

T.C.  
00606

USO DE LA SALIVA AUTOLOGA Y ARTIFICIAL EN PACIENTES QUE  
PRESENTAN CANCER DE CABEZA Y CUELLO

Monografía para optar al título de Odontólogo

Investigadores: Nelsy Patricia Romero Jola 912321  
Adriana Sánchez Juanias 922290  
Pilar Camargo Noguér 922295  
Sara Teresa Rosales Acevedo 922301

Tutor: Dr. Rafael Palencia Díaz Od.  
Especialista en Farmacología

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO  
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 1997

6-17-01-104

## AGRADECIMIENTOS

### DEDICATORIA

A nuestros padres, a nuestros maestros, a nuestra Patria y a Dios.

Es dulce y prodigiosa la sabiduría y el investigar, por esto la cantamos;  
porque el sol nos reconoce y porque el campo huele a primavera y porque  
en este tallo cada fruto que es una pregunta tiene una respuesta. Gracias a  
la riqueza que se consigue al investigar.

Nelcy

Pilar

Adriana

Sara Teresa

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestros padres, quienes fueron la luz que resplandeció el camino para alcanzar este propósito, el cual nos llena de satisfacción

A Eddy Parra Pinilla, quien fue el motivo de inspiración de esta monografía

Al Colegio Odontológico Colombiano, quien siembra su espíritu de investigación siempre en pro del bienestar, salud y calidad de vida

Al doctor Rafael Palencia Díaz, nuestro supervisor de la monografía, quien estuvo solícito a nuestras inquietudes en la investigación

Al doctor Federico Tortello N. Instituto Nacional de Cáncer

Al Colegio Odontológico Colombiano, por el servicio de MED-LINE.

A la Pontificia Universidad Javeriana, por su calor humano y servicio, uso de Internet y servicio de biblioteca

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág</b>
INTRODUCCION	
1. SALIVA	2
1.1 DEFINICIÓN	2
1.2 LAS PRINCIPALES GLÁNDULAS SALIVALES Y SU ESTRUCTURA	4
1.3 FUNCIONES DE LA SALIVA	4
1.4 ASPECTOS CELULARES DE LA SECRECIÓN SALIVAL	5
1.5 SECRECIÓN DE PTIALINA	8
1.6 CONTROL NERVIOSO DE LA FUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	8
1.7 COMPOSICIÓN	10
1.7.1 Familia de las Células Acinares	10
1.7.2 Productos de Conducto y Estroma	16
1.8 CUTICULAS DENTALES	18
1.8.1 Cutícula temprana	19
1.8.2 Cutícula tardía	21

1.9	FORMACIÓN DE PLACA DENTAL	23
1.10	LÍQUIDO DEL SURCO GINGIVAL	25
1.10.1	Cutícula y formación de placa	26
1.11	FISIOPATOLOGÍA DE LA SECRECIÓN SALIVAL	26
1.12	ESTUDIOS FUTUROS Y APLICACIONES CLINICAS	27
1.13	DISFUNCION DE LA GLANDULA SALIVAL	28
	Xerostomía - Boca Seca	
	Saliva Artificial	
1.13.1	Ejemplos de drogas que provocan sequedad bucal	31
2.	CANCER DE LA GLANDULA TIORIDES; ESTUDIO A NIVEL NACIONAL	35
3.	PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE CANCER	36
3.1	EVOLUCION CLONAL DEL CANCER	37
3.2	AGENTES QUIMIOTERAPICOS USADOS PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CANCER	38
3.2.1	Fármacos citotóxicos	38
3.2.2	El desarrollo de resistencia a fármacos	38
3.2.3	Biológicos y tratamiento del cáncer	39
3.3	INFLUENCIA DE LA MASA TUMORAL SOBRE LA CURABILIDAD Y RELACIONES DE DOSIS-RESPUESTA	41
3.3.1	Dosis - Respuesta y Radioterapia	41
3.3.2	Dosis - respuesta y quimioterapia	41

3.4	TRATAMIENTO DE TUMORES LOCALIZADOS O REGIONALES	43
3.4.1	Tratamiento Quirúrgico	43
3.4.2	Operaciones con Láser	43
3.4.3	Radioterapia	44
3.4.4	Tipos de equipos de Radioterapia	44
3.4.5	Hipertemia	46
3.4.6	Tratamiento Fotodinámico	47
3.4.7	Elección de la modalidad local	47
3.5	TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO	48
3.5.1	Quimioterapia	48
3.6	TRATAMIENTO MULTIMODAL PRIMARIO	50
3.7	COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO	51
4.	SALIVA AUTOLOGA	53
5.	CONCLUSIONES	71
	BIBLIOGRAFIA	74

## INTRODUCCION

La búsqueda hacia una vida más confortable en pacientes que padecen de xerostomía como consecuencia de terapia de radiación para limitar la expansión de cáncer de cabeza y cuello; fue lo que nos llevó a desarrollar este tema.

Los desarrollos tecnológicos no han logrado evitar que esta consecuencia "la xerostomía" se logre erradicar; por eso, pacientes que la padecen necesitan recibir un tratamiento paleativo que les suministre una vida más llevadera. Se han hecho intentos por reemplazar una saliva autóloga por una saliva artificial, pero lo único que se ha obtenido es la mezcla de electrolitos que no suministran las propiedades ideales que nos da la saliva autóloga como son: inmunidad, anticuerpos, limpieza, protección, pero si logran humectar de una manera temporal las mucosas orales evitando la aparición de nuevas lesiones que hagan más complicado el tratamiento de cáncer.

Uno de los factores que más causa dificultad para el almacenamiento de la saliva autóloga es su mantenimiento, ya que sus componentes son muy versátiles y de muy difícil conservación.



## 1. SALIVA

### 1.1 DEFINICIÓN

La saliva se define como “el líquido secretado por las glándulas salivales que empieza la digestión de la comida”; la saliva sin embargo, es más que un simple líquido corporal, y no tiene la función limitada que sugiere esta definición. Las funciones de la saliva las aprecian mejor los individuos que tienen función salival disminuida o xerostomía (Mandel, 1.987). Estos sujetos sufren aumento de caries y enfermedad periodontal; su mucosa bucal está constantemente irritada e inflamada; les es difícil masticar y deglutir la comida y se les afecta el gusto. Estas observaciones clínicas en conjunto señalan la capacidad protectora de la saliva.

La saliva funciona en parte para formar películas protectoras tenaces o cutículas en las superficies bucales expuestas; estas cutículas dentales median mucho de las interacciones que se presentan en las superficies intrabucales. Por ejemplo, pueden servir como receptores para colonización bacteriana inicial, lo que permite la formación de grupos organizados o placas dentales. Estas placas dentales bacterianas dan lugar al inicio de

dos de las aflicciones humanas más frecuentes: caries y enfermedad periodontal.

La saliva "sana" que baña la cavidad bucal es fundamentalmente una mezcla de secreciones de las glándulas pares mayores (parótida, submandibular y sublingual) y las muchas menores (labial, bucal, glosopalatina; palatina y lingual). La saliva también contiene bacterias (cerca de  $10^8$  a  $10^9$ /ml); sus productos, tales como los ácidos orgánicos y las encimas, células epiteliales, restos de comida y los componentes del líquido del surco gingival.

La saliva contiene ptialina, una alfaamilasa que comienza la digestión del almidón. En las personas que no poseen glándulas salivales funcionantes, condición conocida como xerostomía, hay prevalencia de caries dentales e infecciones de la mucosa bucal. La secreción de saliva es un proceso activo. La composición iónica del líquido producido por las células acinares es similar a la del plasma.

Las células epiteliales que recubren los conductos de las glándulas salivales hacen modificaciones considerables de la composición iónica de la saliva a medida que ésta fluye por esos conductos. Las funciones de las glándulas salivales se controlan principalmente por el sistema nervioso autónomo; tanto la estimulación simpática como la parasimpática aumentan la velocidad total de secreción salival. Fisiológicamente hablando, el sistema parasimpático desempeña, por lejos, el papel más importante.

## **1.2 LAS PRINCIPALES GLÁNDULAS SALIVALES Y SU ESTRUCTURA**

En los seres humanos, las glándulas parótidas, las glándulas salivales más grandes, son glándulas enteramente serosas. Su secreción acuosa no posee mucinas. Las glándulas submaxilar y sublingual son mixtas (mucoserosas) y segregan una saliva más viscosa, que contiene mucinas.

En la cavidad oral hay presentes muchas glándulas. Las células acinares serosas poseen gránulos de zimógeno que contienen ptialina y quizá otras proteínas salivales. Las células acinares mucosas secretan mucinas glucoproteicas en la saliva. Los conductos que drenan los ácinos están recubiertos por células epiteliales cilíndricas que procesan la saliva para alterar su composición iónica. Los conductos intercalares drenan los ácinos en conductos intercalares drenan los ácinos en conductos algo mayores, que se vacían en conductos aun más grandes, y así sucesivamente. Un solo conducto más grande que todos lleva a secreción de cada glándula a la boca. Las glándulas salivales poseen un flujo sanguíneo extremadamente alto.

## **1.3 FUNCIONES DE LA SALIVA**

Las mucinas (glucoproteínas) producidas por las glándulas submaxilar y sublingual lubrican la comida, de modo que pueda tragarse más fácilmente.

La función digestiva principal de la saliva resulta de la acción de la ptialina sobre el almidón.

#### **1.4 ASPECTOS CELULARES DE LA SECRECIÓN SALIVAL**

No es claro el mecanismo de estos desplazamientos de los electrólitos, pero posiblemente exista en los conductos una bomba de sodio-potasio electrogénica. La secreción primaria no se debe a filtración, puesto que continúa con presiones en los conductos iguales a la presión sanguínea sistémica.

En el hombre no se produce durante el sueño secreción apreciable de las principales glándulas salivales, de modo que no existe secreción espontánea en sentido estricto. Esta se produce en respuesta a estímulos que llegan por vía de los nervios parasimpáticos y simpáticos. Los neurotransmisores que se encuentran en la unión neurosecretora son la acetilcolina y la noradrenalina, y ambas se encuentran en las células del segmento terminal. El caudal de saliva depende quizá de la cantidad de células del segmento terminal que secretan. Cuando la noradrenalina interactúa con receptores adrenérgicos.

Mientras que la velocidad de secreción de saliva está determinada principalmente por la secreción del segmento terminal, su composición

refleja fenómenos que tienen lugar en los conductos. El papel principal de los conductos está en la absorción, aunque también hay en ellos secreción.

El epitelio de los conductos es muy impermeable al agua. La absorción de sodio y cloruro se produce con mayor rapidez que la secreción de potasio y bicarbonato. En consecuencia, la saliva se vuelve hipotónica. Hay pruebas de que el cloruro sale de los conductos por transporte pasivo, mientras que podría haber un transporte activo de bicarbonato hacia los conductos y de sodio hacía el exterior de éstos (Young, 1979). La concentración intracelular de cloruro relativamente alta en las células de las glándulas salivales no ha sido explicada todavía (Peterson, 1981). La secreción de potasio y bicarbonato en los conductos tiene lugar en respuesta a estímulos nerviosos tanto simpáticos como parasimpáticos (Schneyer y col. 1972). Como ocurre siempre que hay secreción de bicarbonato, podría ser importante la presencia de anhidrasa carbónica en las células de los conductos y serosas (Leder y Tritschler, 1966).

Las glucoproteínas de la saliva comprenden mucinas que contienen ácido siálico y sulfalosas neutras. La porción proteica de la mucina es muy constante, pero los azúcares varían. Las sustancias de grupos sanguíneos representan un grupo de glucoproteínas salivales, que son producidas en las células mucosas. El segmento secretor se forma en las células del conducto o en las seromucosas del segmento terminal, y podría unirse al dímero de

IgA en la membrana basolateral de la célula y luego movilizarse hacia la porción apical para su secreción.

La saliva de las glándulas parotídea y submaxilar humanas contiene tanto calcio como fósforo. La concentración de calcio en la saliva submaxilar es más o menos el doble de la concentración en la saliva de parótida. Alrededor de las dos terceras partes del calcio es dializable, y el resto se encuentra fijado a proteínas (Mandel y col., 1964). El volumen de saliva y la excreción de calcio fueron mucho mayores en la saliva estimulada por el parasimpático, pero la excreción de amilasa era considerablemente superior con el estímulo simpático. Debido a la estimulación de los nervios parasimpáticos, el calcio fue transferido del plasma a la saliva sin ser acumulado en los gránulos, mientras que con estímulo simpático todo el calcio era compactado en los gránulos junto con la amilasa (Schneyer y col., 1978).

Cuando se aumentó la frecuencia del estímulo eléctrico del nervio aumentó la secreción de saliva parotídea. La concentración de calcio estaba en relación con el caudal de saliva, pero la concentración de amilasa era independiente de éste (Schnever, 1979). Analizando estos resultados podemos concluir que en la saliva el calcio se encuentra libre o asociado con amilasa y que la proporción entre los dos dependerá de la naturaleza del estímulo que provoca la secreción.

## **1.5 SECRECIÓN DE PTIALINA**

Las células acinares serosas poseen gránulos de zimógeno que contienen ptilaina en su citoplasma apical. La formación de gránulos de zimógeno procede por el camino clásico dilucidado por Palade, Siekevitz y col. la enzima se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y penetra a las cisternas del retículo endoplásmico. Las vesículas lisas que contienen la enzima recién sintetizada se mueven en dirección al aparato del Golgi, donde la enzima es encapsulada en vacuolas rodeadas por una membrana. El contenido de las vacuolas se condensa, y las vesículas resultantes se localizan en el citoplasma apical de la célula, donde se las reconoce como gránulos de zimógeno. Cuando se estimula la glándula para que segregue, los gránulos de zimógeno se fusionan con la membrana plasmática. Su contenido es liberado en la luz del ácino mediante el proceso de exocitosis. La ptilaina también puede segregarse por vía independiente de los gránulos de zimógeno.

## **1.6 CONTROL NERVIOSO DE LA FUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

Con excepción de la acción vasodilatadora de la bradiquinina y de la estimulación ductal del transporte de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{K}^+$  por la aldosterona que se ha mencionado, el control fisiológico de las glándulas salivales se realiza

sólo por medio del sistema nervioso autónomo. La estimulación de los nervios simpáticos o parasimpáticos que inervan las glándulas salivales estimulan la secreción de saliva, pero los efectos de los nervios parasimpáticos son más potentes y duran más que los del simpático. La interrupción de los nervios simpáticos no ocasiona defectos en la función de las glándulas salivales, de modo que el control fisiológico esencial se hace por medio del sistema nervioso parasimpático. Si se interrumpe la inervación parasimpática, las glándulas salivales se atrofian.

Las fibras simpáticas posganglionares que inervan las glándulas salivales provienen del ganglio cervical superior. Las fibras parasimpáticas preganglionares provienen de ramas de los nervios facial y glossofaríngeo (nervios craneales VII y IX, respectivamente), y hacen sinapsis con neuronas posganglionares dentro o cerca de las glándulas salivales. Las células y conductos acinares están inervadas por terminaciones nerviosas parasimpáticas.

La estimulación del parasimpático aumenta la síntesis y la secreción de ptialina y de mucinas, las actividades de transporte del epitelio de los conductos, en gran medida el flujo sanguíneo a las glándulas y estimula el metabolismo glandular y el crecimiento de las glándulas.

La estimulación simpática y las catecolaminas circulares también estimulan la secreción salival, principalmente por vía de receptores betaadrenérgicos.

La estimulación simpática ocasiona la contracción de las células miopiteliales que rodean ácidos y conductos, y la constricción de los vasos sanguíneos, con reducciones consecuentes del flujo sanguíneo a la glándula salival. La estimulación de la secreción salival resulta de la estimulación de los nervios simpáticos es transitoria.

## **1.7 COMPOSICIÓN**

Cada glándula salival produce una secreción característica y compleja que consiste en electrolitos, proteínas, glucoproteínas y lípidos, cada uno de los cuales difiere significativamente del plasma. De hecho, un aumento en las concentraciones salivales de constituyentes como son sodio, cloro y albúmina serosa es signo de alteraciones glandulares salivales en las que está afectada la barrera saliva-sangre.

En general, los componentes inmunitarios y no inmunitarios de la saliva (IgA secretoria) aportan una barrera protectora inicial contra la invasión de sustancias y patógenos extraños en la cavidad bucal (Mandel, 1987).

### **1.7.1 Familia de las Células Acinares**

**Mucina.** Son glucoproteínas de peso molecular alto constituida por más de 40% de carbohidratos. El péptido principal de las mucinas contiene un gran

número de cadenas laterales de carbohidratos, que varían de tamaño, composición y peso (Tabak y col., 1982). Se han identificado dos mucinas químicamente diferentes en la saliva submandibular y sublingual del ser humano.

**Proteínas ricas en prolina y glucoproteínas.** En general las propiedades viscoelásticas de las mucinas ayudan a la formación del bolo alimenticio para una masticación y deglución eficaces; sin embargo, las diferencias estructurales entre las dos mucinas indican que pueden participar en funciones diferentes. Por ejemplo, la MG1 funciona en las interfases de tejido duro y blando para aportar una barrera de permeabilidad para protección contra las agresiones del entorno y la desecación. En proporción similar a esta función propuesta, la MG1 también puede actuar como glucoproteína lubricante para reducir al mínimo la abrasión entre las superficies dentales ocluyentes.

Al combinarse con factores antimicrobianos en la saliva, la MG1 también puede actuar como portador para localizar estas moléculas protectoras en las interfases tejido-entorno. Varios estudios muestran que la adhesión bacteriana a la superficie dental está mediada por mucinas salivales que cubren la superficie dental como parte de la cutícula adquirida del esmalte. En contraste, la cubierta de las bacterias no adheridas mediante moléculas salivales como mucinas pueden impedir su adhesión a las superficies

bucales y así facilitar la limpieza microbiana de la cavidad bucal; estas interacciones son selectivas y pueden ser medidas, en parte, por las cadenas de carbohidratos de las mucinas.

Esta superfamilia de unos 20 miembros comprende fosfoproteínas básicas y ácidas y glucoproteínas básicas que se caracterizan por su contenido de aminoácido, de 75 a 85% de prolina, glutamina y glicina (Bennick, 1987). Estudios recientes indican que la mayor parte de estas moléculas provienen de seis genes mediante RNA diferencial y modificaciones combinatorias y postraslacionales de los productos del gen. Estas moléculas también presentan polimorfismo genético manifestado en los individuos como diferencias en el número y estructura de las proteínas ricas en prolina. En conjunto, estas moléculas representan una cantidad sustancial del total de proteínas salivales; las fosfoproteínas ricas en prolina pueden fijar calcio, tienen gran afinidad por la hidroxiapatita y forman parte la cutícula adquirida del esmalte.

Además, las fosfoproteínas ácidas ricas en prolina pueden evitar la precipitación de las sales de fostafo-calcio y así proteger la superficie dental de la desmineralización y formación de cálculo. Se halló una correlación negativa entre la concentración de fosfoproteínas ácidas ricas en prolina en saliva y placa dental, lo cual indica que las bacterias de la placa pueden influir la vida media de estas moléculas *in vivo*. Las glucoproteínas ricas en

prolina aportan propiedades lubricantes a la superficie dental, sobre todo cuando se combina con la albúmina serosa, constituyente principal del líquido del surco gingival (Hatton y col., 1985; Levine y col., 1987 a). Las fosfoproteínas ricas en prolina y las glucoproteínas tienen una función en la modulación de la flora bucal; la base péptida de estas moléculas media la adhesión del *Actinomyces viscosus* a la superficie del esmalte y la porción de carbohidrato de las glucoproteínas funciona para mediar la adhesión y eliminación de estreptococos o ambas cosas (Bergy y col., 1986; Gibbons y Hay, 1988).

**Histatinas y Estaterina.** Las histatinas son una familia de péptidos básicos pequeños caracterizados por gran contenido de histidina. Se han identificado por lo menos siete miembros, uno de los cuales está fosforilado; varían en tamaño de tres a cinco kilodaltons. Estas moléculas también forman parte de la cutícula adquirida del esmalte e inhiben la precipitación de sales de fosfato de calcio; es interesante que estas proteínas en la actualidad muestran actividades bactericidas y fungicidas. Las histatinas pueden impedir el desarrollo de *Candida albicans* de un estado vegetativo no infeccioso a una modalidad germinativa infecciosa (Pollock y col.; Oppenheim y col., 1988). Por último estos péptidos básicos ayudan a mantener el pH relativamente neutral en la cavidad bucal. La estaterina es un fosfopéptido rico en tirosina que contiene 43 aminoácidos residuales, los cuales evolucionaron de un gen de histatina ancestral común; esta molécula

fija calcio, tiene gran afinidad por la hidroxiapatita y desempeña una función en la desmineralización al obstaculizar la precipitación de sales de fosfato de calcio (Schlesinger y Hay, 1977).

**Cistatinas.** Estas moléculas constituyen un grupo diverso de inhibidores tiolproteasa que se encuentran en varios tejidos y líquidos corporales, entre ellos la saliva. Están presentes por lo menos siete cistatinas en la saliva del ser humano; difieren ligeramente en peso molecular (14 a 15 kilodaltons), carga y grado de fosforización (Al-Hashimi y col., 1988). Su habilidad para combinarse con mucinas sirve para llevar las cistatinas a diversas superficies bucales donde pueden desempeñar una función en los procesos de remineralización/desmineralización y evitar el crecimiento y actividad de la tiol-proteasa de los patógenos bucales.

**Alfa-amilasas.** Esta familia representa la enzima más abundante de la saliva; se divide en grupos glucosilados o no glucosilados (62 o 55 kilodaltons, respectivamente). Cada grupo contiene varias isoenzimas que difieren en la base en sus propiedades de carga (Zakowski y Bruns, 1985). Durante mucho tiempo se pensó que la función principal de esta metaloenzima que requiere calcio era la preparación de almidones para la digestión mediante la hidrolización de enlaces alfa 1, 4 en polisacáridos que contienen glucosa para productos finales de glucosa y maltosa. Recientemente se han descrito funciones adicionales para esta molécula.

Su habilidad de obstaculizar el crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae*, su presencia en la cutícula adquirida del esmalte y su capacidad de fijar el *Streptococcus sanguis* indican una función en la colonización microbiana bucal.

**Peroxidasas salivales.** El sistema de peroxidasas salivales consta de la enzima peroxidasa (por lo menos dos especies de 78 y 80 kilodaltons), el ion tiocianato ( $\text{SCN}^-$ ) y peróxido de hidrógeno. La enzima cataliza la oxidación del  $\text{SCN}^-$  por  $\text{H}_2\text{O}_2$ , lo cual genera formas reactivas oxidadas de tiocianato como el OSCN<sup>-</sup> (Mansson-Rahemtulla y col., 1988). Estos productos causan intoxicación directa en gran variedad de microorganismos que incluyen al *Streptococcus mutans*.

La peroxidasa salival también neutraliza los efectos nocivos del peróxido de hidrógeno que producen gran número de microorganismos bucales; es eficaz para reducir la producción de ácidos mediante la placa dental estimulada por la glucosa, y suprime la glucosa que toma el *S. mutans*.

**Anhidrasas carbónicas.** Estas metaloenzimas de zinc constituyen una familia de por lo menos seis isoenzimas diferentes y producen la hidratación reversible del bióxido de carbono. Probablemente tienen una función en la formación del bicarbonato y así contribuyen a la capacidad amortiguadora de la saliva.

### 1.7.2 Productos de Conducto y Estroma

**Lactoferrina.** Esta glucoproteína de 76 kilodaltons fija dos átomos de hierro por molécula, con la unión simultánea de dos moléculas de bicarbonato. La función probable de la lactoferrina en la cavidad bucal es antimicrobiana y se debe en parte a su habilidad de secuestrar el hierro; además, posee un efecto bactericida directo independiente del hierro, en diversas cepas de estreptococos mediado por un sitio blanco aniónico para lactoferrina en la superficie de estos microorganismos (Lassiter y col., 1987).

**Lisozima (muramidasa).** Esta proteína básica de 14 kilodaltons, lisa las paredes celulares de las bacterias grampositivas al hidrolisar las uniones glucosídicas beta 1,4 entre el ácido *N*-acetilmurámico y los componentes péptido-glucanos *N*-acetil glucosamina. La lisozima también mata las bacterias insensibles a su actividad muramidasa, al activar la(s) enzima(s) bacterianas endógenas (Pollock y col., 1987). La combinación de lisozimas con mucinas aporta un mecanismo por el que la enzima lleva a cabo su función en diversas interfases hísticas. Además, la lisozima también agrega ciertas bacterias, con lo cual las elimina de la cavidad bucal.

**IgA secretoria.** Esta glucoproteína es la inmunoglobulina predominante en todas las secreciones mucosas, entre ellas la saliva (McNabb y Tomasi, 1981). Está compuesta de un dímero IgA (300 kilodaltons); un componente

secretorio (70 kilodaltons) y una cadena J (15 kilodaltons). La cadena J conecta dos moléculas de IgA en un dímero, mientras el componente secretorio estabiliza la molécula y disminuye su susceptibilidad de ser atacada por ácidos o proteasas en la cavidad bucal. En general las inmunoglobulinas secretorias participan en la regulación local de los antígenos del entorno (antígenos solubles) al aportar una "primera línea de defensa" vía recursos inmunológicos en la cavidad bucal. La capacidad de la IgA para fijar antígenos es un proceso benéfico, ya que la agregación local de microorganismos bucales evita su adhesión a las superficies de tejido duro y blando y así impide la invasión microbiana infrasuperficial a los tejidos más profundos del huésped. La presencia de anticuerpo local también funciona en la neutralización viral, atenuación de crecimiento viral y replicación en las superficies bucales así como neutralización y eliminación de toxinas y antígenos del alimento.

**Calicreína.** Es una glucoproteína de 27 a 40 kilodaltons que consta de una cadena única de polipéptidos; es una proteasa serina que puede separar péptidos C y N terminales a partir de proteínas y cistatinas ricas en prolina, respectivamente.

Este procesamiento postraslacional de los productos de las células acinares se lleva a cabo en el conducto secretorio antes de que las moléculas entren en la cavidad bucal; la importancia funcional de estos sucesos queda por determinarse.

Proteínas principales en la saliva del ser humano \*

	Función ( es )									
	Formación de cutículas intrabucales	Lubricación de tejidos duros y blandos	Limpieza selectiva y adherencia de microflora	Actividad antimicrobiana	Sustrato microbiano	Digestión y gusto	Capacidad Amortiguadora	Procesamiento proteolítico	Complejo heterotípico	Reminer desminer
Familia de células acinares										
Mucinas	+	+	+		+	+			+	
Proteínas y glucoproteínas ricas en prolina	+	+	+		+					+
Histatinas y estaterina	+			+			+			+
Cistatinas	+			+	+				+	+
Amilasas	+		+	+		+			+	
Peroxidasas				+			+			
Anhidrasas carbónicas							+			
Productos de conducto y estroma										
Lactoferrina	+		+	+						
Lisozima	+		+	+					+	
IgA secretora	+		+		+				+	
Calicreina								+		
Fibronectina	+		+		+				+	

Constituyentes principales de saliva de parótida, submandibular y sublingual del ser humano.

## Composición salival en adultos normales

	<u>Valores promedio</u>		
	Parótida	Submandibular	Plasma
<b>Electrolitos (mgEq/L)*</b>			
Potasio (K <sup>+</sup> )	20	17	4
Sodio (Na <sup>+</sup> )	23	21	140
Cloro (Cl)	23	20	105
Bicarbonato (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	20	18	27
Calcio (Ca <sup>2+</sup> )	2	4	5
Magnesio (Mg <sup>2+</sup> )	0.2	0.2	2
Fósforo (HPO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> )	6	5	2
<b>Orgánicos (mg/100 ml)+</b>			
Proteína++	221	132	7000
Lípidos++	8	8	600
Carbohidratos ⚡	31	15	
Sulfato ⚡	1	3	4
Viscosidad (centipoise)	0.9	1.8	
Lubricación (gliserol)	63	64	
pH	6.8-7.2	6.8-7.2	7.4

\*Datos tomados de Mandel (1.988).

+Los valores provienen de parótida estimulada por ácido cítrico y salivas submandibular y sublingual.

++Datos tomados de Slomiany y col. (1.982).

⚡ Datos tomados de Levine y col. (1.978).

|| Datos tomados de Levine y col. (1.987 a).

**Fibronectina.** Es una glucoproteína de peso molecular alto (450 kilodaltons), que se encuentra en superficies celulares, membranas basales, matrices extracelulares y tejido conjuntivo, así como en gran variedad de líquidos corporales que incluyen suero y saliva. La fibronectina se identifica a lo largo de la interfase entre diente y tejido conjuntivo gingival así como a lo largo de la interfase de unión epitelio-cemento; en las superficies celulares epiteliales impide la adhesión de patógenos posibles como *Pseudomonas aeruginosa* (Woods, 1987). Además, la combinación de la fibronectina de la superficie celular con las moléculas salivales (p. ej., alfa amilasas) puede evitar la colonización epitelial de bacterias gramnegativas tales como *Escherichia coli* (Hasty y Simpson, 1987).

## 1.8 CUTICULAS DENTALES

La cutícula se define como una biopelícula delgada. Antes se creía que la película salival se formaba en la boca, en una superficie dental limpia, y se denominó *cutícula adquirida del esmalte*. Sin embargo, recientemente han surgido varios conceptos nuevos con referencia a la índole de la cutículas dentales (Levine y col., 1985). Primero, las películas se forman en todas las superficies bucales, entre ellas esmalte, cemento, mucosa (epitelio bucal queratinizado y no queratinizado), aparatos y restauraciones bucales; además, la superficie de la microflora bucal adherente puede cubrirse con una película o cutícula derivada de los líquidos que la bañan. Segundo,

estos líquidos tienen constituyentes de la saliva, líquido del surco gingival, así como productos microbianos y celulares. Tercero, la deposición selectiva de estos constituyentes sobre diversas superficies bucales da lugar a cutículas de composición diferente.

La cutícula mejor estudiada es la adquirida del esmalte; se ha observado su formación al examinar dientes de extracción reciente o de manera más conveniente, al colocar tiras de plástico o coronas epóxicas en la cavidad bucal como análogos de los dientes (Brecx y col., 1981). Morfológicamente, la cutícula y la placa dental en estas superficies plásticas se parecen a las que se observan en los dientes; la inspección con microscopio electrónico de la cutícula adquirida del esmalte revela una capa delgada, amorfa, electrodensa, inmediatamente adyacente a la superficie dura. El grosor de esta cutícula varía de sitio a sitio, pero se ha informado que va de 1 a 2  $\mu\text{m}$ .

### **1.8.1 Cutícula temprana**

Muchos estudios muestran que la cutícula adquirida del esmalte se forma muy rápido (dos horas) en una superficie dental limpia. Esta cutícula se denomina *cutícula temprana* y se caracteriza por ausencia de bacterias y sus productos. Los colorantes histoquímicos indican que cutícula está compuesta de proteínas y glucoproteínas; el perfil del aminoácido de la cutícula temprana adquirida (dos horas) *in vivo* demuestra un alto contenido

de treonina, serina y alanina, pero menos prolina que la saliva, lo cual indica que se lleva a cabo una absorción selectiva de los componentes salivales en la superficie del diente. Estudios recientes indican que sólo ciertos miembros de las familias de proteínas salivales participan en la formación de cutícula temprana del esmalte; es notable que los componentes que no tienen origen en las glándulas salivales también están presentes en la cutícula del esmalte adquirida de modo temprano. Estos constituyentes, entre ellos albúmina, se originan del líquido del surco gingival.

La formación de cutícula entraña una combinación de fuerzas físicas (iónica, hidrofóbica, fijación de hidrógeno y van der Waals) entre las superficies bucales y los componentes orgánicos e inorgánicos de los líquidos que la rodean; ya que el esmalte limpio tiene más grupos accesibles de fosfato que iones de calcio, la adsorción de moléculas en esta superficie engloba la interacción de estos grupos de fosfato con los de iones de calcio en saliva para formar "puentes" con grupos de carga negativa (carboxil, fosfato, sulfato y ácido siálico) en los componentes del líquido del surco y salival (Rolla, 1983). Además, los grupos con carga positiva en los componentes salivales interactúan de manera directa con los de fosfato en la superficie del esmalte.

Las funciones protectoras de la cutícula temprana del esmalte coinciden en gran medida con las de la saliva. Primero protegen de la desecación las

superficies subyacentes, ya que muchos de sus componentes (en especial mucinas) están muy hidratados y retienen agua. Las glucoproteínas en las cutículas tienen una función en la lubricación al disminuir las fuerzas de fricción entre las superficies dentales ocluyentes al deslizarse una contra otra. Las cutículas concentran de manera selectiva sustancias antimicrobianas, inmunoglobulinas, lisozimas y cistatinas en las diferentes superficies bucales; las fosfoproteínas en las cutículas participan en los procesos de remineralización-desmineralización para controlar la solubilidad de las superficies mineralizadas y prevenir la formación de cálculo.

### **1.8.2 Cutícula tardía**

Con el tiempo, la cutícula temprana sufre una transición que entraña la modificación de los constituyentes existentes, así como la superposición en los componentes adicionales o modificados salivales o del surco gingival y los productos bacterianos, o ambos, o su adquisición. El condicionamiento de las cutículas tempranas se debe en parte al procesamiento llevado a cabo por las enzimas de la saliva que se originan en las bacterias, células epiteliales descamadas y leucocitos polimorfonucleares (PMN) que entran a la saliva a partir del líquido del surco. La formación de la cutícula tardía con probabilidad incluye las interacciones proteína-proteína o proteína-carbohidrato, que también pueden ser de naturaleza estereoespecífica; por ejemplo, *A. viscosus* y *E. mitis* producen una neuraminidasa que separa los

residuos del ácido siálico terminal en las glucoproteínas en saliva o cutículas tempranas para exponer los residuos de la penúltima galactosa (Costello y col., 1979; Ellen y col., 1980; Murray y col., 1984). Esta modulación estructural produce componentes salivales modificados en la cutícula o deposición de componentes modificados a partir de la saliva, la cual aporta receptores para la adhesión de adhesinas o proteínas fijadoras en las bacterias bucales como la lectina fijadora de galactosa en el *A. viscosus*. Estos descubrimientos coinciden con las observaciones experimentales que muestran que las cutículas salivales tratadas con neuraminidasa fijan menos al *Streptococcus sanguis*, pero tienen más residuos de galactosa expuestos que sirven como receptores que facilitan la adhesión de *S. mutans*.

Otras bacterias como el *S. sanguis* producen una proteasa IgA que separa de manera específica esta inmunoglobulina en su región (Kilian y col., 1983). La acción de esta enzima afecta la función protectora de la IgA al modular la flora bucal. Estudios recientes demuestran la presencia de productos bacterianos como glucosiltransferasas del *S. mutans* en la película tardía.

Esta enzima sirve como una adhesina para facilitar la adhesión del microorganismo a la superficie dental (Rolla y col., 1983). En conjunto, estos mecanismos son importantes para la colonización inicial y conversión posterior de la flora bucal de una dominada por bacterias grampositivas en

estado de salud, a una dominada por bacterias gramnegativas en enfermedad mediada por placa.

## 1.9 FORMACIÓN DE PLACA DENTAL

Gran parte de las bacterias en la cavidad bucal se eliminan y sólo una fracción pequeña puede adherirse y persistir. Este retiro o limpieza se lleva a cabo mediante el enjuague mecánico debido a movimientos fisiológicos (p. ej., masticación, deglución y fonación) y se facilita por la fijación de componentes en la saliva a adhesinas que hay sobre las bacterias. Estas interacciones resultan en aglutinación y deglución de las bacterias (agregación mediada por saliva), lo cual evita su adhesión a las superficies bucales. No obstante, se presenta adherencia selectiva y colonización de algunas bacterias, pero no de otras, a las cutículas dentales, pese a los grandes esfuerzos dirigidos a desterrar las bacterias de la cavidad bucal.

La formación de placa dental se divide en dos etapas; la primera incluye la adherencia de bacterias al diente, y la segunda, la maduración de placa, incluye multiplicación o crecimiento de bacterias adherentes y sucesión **microbiana posterior (Gibbons y van Houte, 1980)**. Después del contacto inicial casual, la adhesión bacteriana a las cutículas del esmalte se presenta por dos mecanismos diferentes pero complementarios; uno de ellos abarca las fuerzas no específicas (como la iónica, hidrofóbica, enlace de hidrógeno y de van der Waals) entre la superficie microbiana y la cutícula. Por

ejemplo, las interacciones iónicas que afectan los puentes de calcio pueden existir entre los componentes de carga negativa en la superficie bacteriana y en la cutícula; sin embargo, estas fuerzas no pueden explicar la adherencia bacteriana selectiva a varias superficies bucales. Por ejemplo, bacterias como *S. sanguis*, *S. mitis* y *A. viscosus* se encuentran en números mayores sobre los dientes que en los tejidos blandos; mientras que otros estreptococos (p. ej., *S. salivarius*) predominan en el dorso de la lengua. Así pues, puede presentarse otro mecanismo que entraña interacciones específicas o estereoquímicas entre las adhesinas de la superficie bacteriana y los componentes de la cutícula. Estas interacciones, análogas a las que se presentan entre anticuerpo y antígeno o enzima y sustrato son muy específicas y se superponen en las fuerzas no específicas antes descritas; por ejemplo, las cadenas de oligosacárido de mucina que terminan en ácido siálico se agrupan en las cepas de *S. sanguis*. Esta interacción es muy estereoespecífica e incluye una secuencia de trisacárido. Neu $\alpha$ 1, 3Gal $\beta$ ,3GalNAC, de unión de mucina a una proteína de enlace especializada o adhesina en la superficie bacteriana (Murray y col., 1982).

La segunda etapa de formación de placa incluye crecimiento, multiplicación y secuestro de microorganismos en la superficie dental cubierta por cutícula, seguida por sucesión microbiana. Aquí la saliva sirve como fuente de nutrientes conforme las proteínas salivales específicas son degradadas por ciertas bacterias con el fin de satisfacer sus requerimientos de aminoácidos

para su crecimiento. Después, una serie compleja de interacciones entre especies bacterianas diferentes permite la sucesión microbiana.

### **1.10 LIQUIDO DEL SURCO GINGIVAL**

Es un trasudado seroso alterado que se encuentra en el surco gingival; su flujo y composición sirven como medida o barómetro en la intensidad de inflamación gingival. Cuando la inflamación es leve, el líquido contiene todas las proteínas del plasma, así como elementos celulares como PMN; además se encuentran en la saliva ciertas enzimas proteolíticas que se originan de los contenidos lisosomales de estas células.

Cuando la inflamación es grave, la composición del líquido surcal se caracteriza por la aparición de productos bacterianos (p. ej., endotoxinas), productos de degradación del sistema inmunitario del huésped (p. ej., leucotrienos) y productos secundarios de la rotura del tejido conectivo (conjuntivo) (p. ej., condroitin sulfatos).

Clínicamente, la vigilancia del flujo del líquido del surco gingival y la calidad de sus componentes es útil en el diagnóstico para evaluar; 1) la gravedad de inflamación gingival; 2) la eficacia de higiene bucal; 3) la respuesta de tejidos al tratamiento periodontal y 4) la eficacia de fármacos (antibióticos) como auxiliares en el tratamiento periodontal.

### **1.10.1 Cutícula y formación de placa**

Estudios recientes indican que los componentes del líquido del surco, que incluyen albúmina y enzimas lisosomales, inhiben la adherencia *del S. sanguis* y, en menor grado, la de *Bacteroides gingivalis* a la superficie dental (Cimasoni y col., 1987). Asimismo, las enzimas en el surco tienen un poderoso efecto lítico en los microorganismos bucales; así, los componentes orgánicos que contribuyen a las cutículas que cubren el esmalte y el cemento de las superficies marginales tienen una función en la colonización de la flora bucal.

### **1.11 FISIOPATOLOGÍA DE LA SECRECIÓN SALIVAL**

La distribución de las glándulas salivales en el curso del tratamiento con radiaciones de tumores malignos de la cabeza y el cuello o la pérdida de la función secretora de las glándulas en la enfermedad de Sjögren puede exacerbar las caries dentarias y alterar la deglución.

La fibrosis quística o la mucoviscidosis están asociadas con un aumento de la viscosidad de las secreciones exocrinas. Las glándulas parotídeas de estos pacientes secretan saliva con una concentración de sodio superior a la normal, lo cual sugiere un déficit de la absorción de aquél en los conductos (Marmar y col., 1966; Mandel y Wortman, 1976).

## 1.12 ESTUDIOS FUTUROS Y APLICACIONES CLINICAS

El aumento del conocimiento que se refiere a la estructura de las proteínas salivales esclarece más acerca de los mecanismos precisos mediante los cuales estas moléculas llevan a cabo sus funciones biológicas. Dichos estudios se amplían mediante la aplicación de pruebas específicas como anticuerpos monoclonales y reactivos genéticos que reconocen los elementos estructurales diferentes o dominios dentro de las moléculas salivales individuales. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales nos permiten determinar la orientación espacial, conformación y distribución de los dominios estructurales dentro de las moléculas salivales; además, estos reactivos permiten la identificación y cuantificación de los dominios estructurales definidos dentro de la cutícula y placa, y así aportan información acerca de la presencia o accesibilidad de estos dominios en las superficies de tejido duro o mucoso seleccionado. Por último, las investigaciones inmunológicas y genéticas serán valiosas en el diagnóstico de las enfermedades y alteraciones bucales, tales como el síndrome de Sjögren, xerostomía y neoplasias de glándulas salivales, en los cuales se manifiestan las alteraciones en los perfiles estructurales de las moléculas salivales.

El conocimiento de la estructura y función precisas de las moléculas salivales seleccionadas también permite el diseño determinado y la síntesis

de las moléculas salivales de manejo acostumbrado para su uso como salivas artificiales. Una saliva artificial ideal debiera ser de larga duración, aportar lubricación, evitar la colonización de microflora patógena, inhibir la desmineralización y mejorar la remineralización de los tejidos duros, así como cubrir los tejidos bucales blandos para protección contra agresiones y desecación producidos por el medio. En consecuencia, las salivas artificiales del futuro deben fabricarse a partir de una colección de dominios estructurales definidos que combinen las propiedades protectoras deseables de varias moléculas salivales. Por ejemplo, una saliva artificial podría incluir un dominio de remineralización a partir de una proteína rica en prolina junto con un dominio bactericida derivado de lactoferrina o peroxidasa salival. Este compuesto o molécula híbrida se puede usar entonces como sustituto de la saliva para combatir el aumento de caries dental y gingivitis vinculados con xerostomía.

### **1.13 DISFUNCION DE LA GLANDULA SALIVAL (XEROSTOMIA - BOCA SECA)**

La xerostomía, estado en el que la secreción salival está notablemente inhibida o aun totalmente detenida, tiene una etiología variada.

Puede ser un estado tanto temporario como permanente, dependiendo de la causa subyacente. La xerostomía temporaria aparece comúnmente como un efecto colateral de la administración de varias clases de drogas cuando se

interrumpe el uso de estas drogas, vuelve la salivación normal. La parotiditis recurrente, vista a menudo en los niños, es otra causa de xerostomía temporaria. Aunque la parotiditis puede ser resistente al tratamiento con drogas, la salivación normal habrá de volver después que la inflamación haya cedido.

La xerostomía permanente puede tener varias causas. Por ejemplo, la exposición de las glándulas salivales a la radiación durante el curso de un tratamiento de neoplasias malignas, de la región de la cabeza y del cuello, lleva a menudo a una disfunción de las glándulas salivales y a la cesación de la salivación. Las enfermedades autoinmunes generalizadas, como el síndrome de Sjögren, también pueden provocar xerostomía permanente. Esta enfermedad, vista con mayor frecuencia en mujeres de edad, se manifiesta por sequedad de la boca y perturbaciones en las secreciones lagrimales.

Independientemente de cuál sea la causa, los afectados de xerostomía pueden sufrir una diversidad de efectos. Pueden hacer una estomatitis, y los labios y los ángulos de la boca agrietarse y sangrar. La sequedad de la lengua y de la garganta suelen provocar una sensación quemante muy molesta, que a menudo se acompaña de dolor de garganta. Los pacientes que usan prótesis, completas o parciales, pueden verse forzados a usarlas cada vez menos tiempo, a medida que sus tejidos blandos se irritan y tal vez

se infectan. Puede ser difícil deglutir los alimentos debido a la carencia de lubricación. Todos estos síntomas, a su vez, pueden afectar la cantidad y la calidad del alimento ingerido y, en consecuencia, el estado de la salud sistémica del individuo. A menudo, las personas experimentan dificultades para hablar, a causa de la molestia y la carencia de lubricación bucal. El dormir se hace difícil, ya que los pacientes se despiertan periódicamente durante la noche con sequedad bucal y nasal. Finalmente, y de gran importancia, una disminución significativa del flujo salival generalmente lleva a caries rampantes, aun en aquellos individuos que hasta el momento no habían sido susceptibles.

La caries dental debe ser combatida vigorosamente empleando aplicaciones tópicas de fluoruros, realizadas por el profesional, combinado con un riguroso régimen en la casa de fluorización e higiene bucal prescrito por el odontólogo.

En muchos pacientes que sufren de xerostomía, la saliva artificial ha demostrado ser de gran beneficio para el cuidado de los tejidos blandos. Además, la facilidad de su uso combinado con su larga duración y sus propiedades humectantes y lubricantes efectivas, están haciendo que la saliva artificial sea bien aceptada por los pacientes. Varios de los productos comerciales contienen 2 ppm de fluoruro, mientras que otros no lo contienen. Aquellos que contienen fluoruro, son similares a un producto no

comercializado, que es empleado por la Administración de Veteranos en pacientes irradiados. Todos los productos comerciales contienen compuestos para dar la viscosidad adecuada, agentes aromatizantes y varios minerales que se encuentran en la saliva, incluyendo calcio y fosfatos. Hay evidencias in vitro que indican que las salivas artificiales que contienen calcio, fosfato y fluoruro son capaces de remineralizar la superficie dentaria, como se evidencia por un aumento en la dureza del esmalte debilitado por ácidos. Sin embargo, no hay evidencia clínica que demuestre que, bajo condiciones normales de uso por pacientes xerostómicos, la saliva artificial induzca una remineralización que traiga como resultado una reducción de la caries. Estos productos, por lo tanto, sólo son reconocidos como agentes coadyuvantes para minimizar los problemas de los tejidos blandos, que pueden desarrollarse con la xerostomía.

La mayoría de los productos con saliva artificial contienen preservantes, como el metil y el propil parabeno; otros simplemente bien envasados de manera que el contenido permanezca estéril.

### **1.13.1 Ejemplos de drogas que provocan sequedad bucal**

<b>Nombre Comercial</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Clasificación de las drogas</b>
Actifed	triprolidina, pseudoefedrina	Antihistamínico

Aldactone	espironolactona	Diurético
Aldomet	metildopa	Antihipertensivo
Atropitol	atropina	Anticolinérgico
Adentil	nortriptilina	Antidepresivo
Banthine	metantelina	Anticolinérgico
Benadryl	difenhidramina	Antihistamínico
Bentyl	dicolomina	Anticolinérgico
Catapresan	clonidina	Antihipertensivo
Clor-Trimeton	clorfeniramina	Antihistamínico
Compazine	proclorperazina	Antipsicótico
Co-Pyronil	pirrobutamina, colpano, histadil	Antihistamínico
Dariton	oxifenciclimina	Anticolinérgico
Dimetane	bronfeniramina	Antihistamínico
Dimetapp	bronfeniramina, fenilefrina, fenilpropanolamina	Descongestivo
Donnatal	hiosciamina, atropina, fenobarbital, hioscina	Anticolinérgico
Diuril	clortiazida	Diurético
Dyrenium	triamtireno	Diurético
Elavil	amitriptilina	Antidepresivo
Equanil	meprobamato	Ansiolítico
Eutonyl	targilina	Antihipertensivo
Haldol	haloperidol	Antipsicótico

Hydrodiuril	hidroclortiazida	Diurético
Ismelin	guanetidina	Antihipertensivo
Lasix	furosemida	Diurético
Librium	clordiazepóxido	Ansiolítico
Lomotil	difenoxilato, atropina	Anticolinérgico
Marplan	isocarboxazida	Antidepresivo
Mellaril	tioridazina	Ansiolítico
Miltown	meprobamato	Ansiolítico
Minipres	prazosin	Antihipertensivo
Nardil	fenelzina	Antidepresivo
Ornasec	isopropamida, fenilpropanolamina, clorfeniramina	Descongestivo
Preludin	fenmetrazina	Anorexígeno
Pro-Banthine	propantelina	Anticolinérgico
Piribenzamina	tripelenamina	Antihistamínico
Serac	octazepam	Ansiolítico
Serpasil	reserpina	Antihipertensivo
Sinequan	doxepin	Antidepresivo
Starine	promazina	Antipsicótico
Stelazine	trifluoperazina	Antipsicótico
Tenafed	efedrina	Descongestivo
Tenuase	dietilpropión	Anorexígeno
Thorazine	clorpromazina	Antipsicótico

Triadil	amitriptilina, perfenazina	Antipsicótico
Valium	diazepam	Ansiolítico



## **2. CANCER DE LA GLANDULA TIROIDES; EL CANCER MAS COMUN**

Los tres tipos más frecuentes en el Instituto Nacional de Cancerología análisis clínico patológico.

Análisis retrospectivo de 113 pacientes con las tres formas predominantes de carcinoma de la tiroides atendidos durante cinco años, con un período de observación de cinco a diez.

Las entidades clínicas bocio, especialmente el tipo nodular, y cáncer tiroideo, constituyen un binomio casi inseparable debido a la asociación frecuente entre ellas. Esta comprobado que son tres los tipos histológicos de cáncer tiroideo más frecuentes: adenocarcinoma papilar y folicular y carcinoma anaplásico.

Histológicamente la más común fue el adenocarcinoma folicular y en la mujer el papilar; el grupo de edad con mayor compromiso estuvo entre 40 y 70 años. Dr. Federico Tortello N.

### **3. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE CANCER**

Vincent T. De Vita, Jr

Biología del Crecimiento Tumoral

Los principios del tratamiento del cáncer se basan en nuestro conocimiento de la biología del crecimiento tumoral. El conocimiento, hace dos décadas, de que hasta los cánceres primarios pequeños enviaban células tumorales viables al sistema circulatorio conforme crecían en su sitio primario alteró en forma fundamental el pensamiento acerca de la probabilidad de erradicar el cáncer empleando solamente métodos de control local, y condujo al desarrollo de métodos generalizados como la quimioterapia y el tratamiento biológico. El fenotipo del cáncer parece creado por alteraciones en los mecanismos genéticos importantes de la biología del desarrollo.

Es muy probable que el fenotipo maligno al final resulte de la expresión de la cascada de estos genes. Están proporcionando herramientas poderosas para identificar la cascada de genes que se activan para cada tipo histológico de cáncer, y formas de controlar la expresión de estos genes como un medio futuro de prevenir, diagnosticar o tratar el cáncer humano.

Además del crecimiento incontrolado, las células cancerosas migran y matan principalmente por la producción de metástasis y comprimiendo o invadiendo otros órganos vitales.

Una vez que las células se vuelven malignas, puede determinarse con facilidad, la cinética de su crecimiento, que es similar al crecimiento de los tejidos normales. Hay tres clases generales de tejido normal según sus características de crecimiento: tejidos de renovación (médula y células germinativas), tejidos de expansión (hígado, riñón y glándulas endocrinas), y tejidos estáticos (neuronas y músculo estriado).

### **3.1 EVOLUCION CLONAL DEL CANCER**

La idea de que el cáncer se origina de una sola célula transformada o clono se apoya en estudios citogenéticos de neoplasias humanas. El ejemplo clásico es el mieloma múltiple, una proliferación maligna de células plasmáticas secretoras de anticuerpos, que se caracteriza por concentraciones elevadas de una sola molécula de inmunoglobulina en la sangre y orina.

En pacientes que tienen recidiva después de una remisión completa lograda mediante quimioterapia, suele reaparecer la anomalía citogenética original pero puede estar acompañada de translocaciones adicionales. En los linfomas foliculares, se han identificado tumores biclonales mediante

examen de la nueva disposición de sus genes de inmunoglobulina. Dos tumores hereditarios más, el neurofibroma y el tricoepitelioma, tienen un fenotipo enzimático doble, lo que indica su origen multicelular. Estas excepciones sugieren que las teorías de mutación somática de la oncogénesis pueden no ser válidas para todas las neoplasias.

## **3.2 AGENTES QUIMIOTERAPICOS USADOS PARA TRATAMIENTO SISTEMICO DEL CANCER**

**3.2.1 Fármacos citotóxicos.** La radioterapia y el tratamiento quirúrgico permiten reducir la masa tumoral en regiones específicas del cuerpo susceptibles de extirpación quirúrgica o altas dosis de radioterapia. Ninguna de las dos formas es aplicable a la destrucción de las células tumorales muy diseminadas o circulantes que están presentes, en forma característica, en la mayoría de los pacientes con cáncer. Hay seis clases principales de agentes antitumorales: alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales, antibióticos antitumorales, agentes endocrinos y biológicos, y algunos fármacos diversos actualmente disponibles en el comercio y para estudios clínicos de investigación.

**3.2.2 El desarrollo de resistencia a los fármacos.** Las limitaciones de la cirugía para cáncer se relacionan con la extirpación de tejido normal tolerable. La resistencia a la radioterapia depende de la dosis de radiación

tolerada por el tejido normal vecino. En tanto que la toxicidad para el tejido normal limita el uso de fármacos antineoplásicos en grandes dosis, la resistencia permanente a un fármaco es propiedad inherente de la célula cancerosa. La resistencia a los fármacos puede considerarse como temporal o permanente.

También en estudios complementarios en seres humanos, el uso de quimioterapia en etapas tempranas del cáncer sólo ha sido un poco más eficaz para curar a los pacientes que el uso de los mismos fármacos en pacientes con enfermedad avanzada, a pesar de la cinética favorable en las micrometástasis.

En 1979, Goldie y Coldman señalaron que el desarrollo de resistencia permanente a los antineoplásicos se presentaba en forma similar al desarrollo de resistencia en las bacterias a los bacteriófagos y se debía a un efecto genético espontáneo.

Se sugiere que el fracaso de los medicamentos para curar a muchos pacientes con cáncer avanzado se debe a la presencia de múltiples líneas celulares resistentes a los medicamentos en forma permanente.

**3.2.3 Biológicos y tratamiento del cáncer.** Como el sistema inmunitario del huésped puede participar en el control de padecimientos malignos, los

enfoques inmunitarios del tratamiento del cáncer se han investigado por más de dos décadas. La manipulación de la exquisita información disponible sobre la compleja red del sistema inmunitario ofrece una promesa considerable para el desarrollo y utilización de biológicos muy específicos como parte integral del tratamiento sistémico del cáncer. Desde que se desarrolló la técnica del hibridoma en 1975 están disponibles grandes cantidades de anticuerpos monoclonales que reaccionan con antígenos relacionados con tumores como los del colon, pulmón, páncreas y melanomas así como leucemias y linfomas. Se están haciendo estudios clínicos para valorar su utilidad tanto solos, cuando se usan para fijar anticuerpos que activan el complemento, o unidos a toxinas como una cadena de la toxina química ricina o la de *Pseudomonas*; o unidos con radioisótopos, especialmente los que emiten partículas alfa. Los estudios clínicos iniciales demostraron que los anticuerpos monoclonales pueden producir regresiones temporales en leucemias y linfomas. Las técnicas de DNA recombinante también han logrado clonar genes para sintetizar linfocinas potentes y actualmente disponemos de grandes cantidades de biológicos purificados que antes sólo teníamos en cantidades diminutas para estudios de laboratorio. Entre ellas están el factor de crecimiento de las células T (interleucina 2), el factor de necrosis tumoral y el interferón. En sistemas experimentales, los biológicos trabajan mejor cuando la masa tumoral es pequeña; por lo tanto, su uso después de cirugía o radioterapia, o de remisiones producidas por quimioterapia, constituye un área importante

de investigación. Los agentes antitumorales son inmunosupresores, pero conforme los pacientes se recuperan de sus efectos, su reactividad inmunitaria puede aumentar temporalmente y este sería el momento óptimo para el tratamiento biológico.

### **3.3 INFLUENCIA DE LA MASA TUMORAL SOBRE LA CURABILIDAD Y RELACIONES DE DOSIS - RESPUESTA**

**3.3.1 Dosis - Respuesta y Radioterapia.** En clínica, se puede construir una curva de dosis-respuesta a la radioterapia para tumores específicos en los cuales el control tumoral local se registra en gráfica según la dosis. Para un tipo específico de cáncer, cuanto mayor sea la masa, menor la probabilidad de destruir el tumor sin producir grave daño a los tejidos normales vecinos.

**3.3.2 Dosis - Respuesta y Quimioterapia.** Cuando se desarrolló por primera vez la quimioterapia, se reservó principalmente para los casos avanzados, después que el tratamiento quirúrgico y la radioterapia habían fracasado. La mayor parte de la quimioterapia puede reducir el número de células en uno a tres órdenes de magnitud logarítmica.

La erradicación total de las células tumorales es imposible en el cáncer metastático avanzado en todas las neoplasias malignas, menos las más

sensibles a la quimioterapia. La acción citotóxica de los agentes antineoplásicos se define por una cinética de primer orden; matan fracción constante de células, más que un número constante.

La consecuencia de producir muerte celular fraccionada es que, para erradicar eficazmente una población de células tumorales sensibles a los fármacos, es necesario aumentar la dosis del fármaco o fármacos dentro de límites tolerables para el huésped, o iniciar el tratamiento cuando el número de células sea suficientemente pequeño para permitir la destrucción del tumor con dosis razonablemente toleradas. El efecto citocida de los quimioterápicos que se usan para el cáncer tiene selectividad definida para las células cancerosas, mayor que para las normales.

La pérdida del efecto curativo de una combinación de fármacos se produce al modificarse el agente más eficaz para acomodar la toxicidad de los demás que se usan junto con él. La dosis se refiere a la administración de una cantidad determinada de fármaco en un tiempo finito. Como la mayor parte de los quimioterápicos son tóxicos para las células en división, los intervalos entre los ciclos de tratamiento dependen de la recuperación de los fondos comunes de tejidos normales en renovación, generalmente la médula ósea, que requiere aproximadamente 18 a 28 días en el hombre. Los intervalos prolongados entre ciclos de tratamiento, incluso si los fármacos se administran en dosis plenas, reducen la dosis y pueden permitir tanto el

nuevo crecimiento de los tumores como el desarrollo de resistencia permanente.

### **3.4 TRATAMIENTO DE TUMORES LOCALIZADOS O REGIONALES**

**3.4.1 Tratamiento Quirúrgico.** Aún se considera la forma primaria de terapéutica para la mayor parte de cánceres en etapa temprana. Si embargo, muchos tumores son operables pero no completamente extirpables, y algunos que parecen extirpables (control del tumor y de los compartimientos de ganglios linfáticos) se acompañan de enfermedad micrometastásica fuera del campo tumoral.

**3.4.2 Operaciones con Láser.** Esta es otra forma de extirpar lesiones benignas y malignas. Los efectos biológicos de las intervenciones con láser en general, y en particular con el láser de CO<sub>2</sub> que más se usa, son únicas. La longitud de onda de láser de CO<sub>2</sub> se absorbe con facilidad por todas las estructuras biológicas, con muy poca dispersión. Cuando se enfoca en forma apropiada, la incisión puede ser muy fina y producir daño mínimo a los tejidos vecinos. Combinadas con microscopio quirúrgico, las operaciones con láser constituyen una técnica muy precisa. El material biológico se evapora, no se cauteriza. Los vasos sanguíneos y linfáticos hasta de 0.5 mm de diámetro, se sellan durante el tratamiento. Esto hace mínimo el traumatismo, facilita la curación y acorta la estancia hospitalaria. Los

principales inconvenientes de las operaciones con láser son la incapacidad de cauterizar vasos mayores y destruir grandes regiones de tejido. Las operaciones con láser de bióxido de carbono se usan en cánceres de cabeza y cuello, y de tubo traqueobronquial, donde su profundidad de penetración controlada es útil para evitar la perforación.

**3.4.3 Radioterapia.** Esta es otra forma de tratamiento regional que se usa para control de cánceres localizados. El ideal en la radioterapia de las enfermedades malignas se logra cuando el tumor se erradica por completo y los tejidos normales adyacentes en el área tratada no presentan señales de lesiones estructurales o funcionales, o éstas son mínimas. El factor importante para el éxito del tratamiento es la diferencia en radiosensibilidad entre las células neoplásicas y las normales. La diferencia depende de la capacidad de reparación intracelular de las células normales y de los órganos normales para continuar funcionando bien si sólo se dañan parcialmente. Si los tejidos vecinos pueden tolerar dos veces la dosis de radiación de un determinado tumor, se considera que éste es radiosensible.

**3.4.4 Tipos de equipos de Radioterapia.** El término *rayo X* o *rayo roentgen* se aplica a radiaciones electromagnéticas ionizantes producidas por máquinas hechas por el hombre, mientras que los rayos gamma emanan de elementos radiactivos naturales o artificiales, como el radio o el cobalto 60. Esas radiaciones de longitud de onda muy corta tienen un poder de

penetración extremadamente alto en materiales de número atómico bajo, como el agua y los tejidos, pero los materiales de número atómico alto como el plomo los detienen muy bien. Los acontecimientos ionizantes que siguen a la radiación hacen que se produzcan radicales libres en las moléculas de agua del microambiente celular. Estos radicales libres y agentes oxidantes interactúan con las moléculas de DNA y producen gran número y variedad de roturas y daños en ellas. La lesión exacta que producen los rayos X sigue sin definirse, pero una vez que ocurren alteraciones en la secuencia de nucleótidos, un cambio en la transcripción o reparación defectuosa produce la muerte celular. En un tiempo, el mejor aparato disponible para "terapia profunda" operaba entre 200 y 250 kV, los denominados *límites de kilovoltaje*. Los *límites de energía de supervoltaje* en general se consideran entre 2 y 10 MeV y las *energías de megavoltaje* son las mayores de 10 MeV. El radio emite rayos gamma de aproximadamente 1 MeV, en tanto que el isótopo artificialmente producido cobalto 60 ( $\text{Co}^{60}$ ) emite rayos gamma de aproximadamente 1.4 MeV. La sola presencia de cierta cantidad de  $\text{Co}^{60}$  en una unidad no la convierte en un verdadero instrumento de supervoltaje.

Los equipos con radiación de megavoltaje han sustituido casi por completo a los de kilovoltaje para tratar el cáncer. Como reducen las dosis que recibe la piel y tienen menor dispersión interna pueden proporcionar mayores dosis de radiación a tumores sea cual sea su profundidad dentro del cuerpo.

Se están desarrollando otras formas de radiación en partículas que son más penetrantes que los electrones y que tienen características físicas y biológicas muy favorables para tratar el cáncer.

Actualmente se ensayan los neutrones rápidos en investigación clínicas empleando generadores de neutrones de empleo en medicina. Los resultados preliminares sugieren cierta ventaja en pacientes con cánceres de glándulas salivales. Para evitar toxicidad a los tejidos normales y mejorar las técnicas de fraccionamiento se usa la radioterapia transoperatoria para tumores abdominales primarios, cuando el intestino normal puede apartarse del campo de radiación. En estudios clínicos efectuados en Estados Unidos y Japón han demostrado que pueden proporcionarse dosis fraccionadas mucho mayores que las convencionales en el momento de la intervención quirúrgica y esto puede aumentar el control local en cánceres gástricos y pancreáticos; aún no se ha demostrado que esto tenga efecto sobre la supervivencia.

**3.4.5 Hipertermia.** La sensibilidad celular aumenta al calor (entre 43° y 45°

C) es el caso de los tumores pues estos tienen:

-PH bajo

-Hipoxia

-Poco riesgo sanguíneo

-Bajo aporte de nutrientes

El calor mata a las células en la fase 5. Es la más radioresistente del ciclo celular.

Forma de administrar la hipertermia:

1. Microondas
2. Ultrasonido
3. Corrientes radiofrecuencia

La hipertermia es coadyudante para la quimioterapia.

**3.4.6 Tratamiento Fotodinámico.** Es un tratamiento combinado: exposición de luz del espectro visible con fármacos no citotóxicos. Las células cancerosas retienen de forma selectiva ciertos productos químicos que han observado la luz. Ej. La hematoporfirina. Las células mueren cuando se exponen a cierta longitud de onda (haces de luz láser de longitud de onda apropiada).

El tratamiento fotodinámico es atóxico. Todas las células deben ser expuestas a la luz, esto es difícil en células circulantes.

**3.4.7 Elección de modalidad local.** El tratamiento de radioterapia es menos mutilante que la cirugía, si los resultados son similares se prefiere esta.

La elección depende de:

1. Etapa: Ej. etapa 1 de carcinoma cuello uterino.
2. Localización (cuerdas bucales: carcinoma).

3. Similar duración: Ej. carcinoma de próstata etapa A y B (La cirugía produce igual efecto que la radioterapia).
4. Tratamiento post-quirúrgico como tratamiento complementario la quimioterapia y la radioterapia.

### **3.5 TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO**

#### **3.5.1 Quimioterapia.**

1. Cánceres para los cuales los programas quimioterapéuticos actuales tienen actividad importante y son clínicamente útiles:

- Leucemia Linfocítica Aguda LLA
- Leucemia Mielocítica Aguda LMA
- Gliomas
- Linfoma difuso de células grandes
- Linfoma de Burkitt
- Micosis Fungoide
- Sarcoma Osteogeno

2. Cánceres para los cuales la quimioterapia tiene actividad moderada y útil.

- Cáncer de cabeza y cuello células escamosas
- Sarcoma de Caposi
- Leucemia Linfocítica Crónica

- Leucemia Mielocítica Crónica (Fase aguda y fase estable)

3. Cánceres resistentes al tratamiento quimioterapéutico pero que puede proporcionar un tratamiento paliativo.

- Cáncer de esófago
- Cáncer de estómago
- Cáncer renal
- Cáncer pancreático

Uso de cirugía y radioterapia juntas como tratamiento adjunto en pacientes con cáncer avanzado.

No se ha demostrado que la extirpación reduce la masa tumoral en pacientes con enfermedad diseminada.

A menudo se realiza un tratamiento paliativo para pacientes con lesiones incurables por cualquier terapéutica.

El riesgo quirúrgico suele ser alto y poco benéfico terapéutico desde el punto de vista quirúrgico pero debe considerarse la posibilidad.

En los tumores muy radiosensibles puede usarse la radioterapia para reducir áreas primarias de participación tumoral en pacientes con cánceres metastásicos avanzados para facilitar la curación con fármacos.

La radioterapia paliativa tiene muchas aplicaciones en pacientes con cáncer metastásicos.

La radioterapia puede evitar el dolor óseo y fracturas si se usa profilácticamente para tratar lesiones de huesos que soportan peso.

### **3.6 TRATAMIENTO MULTIMODAL PRIMARIO**

El tratamiento multimodal consiste en la combinación de los tratamientos standar quirúrgicos radioterapéuticos y quimioterapéuticos.

El tratamiento multimodal primario ahora ha evolucionado para convertirse en un proceso de dueño de cada componente para hacer máxima la eficacia y mínima la toxicidad.

Este tipo de tratamiento de elección en cánceres avanzado sin embargo es de poca efectividad en metastáticos pero puede ser de gran importancia y utilizada en las micrometástasis.

El límite de tolerancia del tejido normal a la radioterapia sirve de guía del tratamiento para controlar el tumor y determinar si las combinaciones de radiación y fármacos son aditivas, sinérgicas o inhibitorias.

Aunque el uso no simultáneo de radioterapia y quimioterapia tiende a ser tóxico es posible modificar y fraccionar la dosis para evitar el problema.

### 3.7 COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

#### Quimioterapia

- Nauseas
- Vómito
- Pérdida de peso

#### Radioterapia

- Aparición de segundas neoplasias malignas (LMA)
- Reacciones cutáneas
- Pérdida de peso
- Nauseas
- Vómito
- Mucositis
- Disminución de células sanguíneas
- Disminución de producción de saliva
- En la mucosa oral puede descubrirse una reacción excesiva (Necrosis - fibrosis - formación de fístulas - úlceras)

Hay 2 hipótesis para efectos tardíos de la radiación:

1. Establece que todos los efectos tardíos de la radiación se debe al daño del estroma del tejido conjuntivo vascular. Modificación. (El daño a las células endoteliales es el que rige los efectos crónicos).

2. Tanto los efectos agudos como los efectos tardíos de la radiación se deben a agotamiento de los tejidos blandos principales con renovación celular activa.



#### **4. PREPARACION DE SALIVA AUTOLOGA PARA USO CON PACIENTES QUE SE SOMETEN A RADIACION TERAPEUTICA POR CANCER DE CABEZA Y CUELLO**

En el momento no hay un acuerdo general sobre cómo prevenir los síntomas y signos clínicos que acompañan la radiación terapéutica para cáncer de cabeza y cuello. Debido a que la saliva es el principal protector de los tejidos orales, es lógico asumir que muchos de estos cambios se deben al daño de las glándulas salivares inducido por la radiación. Hemos observado que el flujo y la composición de la saliva son normales en la mayoría de los pacientes antes de la irradiación.

Teóricamente, debería ser posible recolectar la saliva de los pacientes antes de que comience el proceso de irradiación. La clave para el uso de esta saliva autóloga es el desarrollo de una técnica que desinfecte y esterilice la saliva y que a la vez preserve sus propiedades protectoras.

El objetivo de este estudio fue preparar una saliva autóloga que pudiera ser usada en pacientes durante la irradiación por cáncer de cabeza y cuello.

**Materiales.** Se obtuvo saliva estimulada de personas sanas, ninguna de las personas tomaba medicamentos. La saliva fue tratada mediante varias técnicas. Entre estas técnicas estaban el uso del calor, la radiación, la filtración, la centrifugación y agentes antibacteriales. Las muestras fueron analizadas respecto a proteína, amilasa, viscosidad y esterilidad. Las proteínas individuales de la saliva fueron evaluadas mediante electroforesis en gel de sodio dodecilsulfato-poliacrilamida.

**Resultados.** Los resultados mostraron que la radiación beta ( $>2.5$  kGy) y lyophilization + chlorhexidine (0.03% a 0.12%) podrían ser usadas para preparar saliva autóloga estéril que retiene la mayoría de las propiedades protectoras.

Hay cerca de 80.000 casos de cáncer de cabeza y cuello cada año. Muchos de estos son tratados con irradiación terapéutica. Este tratamiento daña severamente las glándulas salivares y disminuye enormemente su habilidad de producir saliva. Debido a que la saliva es el principal protector de los tejidos orales, las consecuencias son serias e incluyen inflamación, infección, ulceración y dolor. También se produce una severa resequeidad, disgeusia, disfonía y disfagia. Estos cambios afectan la morbosidad, alteran enormemente la calidad de vida del paciente, contribuyen a una profunda pérdida de peso y frecuentemente conducen a problemas serios de cumplimiento. Algunas veces los cambios son tan severos que es necesario

interrumpir la terapia hasta que el paciente se ha aliviado. Esto prolonga el tiempo de la terapia y disminuye el efecto terapéutico.

En el momento no hay un acuerdo general sobre cómo prevenir estos cambios. Se han hecho esfuerzos para estimular la saliva residual del paciente con muy poco resultado debido a que la habilidad para estimular el flujo depende de la presencia de tejido viable en la glándula salivar y este decrece progresivamente con cantidades crecientes de radiación. El uso de saliva "ersatz" no es efectivo porque no contiene la amplia gama de proteínas que le dan a la saliva sus propiedades protectoras.

Recientemente hemos observado que el flujo y la composición de la saliva son normales en la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes de ser expuestos a la irradiación terapéutica. Teóricamente, debería ser posible recolectar la saliva de los pacientes antes de que comience el período de irradiación, almacenarla en un "banco de saliva" y devolvérsela al paciente cuando se someta a la irradiación. La clave para el desarrollo y uso de saliva autóloga es la elaboración de una técnica que desinfecte y esterilice la saliva, y que aún preserve sus propiedades protectoras. Varios investigadores han intentado esterilizar la saliva, pero el estudio de estos estudios fue determinar si la saliva podía ser utilizada como substrato para el crecimiento de bacteria oral. Nadie, hasta donde sabemos, ha intentado producir una saliva autóloga para uso en pacientes con cáncer.

El objetivo de este estudio fue determinar si las siguientes técnicas, individualmente o en combinación, podían esterilizar o desinfectar la saliva preservando sus propiedades protectoras: calor húmedo, centrifugación, filtración, radiación y agente antimicrobial.

## **MATERIALES Y METODOS**

Muestras de saliva completa estimulada con cera fueron recogidas de pacientes sanos con edades que oscilaban entre los 21 y los 71 años, ninguno tomó medicamentos. Las muestras fueron tomadas después de un ayuno de toda la noche o después de un período de 2 horas durante el cual los pacientes no habían introducido nada en la boca. La saliva fue examinada inmediatamente o almacenada a  $-70^{\circ}$  C hasta ser usada.

La actividad amilasa fue determinada mediante una modificación de la técnica almidón-yodo (prueba Amilotubo [Amilasa], electro-Nucleonics, Cranbury, JN). Las muestras de saliva fueron diluidas a 1:400. Los resultados fueron dados en unidades amilotubo. (Una unidad amilotubo =  $[(\text{espacio de densidad óptica} - \text{muestra de experimento de densidad óptica}) / (\text{espacio de densidad óptica}) \times 1,000 \times 400]$ ). La proteína total fue determinada según el método Pierce (The BCA Protein Assay Reagent, Publication No. 23225X, Rockford, IL). Las muestras de saliva fueron diluidas en concentraciones de 1:20, 1:40 y 1:80. Como norma se uso

albúmina de suero bovino (Sigma Chemical Co, St Louis, MO). La velocidad se midió con un viscosímetro digital Brookfield (Brookfield Engineering Laboratories, Stoughton, MA). La esterilidad fue determinada mediante la inoculación de muestras de saliva en tubos que contenían 4 ml de una sustancia infusible de corazón y cerebro (BHI) (Difco). Estas muestras fueron incubadas a 37° C y su crecimiento fue (BHI) (Difco). Estas muestras fueron incubadas a 37° C y su crecimiento fue examinado después de 24, 48 y 72 horas. Se practicó una electroferénesis en gel de sodio dodecilsulfato-poliacrilamida según el método de Johnson y Alvares. Los estudios de radiación fueron ejecutados en un acelerador (RDI Dynamatron OPC 1000) en la Medical Sterilization Inc (Syosset, NY). La información fue analizada por el programa estadístico SPSS.

## **RESULTADOS**

**Efecto de un calor constante (61° C) y tiempo variable en la saliva entera (N = 5).** Pareció observarse una disminución moderada en la concentración de proteína según el tiempo utilizado, pero las diferencias no fueron significativas. Calentando la saliva a 61° C hasta por 30 minutos, indujo una pérdida progresiva de la actividad amilasa. La disminución fue moderada (27%) después de 5 minutos; prácticamente no se observó ninguna actividad después de 30 minutos. También hubo una pérdida progresiva de la viscosidad de acuerdo con el tiempo; 30% después de 5

minutos, 50% después de 30 minutos. La inoculación de las muestras calientes de saliva dentro de la sustancia BHI mostró que solo algunas de las muestras resultaron estériles después de 30 minutos. Los patrones Electrophoretic de las muestras de saliva que fueron calentadas a 61° C por 5 a 30 minutos no presentaron ninguna diferencia respecto a los patrones de las muestras que no fueron calentadas.

**Efectos del calor y tiempo variables sobre la saliva.** Se obtuvo saliva entera estimulada de 4 pacientes. Alícuotas (partes) de saliva de cada individuo fueron calentadas durante 5 minutos a 25, 55, 61, 65 y 100° C y luego fueron analizadas. Las concentraciones promedias de proteína disminuyeron progresivamente de 125 +- 27 mg% a 25° C a 116 +- 29 mg% a 100° C, pero la regresión no fue muy significativa.

La actividad amilasa promedia de la saliva a temperatura ambiental (25° C) fue de  $281 \times 10^3$  unidades amilotubo. Hubo una disminución pequeña del 7% en la actividad cuando se calentó a 61° C. La actividad amilasa disminuyó precipitadamente de ahí en adelante: con una pérdida del 77% a 65° C y prácticamente no hubo actividad a 100° C.

La viscosidad promedia de las muestras de saliva fueron analizadas a temperatura ambiental fue de 9.2 +- 3.87 centipoise (mPa). Los valores respectivos de las muestras analizadas a 61 y 100° C fueron 6.4 +- 2.26 y

6.05+- 0.98 centipoise. Esto significó una disminución en la viscosidad del 30 al 34%.

Las muestras de saliva que fueron calentadas a 25 y 55° C durante 5 minutos e inoculadas en sustancia BHI, fueron todas positivas, lo cual demostró un crecimiento bacterial después de 24 horas. Los resultados variaron a 61° C, algunos fueron positivos y otros negativos. Todas las muestras de saliva calentadas a temperaturas superiores (65 y 100° C) fueron negativas después de 72 horas.

No se observaron diferencias electroforeticas en la gel SDS-PAGE de las muestras que se calentaron a 25, 55 y 61° C, pero sí a los 65° C, y especialmente a los 100° C hubo una disminución en el número e intensidad de las bandas.

**Estudios de radiación.** Se recolectó saliva entera estimulada de 3 adultos, se congeló a -70° C, se transportó al Medical Sterilizatiion Inc, y se sometió a dosis de radiación que oscilaban entre 0 y 20 kGy. Muestras no irradiadas fueron usadas como muestras de control.

La concentración promedio de proteína total en las muestras no irradiadas fue de 183 mg%. La exposición de las muestras no irradiadas fueron usadas como muestras de control.

La concentración promedio total en las muestras no irradiadas fue de 183 mg%. La exposición de las muestras no irradiadas a valores entre 2.5 y 20 kGy no alteró la concentración de proteína total.

Hubo una pérdida progresiva de la actividad amilasa con cantidades crecientes de radiación. La exposición de la saliva a una radiación de 2.5 kGy provocó una pérdida de la actividad amilasa del 26%. A una radiación de 5 kGy, la pérdida estuvo en el rango del 43%. A dosis más altas, la disminución de la actividad varió entre el 73 y al 95%. La información también mostró que la radiación no tiene efecto sobre la viscosidad de la saliva.

Las muestras de saliva irradiadas no mostraron crecimiento al ser inoculadas en la sustancia BHI e incubadas por 72 horas. Las muestras no irradiadas y no calentadas fueron todas positivas. Las cantidades crecientes de radiación indujeron una pérdida gradual en número e intensidad de las bandas de proteínas, lo mismo que un acrecentamiento del manchado posterior de las gels SDS-PAGE, pero prácticamente no se observaron diferencias entre las muestras de control y aquellas que fueron irradiadas con 2.5 kGy.

**Estudios de centrifugación y filtración.** Se recolectó saliva entera estimulada de 10 individuos, se colocó sobre hielo y se dividió en los

siguientes grupos: 1) un grupo de control: saliva entera; 2) un grupo hielo/sorbo; 3) un grupo hielo/sorbo/filtro: el hielo/nata a pasado a través de un filtro Acrodisk 0.45-u (Gelman Science, ann Arbor. MI); 4) un grupo centrifugado: la nata de saliva entera fue centrifugada en frío a 5.000 rpm durante 20 minutos; y 5) un grupo centrifugado/nata/filtro: la nata de saliva entera centrifugada pasada por un filtro Acrodisk 0.45-u.

Cuando se compara con el grupo de control (saliva entera), el grupo hielo/nata muestra una pérdida en la concentración de proteína del 26%. Pérdidas de 47, 43 y 51% respectivamente, se observaron en las muestras hielo/nata/filtro, centrifugada y centrifugada/nata/filtro. El grupo hielo/nata fue significativamente diferente del grupo de control y estos dos fueron diferentes de los grupos centrifugado y/o filtrado. La relación entre los últimos grupos no fue estadísticamente significativa. Con respecto a la actividad amilase, prácticamente no se observaron diferencias entre las salivas de control (saliva entera) y la saliva de nata que estuvieron sobre hielo o fueron centrifugadas. Las salivas filtradas mostraron un 12% de pérdida de la actividad.

Las investigaciones muestran que mantener saliva entera sobre hielo por 20 minutos no afecta significativamente la viscosidad de la nata. La viscosidad de la nata centrifugada se redujo moderadamente. Filtrar saliva a través de un filtro milliporo de .045 reduce la viscosidad a la del agua.

Las muestras de saliva filtrada no mostraron ningún crecimiento dentro de la sustancia BHI, las muestras de control y las de las natas de saliva sobre hielo y centrifugada fueron positivas.

Prácticamente no se observaron diferencias de las gels SDS-PAGE entre las salivas de control y las natas que se obtuvieron de las muestras que se colocaron sobre hielo o fueron centrifugadas durante 20 minutos. La filtración a través de filtros Acrodisk 0.45- $\mu$  produjo mayores pérdidas en el número y la intensidad de las bandas. Esto fue particularmente notorio en la región de alto peso molecular.

**Uso de la Clorhexidina como agente antibacterial.** Se recolectó saliva estimulada de 6 personas. Se agruparon alícuotas de estas muestras y tanto esta agrupación como las muestras individuales fueron congeladas, liofilizadas y almacenadas a  $-70^{\circ}$  C. Las muestras secas fueron posteriormente reconstituidas con agua des-ionizada a la cual se le agregó clorhexidina gluconato a concentraciones finales de 0.03%, o 0.06%.

Las muestras de salivas reconstituidas fueron incubadas a  $37^{\circ}$  C durante 1, 3, 5 y 7 días, luego dejadas a temperatura ambiental durante 3, 5 y 7 días, luego almacenadas a temperatura de refrigerador ( $8^{\circ}$  C) durante 3, 5 y 7 días, o almacenadas a temperatura de congelación ( $-18^{\circ}$  C) durante períodos similares. Luego fueron analizadas para efectos de esterilidad,

cambios en la viscosidad, proteína total y actividad amilasa. La información muestra que la adición de Clorhexidina a las muestras de saliva entera que ha sido liofilizada y reconstituida, no altera su concentración de proteína. Aún más, no se observaron cambios en las muestras que fueron incubadas a 37° C, dejadas a temperatura ambiental o mantenidas a 8° C o a -18° C hasta por una semana.

La actividad amilasa promedia durante un tiempo de 0 para las muestras de control sin clorhexidine fue de  $180 \pm 43 \times 10^3$  unidades amilotube. Este valor no fue estadísticamente diferente al promedio de las muestras con tiempo 0 a las cuales se les agregó varias concentraciones de clorhexidina. La mayoría de los tratamientos no indujeron cambios significativos en la actividad amilasa, pero cuando las muestras se almacenaron a 37° C hasta por una semana, pareció haber disminución lineal progresiva en dicha actividad. Los cambios podrían haberse evitado manteniendo las muestras en frío.

Los tubos de control que no contenían clorhexidina mostraron crecimiento en el agar BHI. No se observó crecimiento en las muestras que fueron expuestas a concentraciones de clorhexidine de 0.03%, 0.06% o 0.12% a varias temperaturas.

Las pruebas demostraron que la liofilización y la posterior reconstitución de la saliva con agua no alteró significativamente la viscosidad. La viscosidad

de la saliva fresca fue de 5.14 +- 0.32 centipoise; la viscosidad después de ser congelada en seco y reconstituida fue de 5.26 +- -0.36 centipoise.

Con excepción de la presencia de una mancha azul en una banda de clorhexidina que fue colocada en el fondo de las columnas, no se observó ninguna diferencia entre las gels SDS-PAGE que contenían o no contenían este agente antibacterial. Tampoco se observó ninguna diferencia entre las muestras de control y las que fueron mantenidas en el refrigerador (8° C) o en el congelador a -18° C. Las gels de las muestras de saliva que fueron mantenidas a 37° C o a temperatura ambiental durante 3.5 a 7 días, mostraron una pérdida progresiva en el número de bandas. La banda más sobresaliente fue la banda azul bastante teñida situada inmediatamente debajo de las bandas amilasa. Las bandas amilasa, lo mismo que muchas de las bandas de proteína básica ricas en prolina, no sufrieron ningún cambio respecto a las muestras de control.

**Exposición razonada para el uso de la saliva autóloga.** La saliva es el principal protector de los tejidos orales. Debido a que las glándulas salivares son en gran parte destruidas en las personas que se someten a radioterapia por cáncer en la región de la cabeza y el cuello, muy poca saliva es producida. El objetivo de este estudio fue determinar si era posible preparar una saliva autóloga que pudiera proteger los tejidos durante el período de radiación.

Por qué usar saliva autóloga? Dada la alternativa de una saliva autóloga o artificial, claramente uno escogería una saliva sustituta preparada sintéticamente. Sin embargo, esta alternativa no existe. Al igual que la sangre, la saliva es un líquido muy complejo. Las salivas artificiales que se encuentran en el mercado no poseen las proteínas protectoras que existen en las secreciones salivares.

Cuanta saliva se necesitaría, y sería factible recolectar esa cantidad de los pacientes? En una persona sana, la saliva es constantemente secretada y tragada durante el día. El flujo normal de saliva durante el descanso es de unos 0.3 a 0.4 mL/minuto. El flujo estimulado de saliva es de 1 a 2 mL/minuto. Durante el día una persona probablemente secreta alrededor de 400 a 500 mL de saliva. Debido a que la radioterapia dura unos 40 días, una persona necesitaría cerca de 20 L de saliva. Esta cantidad es obviamente imposible de recolectar de los pacientes. Sin embargo, el flujo y tragado de saliva son significativamente reducidos en pacientes irradiados. Debido a esto, las sustancias que se introducen en la boca tienden a permanecer allí por más tiempo. En realidad, se ha demostrado recientemente que una solución de 0.12% de clorhexidina es retenida en la boca hasta por 4 horas después de un enjuague en pacientes irradiados. El volumen de saliva residual, es decir, la saliva presente en la boca después de tragar, varía entre unos 0.24 y 0.77 mL en individuos normales. Si la boca fuera rociada con 0.3 mL de saliva cada hora durante unas 10 horas,

se necesitarían cerca de 120 mL para un período de radiación de 40 días. Uno podría fácilmente obtener de los pacientes esta cantidad de saliva antes del comienzo de la radioterapia. Asumiendo un flujoestimulado de unos 1.5 mL/min, se requerirían 4 períodos de 20 minutos cada uno de masticación de cera durante 1 a 2 días. Cantidades mayores necesitarían más tiempo.

## **TECNICAS**

Este estudio investigó varias técnicas que podrían ser utilizadas para preparar saliva autóloga. Proteína total y electroforesis SDS-PAGE fueron usadas como indicador de las proteínas presentes en la saliva. La actividad amilasa se midió como indicador de la actividad enzimática. La viscosidad fue medida para evaluar las propiedades físicas de las salivas tratadas e indirectamente, para saber su contenido de mucina. Se reconoce, sin embargo, que estas pocas técnicas no evalúan adecuadamente las propiedades biológicas de las 30 a 40 proteínas que hay en la saliva.

Cada una de las técnicas tuvo ventajas y desventajas. Una técnica de pasteurización modificada en donde la saliva se calentó a 61° C por 5 minutos en vez del tiempo convencional de 30 minutos, desinfectó la saliva, pero como se esperaba, no la esterilizó. Solo se observaron cambios menores en la proteína, pero se observó una baja del 25 al 30% en la actividad amilasa y la viscosidad. Pérdidas severas se observaron en las

muestras que fueron calentadas a temperaturas superiores o por períodos más prolongados de tiempo. La radiación fue una forma simple y efectiva de preparar saliva autóloga. Se requirieron altas dosis, como en el caso de la esterilización de alimentos o medicamentos. La saliva que fue expuesta a 2.5 kGy de radiación electron-beam resultó estéril.

Aunque tales dosis de radiación pueden obtenerse en cualquier departamento de radioterapia, el tiempo requerido, que es de unas 10 horas, sería prohibido para grandes números de pacientes.

La proteína total, al igual que el número y la intensidad de proteínas individuales fueron escasamente afectadas por la radiación y no hubo cambio en la viscosidad de la saliva. La actividad amilasa bajó un 25%. Un gran inconveniente de esta técnica es que solamente puede practicarse en laboratorios especializados, lo cual la hace muy costosa. Además, mucha gente se opone a sustancias o alimentos que han sido irradiados.

La centrifugación y la filtración indujeron profundas pérdidas (hasta un 50%) en la concentración de proteína total de la saliva entera. Además, el número y la intensidad de las bandas en la electroforesis SDS-PAGE fueron reducidas, respectivamente. La actividad amilasa mostró muy poco cambio. No es sorprendente que las salivas filtradas resultaron estériles y su viscosidad fue notablemente reducida.

Quizás la forma mejor y más fácil de preparar saliva autóloga fue la de usar el agente antibacterial clorhexidina. Este método produjo una saliva estéril en concentraciones tan bajas como 0.03%, y prácticamente no produjo ningún efecto en los tipos y en la concentración de las proteínas, tal como se observó al hacer pruebas para proteína total y al examinar las gels SDS-PAGE. La actividad amilase fue moderadamente reducida cuando las salivas tratadas fueron incubadas a 37° C o a temperatura ambiental durante aproximadamente una semana. Este efecto podría disminuirse o prevenirse manteniendo las muestras en un refrigerador hasta ser utilizadas. El método que nosotros usamos incluyó congelación, lyophilization y reconstitución de la saliva recolectada.

Este método nos permite presentar saliva autóloga en forma de polvo seco que es activada mediante la adición de agua que contiene clorhexidina y quizá otros agentes tales como pilocarpina. Puede suministrarse al paciente en forma de spray que sale en cantidad de 0.3 mL por cada activación.

**Preparacion de una saliva autóloga para uso en pacientes que se van a someter a radiación terapéutica por cáncer de cabeza y cuello.**

Henry S. Brenman, MS, DDS

Bradenton, FL

Los autores han propuesto adquirir saliva de los pacientes antes de la terapia de radiación en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. La saliva se obtiene de los pacientes mediante secreción estimulada con cera, luego procesada y tratada, almacenada en un "banco de saliva" y regresada al mismo paciente para uso durante la radiación. El propósito de almacenar la saliva y reutilizarla posteriormente es prevenir los síntomas y signos clínicos de los cambios orales que acompañan la radiación terapéutica en el cáncer de cabeza y cuello.

Los autores calcularon que el tratamiento de radiación de 40 días necesitó de aproximadamente 3 mL/día, o 120 mL de saliva para todo el período del tratamiento. Una persona normal secreta aproximadamente 400 a 500 mL de saliva al día, o 4 litros en 40 días. Una reducción de los requerimientos de pacientes irradiados de aproximadamente 166 veces fue calculada según referencias que describen la retención de clorhexidina en los pacientes irradiados en la cabeza y el cuello, a quienes se les notó una disminución en la frecuencia del tragado de saliva. No se llevó a cabo ninguna discusión en cuanto a la efectividad en la protección potencial que estas microdosis tienen sobre los tejidos orales, cuya susceptibilidad a la irritación generada por alimentos e infección se aumenta con la terapia de radiación.

Se manipula la saliva de modo que pueda ser usada para reducir los efectos del trauma que la radiación crea en el paciente que se somete a terapia de

radiación por cáncer oral. Estas técnicas junto con sialogogos (estimulan la saliva) y otros procedimientos fisiológicos practicados antes y durante el proceso de radiación pueden ayudar al paciente a retener el funcionamiento de las glándulas salivares después de la radiación. Sin embargo, los 40 días de terapia de radiación son solo el comienzo de miles de días y noches de dolor e inhabilidad debido a la xerostomía.

## 5. CONCLUSIONES

En el futuro las cantidades y proporciones de personas mayores en países desarrollados aumentarán de manera considerable simultáneamente la predisposición que presenten cáncer de cabeza y cuello; en la medida que esto aumente; la susceptibilidad a la enfermedad periodontal se incrementará como resultado.

Los niveles generales de higiene bucal se deben tratar de mejorar con ayuda del profesional Odontólogo, enseñándole una buena técnica de cepillado y aumentar la frecuencia, así que un número cada vez mayor de personas que presentan xerostomía tendrán menos dientes en riesgo potencial de desarrollar enfermedad periodontal.

La frecuencia de las visitas al consultorio odontológico deben aumentar en los pacientes que presentan xerostomía. Cuanto más frecuente sean las visitas al consultorio odontológico; se les podrá ayudar con terapia paliativa usando saliva artificial o mejor aún saliva autóloga congeladas, liofilizadas y almacenadas a  $-70^{\circ}$  C agregando clorhexidina (si este estudio está

aprobado). Además de servir de protección a los tejidos orales; tiene muchas otras funciones. Se ayuda a prevenir la enfermedad periodontal destructiva, ayudando a contrarrestar el aumento del número de dientes en riesgo.

El índole de susceptibilidad a la enfermedad periodontal asociado a la xerostomía y la ayuda de la saliva artificial, saliva autóloga requiere de más investigaciones posteriores.

Un factor principal en las tendencias futuras será el uso de saliva artificial o saliva autóloga en pacientes que presentan xerostomía por el tratamiento en cáncer de cabeza y cuello, presentándose esta patología o por medicamentos aunque se requiere más investigaciones sobre este tema, quizás establecer un cuadro de comparación de saliva artificial y autóloga aplicándola a éste tipo de paciente que lo requiere por la xerostomía.

Para este tipo de pacientes que necesitan la radiación para el cáncer de cabeza y cuello cada vez será más indispensable el uso de saliva artificial como terapia de refuerzo en cuanto a la xerostomía.

Teniendo a disposición la utilización de la saliva artificial nos damos cuenta que es la solución más inmediata para los pacientes de cáncer de cabeza y cuello, para tratar de aliviar el problema de la xerostomía.

Está totalmente comprobado que terapias de radiación para pacientes con cáncer es un factor etiológico de la ausencia de la saliva que conlleva consigo a muchas enfermedades de mucosa oral por la no lubricación de tejidos.

Aunque se han realizado muchos intentos para sustituir la saliva autóloga (como terapia paleativa) por saliva artificial, ésta no suministra la efectividad en cuanto en cuanto a sus propiedades fundamentales, solo ofrece una lubricación temporal pero no con la funcionalidad que le ofrecería una saliva autóloga, por su contenido de banda protéica, enzimas, factores inmunológicos ya que la saliva artificial solo es una mezcla de electrolitos.



## BIBLIOGRAFIA

Gardber, J.: Regulation of pancreatic exocrine function in vitro: initial steps in the actions of secretagogues, *Annu. Rev. Physiol* 41: 55, 1985.

Soll, A., and Walsh, JH.: Regulation of gastric acid secretion, *Annu Rev. Physiol* 41: 35, 1979.

Liane, R.K., editor: *Gastrointestinal physiology II*, Baltimore, 1984, University Park Press.

Davenport, H.W.: *Physiology of the digestive tract*, ed 4, Chicago, 1983. Year Book Medical Publishers, Inc.

Henry S. Brenman, MS, DDS.: The preparation of an Autologous saliva for use with Patients Undergoing Therapeutic Radiation for head and Neck Cancer. *J. Oral Maxillofac Surg* 53: 139, 1996.

Williams CJ, Kraus FW: Sterilization and storage of saliva. *J Dent Res* 42; 1416, 1983.

Kalfas S. Rundgren I: Biological qualities of saliva sterilized by filtration or ethylene oxide treatment. *Oral Microbiol Immunol* 6: 182, 1992.

Johnson DA. Alvares OF: Zinc deficiency - induced changes in the rat parotid salivary proteins *J Nutr* 114: 1955, 1994.

Toljanic JA, Hagen JC. Takashi Y, et al: Evaluation of the substantivity of a chlorhexidine oral rinse in irradiated head and neck cancer patients *J Oral Maxillofac Surg* 50: 1055, 1992

Lagerlöf F, Dawes C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing, *J Dent Res* 63: 618, 1984.

Sreebny LM, Chatterjee R. Kleinberg Y: The clearance of glucose and sucrose from the saliva of human subjects. *Arch Oral Biol* 30; 269, 1985.

Mirra JG Wescott WB, Starcke EN, Shannon II. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 7: 535-41.

Chen VST, Downs J, Herbert D, Aramany M. The function of the parotid glands following radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 7: 253-8.

Makkonen T.A. Nordman E. Estimation of long term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol* 1987; 26: 307 - 12.

Awad Hk. The influence of irradiation on the iodide . trapping mechanism of the human parotid gland. *Brit J Radiol* 1959; 32 259 - 62.

Parret J. Peyrin JO. Radioisotopic investigations salivary pathology. *Clin Nucl Med* 1979; 6: 250 - 61

Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC Major salivary gland function in patients with radiation - induced xerostomía.

Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald. Isselbacher, Petersdorf. Wilson. Martín. Fauci.