soluciones remineralizantes.

⇒ Enjuagues antimicrobianos tópicos:

- Soluciones de clorhexidina (enjuagues).
- Enjuagues orales con yodo povidone.
- Enjuagues orales con tetraciclina.

⇒ Sialógogos:

- Pilocarpina.
- Cevimelina.
- Betanecol.
- Antioletritiona (Sialor TM).

Los fluoruros de concentración terapéutica deben utilizarse ya que las preparaciones de fluoruros no terapéuticas no son adecuadas ante el riesgo moderado o alto de desarrollar caries dentales. Si el agua potable no tiene suficiente fluoruro para evitar el deterioro dental, entonces debe proporcionarse fluoruro oral (o sea, gotas, vitaminas, etc.).

El uso tópico del fluoruro ofrece ventajas comprobadas en la reducción al mínimo de la formación de caries. Se ha recomendado que, durante el tratamiento de radiación, se aplique diariamente un gel tópico de 1% fluoruro de sodio a los protectores bucales, que se colocan sobre los dientes superiores e inferiores. Estos dispositivos deben permanecer en la boca durante 5 minutos, después de lo cual el paciente debe esperar 30 minutos antes de comer o beber (LeVeque, Montgomery *et al*, 1993).

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 hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa) son fármacos 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 ((LeVeque, Montgomery *et al*, 1993; Epstein, Burchell *et al*, 1994).

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) para xerostomía por radiación. El tratamiento se inicia con 5 mg por vía oral, 3 veces al día; la dosis se titula entonces hasta alcanzar una respuesta clínica óptima y reducir los efectos adversos al mínimo. Algunos pacientes pueden obtener mayores beneficios usando dosis diarias más elevadas, sin embargo, la incidencia de efectos adversos aumenta proporcionalmente a la dosis. La dosis nocturna del paciente puede aumentarse a 10 mg dentro de una

semana después de comenzar la pilocarpina. Después, las dosis de la mañana y la tarde también se pueden aumentar hasta un máximo de 10 mg/ dosis (30 mg/día). La tolerancia del paciente se confirma esperando 7 días entre incrementos (Fisher, Scout, *et al*, 2003).

Los efectos adversos más comunes con dosis de utilidad clínica de pilocarpina es la hiperhidrosis (transpiración excesiva); su incidencia y severidad son proporcionales a la dosis. También se ha observado náuseas, escalofríos, rinorrea, vasodilatación, epífora, presión en la vejiga (urgencia y frecuencia urinaria), mareos, astenia, dolor de cabeza, diarrea y dispepsia, típicamente con dosis mayores de 5 mg 3 veces al día. La pilocarpina suele aumentar el flujo salival dentro de 30 minutos después de ingerirse. Es posible que esta respuesta solamente ocurra después de usarla continuamente. En un estudio aleatorio con 249 pacientes con cáncer de la cabeza y el cuello, la prevención de la hiposalivación no afectó la autoevaluación del paciente sobre la función salival o la calidad de vida (Fisher, Scout, *et al*, 2003).

La cevimelina (30 mg tres veces al día) parece ser eficaz también incidentalmente en el tratamiento de la xerostomía inducida por la radiación. Si bien a la fecha está aprobada solo para el tratamiento del síndrome de Sjogren, ensayos clínicos apropiados están en curso y su eficacia quedaría pronto establecida. A pesar de que tiene una afinidad específica mayor para receptores muscarínicos M3 que la pilocarpina, no se sabe a ciencia cierta si puede ser ventajosa para el tratamiento de la xerostomía por radiación (Fisher, Scout, *et al*, 2003).

6.1.1 Tratamiento con fármacos antimicrobianos orales tópicos. Los fármacos antimicrobianos orales también pueden dar resultado. Por ejemplo, el gluconato de clorhexidina es un fármaco antimicrobiano de amplio espectro con actividad *in vitro* contra organismos grampositivos y gramnegativos, levadura y otros organismos micóticos. También tiene las propiedades deseadas de ligación sostenida a las

superficies orales y absorción gastrointestinal mínima, limitando así los efectos sistémicos adversos (LeVeque, Montgomery *et al*, 1993). Su uso en la profilaxis de infecciones orales ofrece perspectivas prometedoras en la reducción de la inflamación y la ulceración, así como en la reducción de los microorganismos orales en los grupos de pacientes de alto riesgo.

El enjuague oral de gluconato de clorhexidina al 0,12% se puede usar junto con los fármacos antimicrobianos profilácticos sistémicos y tópicos en la población de pacientes de alto riesgo. El enjuague de clorhexidina oral se ha utilizado en combinación con gel de fluoruro para controlar la flora cariogena. El enjuague de clorhexidina oral puede utilizarse tanto para enjuagarse la boca como para hacer gárgaras, pero no debe ingerirse. Las preparaciones que se venden comercialmente también pueden contener cantidades apreciables de alcohol, que puede empeorar la xerostomía. Esto puede tomar una importancia particular ya que la xerostomía puede ocasionar un cambio hacia una flora más cariogena (Fisher, Scout, *et al*, 2003).

6.2 MANEJO Y CUIDADO DE LA DISGEUSIA Y NUTRICIÓN PROBLEMÁTICA

La gisgeusia por quimioterapia en general es reversible, y la sensación de sabor se normaliza en pocos meses. Cuando es producida por la radioterapia, la acuidad del sabor se recupera, en muchos casos, dos o tres meses después del cese de la radiación. Sin embargo, muchos otros pacientes desarrollan hipogeusia permanente. Se ha observado que la suplementación con zinc (220 mg de sulfato de zinc dos veces al día) ha sido útil para algunos pacientes, pero todavía no se sabe a ciencia cierta cuáles serán los beneficios globales de este tratamiento (Bartoshuk, 1990; Mattsson, Arvidson *et al*, 1992).

Las deficiencias nutricionales, por su parte, 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; debe enfatizarse el mantenimiento de la ingesta calórica y nutritiva apropiada . Los tubos de alimentación nasogástrica y la gastrostomía percutánea esofágica pueden ser necesarios cuando el tragar está impedido significativamente. La nutrición parenteral total es una forma de proporcionar nutrición adecuada pero se reserva generalmente para los pacientes que no pueden comer debido a la mucositis o las náuseas, en contraste con la disgeusia sola.

Cuando la mucositis relacionada con la oncoterapia se haya curado, la orientación nutricional debe tomar en cuenta las complicaciones prolongadas, entre la que figuran la xerostomía, mayor riesgo de caries, capacidad alterada para masticar y disfagia. Debe considerarse, por lo tanto, el sabor, la textura, la humedad, las calorías y el contenido nutritivo.

CONCLUSIONES

Las complicaciones orales relacionadas con los tratamientos de quimioterapia y radioterapia contra la leucemia son el resultado de interacciones complejas entre factores múltiples. Los factores contribuyentes más salientes son la lesión letal y subletal de los tejidos orales, atenuación de los sistemas inmunitarios y de otros sistemas de protección, y la interferencia con el proceso normal de curación. Las causas principales pueden, entonces, atribuirse tanto a la estomatotoxicidad directa como a la estomatotoxicidad indirecta. Las toxicidades directas comienzan por la lesión primaria de los tejidos orales. Las indirectas son causadas por efectos secundarios no orales que afectan secundariamente la cavidad oral, como la mielosupresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección.

Las complicaciones pueden ser agudas (desarrollándose durante la terapia) o crónicas (desarrollándose meses o años después de la terapia). Por lo general, la quimioterapia contra la leucemia causa efectos secundarios agudos que se resuelven después de discontinuarse la terapia y recuperarse los tejidos lesionados. En contraste, los protocolos de radiación característicamente, además de causar efectos secundarios orales agudos, también provocan en los tejidos lesiones permanentes que producen riesgos que permanecerán durante la vida del paciente.

Cada vez se entienden mejor los mecanismos relacionados con las complicaciones orales. Desafortunadamente, no hay fármacos ni protocolos de eficacia universal que eviten los efectos secundarios. Sin embargo, la eliminación de infecciones dentales preexistentes, periapicales, periodontales y de las mucosas, la institución de protocolos integrados de higiene oral y la reducción de

otros factores que puedan afectar la integridad de la mucosa oral (o sea, trauma físico de los tejidos orales), pueden reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones orales en el paciente de leucemia.

De otro lado, es necesario tener en cuenta que las complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia se encuentran entre las más devastadoras de los problemas a corto y largo plazo que encuentran las personas con leucemia porque afectan el comer y la comunicación, las actividades más básicas. No es de sorprender que los pacientes con estos problemas puedan alejarse del contacto interpersonal y de las relaciones sociales, y hasta tener depresión clínica como resultado de las dificultades y frustraciones que encuentran al vivir con las complicaciones orales. Cuando se interviene con fármacos psicotrópicos en el tratamiento de estos pacientes, es importante escogerlos con miras a mejorar o al menos no empeorar sus complicaciones orales. Por ejemplo, en el tratamiento de la depresión de estos pacientes, los fármacos altamente anticolinérgicos deben evitarse en los pacientes con xerostomía y problemas salivales.

La atención complementaria, incluso educación y manejo de síntomas, son importantes para los pacientes que tienen complicaciones orales relacionadas con la terapia de cáncer. Es importante observar de cerca el grado de necesidad de cada paciente, su habilidad de enfrentarse a la vida, y su respuesta al tratamiento. Este enfoque proporciona un ambiente para el profesional de la salud donde demostrar preocupación por las complicaciones del paciente y educar tanto al paciente como a los parientes que lo atienden. La atención complementaria integrada de parte del personal y de la familia puede mejorar la habilidad del paciente de lidiar con el cáncer y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

AMAYA R., Luz Marcela. *Protocolo de manejo en niños con leucemia*. Tesis de Grado. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana, 1988.

Armstrong TS: Stomatitis in the bone marrow transplant patient. An overview and proposed oral care protocol. *Cancer Nurs* 17 (5): 403-10, 1994.

Bagan JV. Terapéutica farmacológica en Odontoestomatología. En: Esplugues J, Morcillo EJ, De Andrés-Trelles F eds. *Farmacología en clínica dental*. Barcelona: JR Prous ed 1993; pp 459-73. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Bansal GS, Newman HN, Wilson M. The survival of subgingival plaque bacteria in an amine fluoride containing gel. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 414-8. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Barasch A, Peterson DE: Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 39 (2): 91-100, 2003.

Bartoshuk LM: Chemosensory alterations and cancer therapies. *NCI Monogr* (9): 179-84, 1990.

BECK, S. L. *Prevention and management of oral complications in the cancer patient*. In: HUBBARD, S. M.; GREENE, P. E. y KNOBF, M. T. (Editors). *Current Issues in Cancer Nursing Practice*. Philadelphia, Pa: J. B. Lippincott Company, 1990, pp. 27-38.

Berger A, Henderson M, Nadoolman W, et al.: Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symptom Manage* 10 (3): 243-8, 1995.

BRANDAN, Maria Ester. *La radiación al servicio de la vida*. México: SEP, Fondo de Cultura Económica, 1998.

Burns LJ, Miller W, Kandaswamy C, et al.: Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30 (12): 945-51, 2002.

CHERNOW, Bart et al (Editores). *Essentials of critical care pharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

Cuttner J, Troy KM, Funaro L, et al.: Clotrimazole treatment for prevention of oral candidiasis in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy. Results of a double-blind study. *Am J Med* 81 (5): 771-4, 1986.

DE PAUW, B. E. y DONNELLY, J. P. *Infections in the immunocompromised host: general principles*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E. y DOLIN, R. (Editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, 2000, pp. 3079-3090.

DONNELLY, J. P. *Infection in the neutropenic and haematopoietic stem cell transplant recipient*. *Curr Opin Infect Dis*, Vol. 13, No. 4, 2000, pp. 337-342.

DORTA Jiménez, B.; RAMÍREZ Álamo, C. *et al. Consideraciones estomatológicas y tratamiento del paciente oncológico con radioterapia*. Islas Canarias: Universidad de las Palmas de Gran Canarias, 1999. En: <http://usuarios.lycos.es/Bonis/oral.html>.

Dose AM: The symptom experience of mucositis, stomatitis, and xerostomia. *Semin Oncol Nurs* 11 (4): 248-55, 1995.

Dray A: Mechanism of action of capsaicin-like molecules on sensory neurons. *Life Sci* 51 (23): 1759-65, 1992.

Dueñas-Gonzalez A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Mendivil M, et al.: Misoprostol prophylaxis for high-dose chemotherapy-induced mucositis: a randomized double-blind study. *Bone Marrow Transplant* 17 (5): 809-12, 1996.

Elzawawy A: Treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis by allopurinol mouthwashes. *Oncology* 48 (4): 282-4, 1991.

EPSTEIN, J. B. *Infection prevention in bone marrow transplantation and radiation patients*. NCI Monogr No. 9, 1990, pp. 73-85.

Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, et al.: A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77 (6): 610-4, 1994.

Epstein JB, Freilich MM, Le ND. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 169-74. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza

y cuello. Medicina Oral 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, et al.: The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 94 (6): 712-6, 2002.

Epstein JB, McBride BC, Stevenson-Moore P, Merilees H, Spinelli J. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of Streptococcus mutans and Lactobacillus species in patients treated with radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 172-8. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Medicina Oral 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Epstein JB, Schubert MM. Synergistic effect of sialogogues in management of xerostomia after radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 64: 179-82. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Medicina Oral 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of clorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. Spec Care Dent 1992; 12: 103-6. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Medicina Oral 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Ezzone S, Jolly D, Replogle K, et al.: Survey of oral hygiene regimens among bone marrow transplant centers. *Oncol Nurs Forum* 20 (9): 1375-81, 1993.

Fisher J, Scott C, Scarantino CW, et al.: Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (3): 832-6, 2003.

Franzen L, Henriksson R, Littbrand B, Zackrisson B. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Oncol* 1995; 34: 219-23. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Gava A, Ferrarese F, Tonetto V, Coghetto F, Marazzato G, Zorat PL. Può il trattamento profilattico delle mucositi micotiche migliorare il rispetto dei tempi di esecuzione della radioterapia nei tumori del capo e del collo?. *Radiol Med Torino* 1996; 91:452-5. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

GERCOVICH, Felipe Gustavo. *Manual de quimio, hormono e inmunoterapia*. Buenos Aires: Editorial V.D.B.S.R L., 1992.

Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al.: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 326 (13): 845-51, 1992.

GUCHELAAR, H. J.; VERMES, A. y MEERWALD, J. H. *Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment*. En: *Support Care Cancer*. No. 5. 1997, pp. 281-288.

GUNN, Christine. *Guidelines on patient care in radiography*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.

HARDMAN, Joel G.; LIMBIRD, Lee E. y GOODMAN Gilman, Alfred. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw Hill. Medical Publishing Division, 2001.

Isenberg SR, Hier LA, Chauvin PJ. Chemical burns of the oral mucosa: report of a case. *J Can Dent Assoc* 1996; 62:262-4. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Joyston-Bechal S. Prevention of dental diseases following radiotherapy and chemotherapy. *Int Dent J* 1992; 42: 47-53. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Jubelt B: Valacyclovir and famciclovir therapy in herpes zoster. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2 (6): 477-8, 2002.

Kami M, Machida U, Okuzumi K, et al.: Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 117 (1): 40-6, 2002.

KIRKWOOD, John M. et al (Editores). *Current cancer therapeutics*. Philadelphia: Churchill Livingstone, Current Medicine, 1996.

Leflore S, Anderson PL, Fletcher CV: A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf* 23 (2): 131-42, 2000.

Leucemia. En: <http://www.ondasalud.com/edicion/noticia/0,2458,5068,00.html>.

LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 11 (6): 1124-31, 1993.

LOBATO Mendizabal, Eduardo. *Actualización en leucemias*. México: Editorial Medica Panamericana, 1996.

Mahanna GK, Ivanhoe JR, Attanasio RA. Cone positioning device for oral radiation therapy. *J Prosthet Dent* 1994; 71: 600-2. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Manifestaciones orales de las enfermedades sistémicas y hematológicas. En: www.odontocat.com/patoralhemat.htm.

Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, et al.: Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. J Oral Pathol Med 21 (1): 33-7, 1992.

MCKAY, Judith. *La quimioterapia: guía de supervivencia*. Barcelona: Ediciones Obelisco, 1998.

Meunier F, Paesmans M, Autier P: Value of antifungal prophylaxis with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients. Eur J Cancer B Oral Oncol 30B (3): 196-9, 1994.

Meyerowitz C, Featherstone JDB, Billings RJ, Eisenberg AD, Shariati M, Zero DT. Use of an intra-oral model to evaluate 0,05% sodium fluoride mouthrinse in radiation-induced hyposalivation. J Dent Res 1991; 70: 894-8. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Medicina Oral 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

MILONE, Gustavo. *Quimioterapia*. En: <http://www.fundaleu.org/tratamientos.htm>.

MYERS, R. A. y MARX, R. E. *Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery*. NCI Monogr, No. 9, 1990, pp. 151-157.

Naesens L, De Clercq E: Recent developments in herpesvirus therapy. Herpes 8 (1): 12-6, 2001.

National Institutes of Health Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Bethesda, Maryland, April 17-19, 1989. NCI Monogr (9): 1-184, 1990.

Nelson GM: Biology of taste buds and the clinical problem of taste loss. *Anat Rec* 253 (3): 70-8, 1998.

Oakley C, Epstein JB, Sherlock CH: Reactivation of oral herpes simplex virus: implications for clinical management of herpes simplex virus recurrence during radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84 (3): 272-8, 1997.

Olsson H, Axéll T, Carlsson A, Bogentoft C. Objective and subjective efficacy evaluation of various polymerbased saliva substitutes. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 37-9. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

Olsson H, Axéll T. Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and carboxymethylcellulose. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 316-9. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

O'Toole EA, Goel M, Woodley DT: Hydrogen peroxide inhibits human keratinocyte migration. *Dermatol Surg* 22 (6): 525-9, 1996.

Overholser CD, Peterson DE, Bergman SA, et al.: Dental extractions in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *J Oral Maxillofac Surg* 40 (5): 296-8, 1982.

PELTON, Ross. *Las alternativas en la terapia del cáncer*. Madrid: Editorial Edaf, 1997.

PETERSON, D. *Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients*. NCI Monogr, No. 9, 1990, pp. 61-71.

_____ Effect of misoprostol in reducing oral mucositis in stem cell transplant patients. [Abstract] Proceedings of the 11th Multinational Association of Supportive Care Cancer 67, 1999.

_____ Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. NCI Monogr (9): 61-71, 1990.

Peterson DE, Minah GE, Overholser CD, et al.: Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. J Clin Oncol 5 (9): 1461-8, 1987.

Pharmacotherapy handbook. Stamford: Appleton & Lange, 2000.

Pillitteri LC, Clark RE: Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. Bone Marrow Transplant 22 (5): 495-8, 1998.

PINEDO, Herbert y GIACCONE, Giuseppe (Editores). *Drug resistance in the treatment of cancer*. New York: Cambridge University Press, 1998.

Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, et al.: Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. Support Care Cancer 10 (6): 466-73, 2002.

Reusser P: Management of viral infections in immunocompromised cancer patients. Swiss Med Wkly 132 (27-28): 374-8, 2002.

Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al.: A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 72 (7): 2234-8, 1993.

ROCKE, L. K.; LOPRINZI, C. L.; LEE, J. K. *et al.* A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer*, Vol. 72, No. 7, 1993, pp. 2234-2238.

ROVIROSA, A. *Xerostomía radioinducida*. Barcelona: Hospital Clinic i Universitari, 2000.

RUIZ, V. *et al.* Eficacia de la orgoteína en el tratamiento de la fibrosis y xerostomía radioinducidas. En: *Revista Oncología*. No. 18. 1995, pp. 60-64.

SANCHIZ Medina, F. *Tratado de radioterapia oncológica*. Barcelona: Espaxs, 1994.

SCHUBERT, M. M.; EPSTEIN, J. B. y PETERSON, D. E. *Oral complications of cancer therapy*. In: YAGIELA, J. A.; NEIDLE, E. A. y DOWD, F. J. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1998, pp. 644-655.

SCHUBERT M. M.; PETERSON, D. E. y LLOID, M. E. *Oral complications*. In: THOMAS, E. D.; BLUME, K. G. y FORMAN, S. J. (Editors). *Hematopoietic Cell Transplantation*. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 1999, pp. 751-763.

_____ Oral complications. In: Blume KG, Forman SJ, Applebaum FR, eds.: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rd ed. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 2004, Chapter 67.

Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, et al.: A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum* 29 (7): 1063-80, 2002.

Silverman S Jr: Complications of treatment. In: Silverman S Jr, ed.: *Oral Cancer*. 5th ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc, 2003, pp 113-28.

SKEL, Roland T. *Quimioterapia del cáncer*. Madrid: Marban, 2000.

Sonis S, Kunz A: Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65 (1): 19-22, 1988.

SONIS, S. T. *Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity*. *Oral Oncol*, Vol. 34, No. 1, 1998, pp. 39-43.

SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. y MCGUIRE, D. B. (Editors). *Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, No. 29, 2001, pp. 1-54.

SONIS, S. T.; WOODS, P. D. y WHITE, B. A. *Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment*. *NCI Monogr*, No. 9, 1990, pp. 29-32.

SUTHERLAND, S. y BROWMAN, G. *Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials*. En: *Internacional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. No. 49. 2001, pp. 917-930.

Toljanic JA, Hagen JC, Takahashi Y, Shapiro RD. Evaluation of the substantivity of a chlorhexidine oralrinse in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 1055-9. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

TROTTI, A. *Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues*. En: *Internacional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. No. 47. 2000, pp. 1-2.

TROTTI, A.; BYHARDT, R. *et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy*. En: *Internacional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. No. 47. 2000, pp. 13-17.

VERDÚ Rotellar, J. M. *et al. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia*. En: *Revista MEDIFAM*. Vol. 12, No. 7. Barcelona: Instituto de Oncología Radioterápica, julio de 2002, pp. 426-435.

VIÑALS, H. y CHILENOS, E. *Patología y pseudopatología lingual*. En: *FMC*. No. 8. 2001, pp. 290-306.

WASSERMAN, T. *et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer*. En: *Internacional Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. No. 48. 2000, pp. 1035-1039.

Weerkamp AH, Wagner K, Vissink A, 'S-Gravenmade EJ. Effect of the application of a mucin-based saliva substitute on the oral microflora of xerostomia patients. *J Oral Pathol* 1987; 16: 474-8. Citado en: Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A,

Serrano Martínez C. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Medicina Oral 1998;3: 136-47. En: <http://www.uv.es/medicina-oral/revista10/silvestree.html>.

WHITTAKER, J. A. *Leukaemia*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992.

Williford SK, Salisbury PL 3rd, Peacock JE Jr, et al.: The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. J Clin Oncol 7 (6): 798-802, 1989.

WOO, S. B. y MATIN, K. *Off-site dental evaluation program for prospective bone marrow transplant recipients*. J Am Dent Assoc, Vol. 128, No. 2, 1997, pp. 189-193.

Zaia JA: Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 35 (8): 999-1004, 2002.

Zheng WK, Inokuchi A, Yamamoto T, et al.: Taste dysfunction in irradiated patients with head and neck cancer. Fukuoka Igaku Zasshi 93 (4): 64-76, 2002.