

Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura

*Oral Complications in Patients Undergoing Radiotherapy:
A Review of Literature*

Diana Carolina Hurtado Redondo
Odontóloga, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá, Colombia

John Harold Estrada Montoya
Odontólogo, Universidad Nacional
de Colombia. Magíster en Educación,
Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Colombia. Doctor en
Salud Pública. Profesor asociado,
Departamento de Salud Colectiva,
Facultad de Odontología, Universidad
Nacional de Colombia, Bogotá,
Colombia

RESUMEN

Objetivo: Presentar los principales conceptos de radiobiología, radioterapia en cavidad oral y complicaciones asociadas, para llevar a cabo acciones seguras de tipo preventivo y terapéutico por parte del profesional o del equipo tratante. **Método:** La revisión se llevó a cabo en diferentes bases de datos y revistas acerca del manejo odontológico de pacientes sometidos a radioterapia. **Resultados:** Actualmente, el tratamiento para el cáncer tiene un enfoque multidisciplinario, en el cual participan distintos profesionales de la salud (incluido el odontólogo) en las fases de diagnóstico, tratamiento específico mediante extirpación quirúrgica, tratamiento citotóxico con quimioterapia y radiaciones ionizantes, y rehabilitación. La radioterapia trae consigo complicaciones producto de la interacción de las radiaciones ionizantes con el organismo: efectos de tipo físico, químico y biológico, debido a la interacción entre las partículas cargadas y los átomos del tejido irradiado. Adicionalmente, se llevan a cabo reacciones enzimáticas que reparan la mayoría de las lesiones radioinducidas, como daños en el ADN, y los principales efectos radiobiológicos negativos o adversos. En la cavidad oral se presentan complicaciones de tipo agudo como mucositis, xerostomía y riesgo de infección; al igual que reacciones tardías como alteración en la vascularización de hueso y mucosa, daño en glándulas salivares, reducción celular en el tejido conectivo y riesgo de incremento en la síntesis de colágeno, lo que resulta en fibrosis y produce tejidos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos, que afectan al hueso, pues reduce su capacidad de remodelación e incrementa su riesgo de infección y osteorradionecrosis.

PALABRAS CLAVE

Braquiterapia, complicaciones, fraccionamiento de la dosis, mucositis, neoplasias de la boca, osteonecrosis, radioterapia, radioterapia de intensidad modulada, xerostomía.

ÁREAS TEMÁTICAS

Cáncer oral, medicina oral, oncología.

ABSTRACT

Objective: To introduce the main concepts in radiobiology, radiotherapy in the oral cavity, and complications associated with them, in order to carry out preventive and curative actions safely by the health professional and team. **Method:** The review was performed in several databases and journals on the dental care of patients undergoing radiotherapy. **Results:** Currently, treatment for cancer is carried out through a multidisciplinary approach with different health professionals (including dentists) participating to determine its diagnosis, specific treatment through surgical removal, cytotoxic treatment with chemotherapy and/or ionizing radiation, and rehabilitation. Radiotherapy produces complications as a reaction between the ionizing radiation and the body: Physical, chemical and biological effects due to interactions between the charged particles and the atoms of the irradiated tissue; in addition, enzymatic reactions take place to repair most of the radioinduced lesions, like damage in the DNA, the main negative or adverse radiobiological effects. In the oral cavity, there are acute reactions such as mucositis, xerostomia and risk of infection, as well as late reactions such as alterations of bone and mucose vascularization, saliva gland damage, cell reduction in connective tissue, and risk of collagen synthesis increase, which results in fibrosis and hypovascular, hypocellular and hypoxic tissues that affect bones because its remodeling capacity is diminished and the risk of infection and osteoradionecrosis is increased.

KEY WORDS

Cancer treatment, oral cancer, oral complications, oral health, oral neoplasms radiobiology, radiotherapy

THEMATIC FIELDS

Oral cancer, oral medicine, oncology.

Artículo de revisión de la literatura que es un subproducto del trabajo de grado de la primera autora para optar al título de odontóloga, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Hurtado DC, Estrada JH. Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. Univ Odontol. 2012 Jul-Dic; 31(67): 111-129

Recibido para publicación: 26-06-2012
Aceptado para publicación: 13-10-2012

Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el ámbito global, aspecto comprobado al revisar las estadísticas que muestran que, para el 2008, 7,6 millones de personas en el mundo murieron de cáncer. Esta cifra tenderá a incrementarse durante los próximos años de acuerdo con todos los pronósticos, incluidos los más optimistas (1). Más del 70% de todas las defunciones por cáncer se producen en los países de ingresos bajos y medios, cuyos recursos para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad son limitados o inexistentes (2). En América Latina y el Caribe las estadísticas reportaban para el 2008, 906.000 nuevos casos y 542.000 muertes; los más frecuentes son los cánceres de próstata, mama, pulmón, cuello uterino y estómago, al examinar los datos para ambos sexos. A pesar de que el cáncer oral no ocupa los primeros lugares en cuanto a número de afectados, las cifras siguen en aumento, ya que se presentaron ese mismo año 263.900 nuevos casos y 128.000 muertes (incluido cáncer de labio). Las cifras más altas de cáncer en cavidad oral son encontradas en Melanesia, Asia Sur-central, Europa central y oriental, África Baja, América Central y Asia Oriental para ambos sexos (1,2). Si bien estas estadísticas no son las más altas en relación con todos los cánceres, como ya se mencionó, sí es un problema importante para las personas afectadas, no solo por la zona de ubicación, que produce grandes deformidades estéticas y funcionales y por su alta mortalidad, sino que el tratamiento en ocasiones produce mayores efectos indeseables que el mismo cáncer, como mayores o nuevas deformaciones y mutilaciones o radiación de órganos radiosensibles tan importantes como los ojos, la laringe y el cerebro. En este artículo de revisión se presentan cifras actualizadas sobre cáncer en el mundo y en Colombia, con énfasis en los datos disponibles para cavidad oral. Se revisan también los conceptos básicos de radiobiología y radioterapia, importantes para el entendimiento de las complicaciones comúnmente reportadas por la literatura internacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este artículo corresponde a una revisión sistemática de la literatura, como subproducto del trabajo de grado de la primera autora, titulado *Manejo odontológico de pacientes sometidos a radioterapia*, de la siguiente manera: se revisaron las bases de datos de la Universidad Nacional de Colombia y externas: Access Me-

dicine, Ebrary, Global Health, Hinari-Health Internet-work, JStore-Journal Storage, Medline, Ovid, Pubmed, Science Direct y Scopus. Igualmente, se revisaron revistas electrónicas como *American Journal of Clinical Oncology*; *American Academy of Family Physicians*; *American Cancer Society*; *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*; *Avances en Odontoestomatología*; *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*; *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; *Cancer Journal of Clinician*; *Cancer Clinical Trials*; *Clinical Oncology*; *European Journal of Oncology Nursing*; *Head and Neck Oncology*; *Indian Journal of Dental Research*; *Indian Journal of Palliative Care*; *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*; *International Journal of Radiation of Oncology Biology Physics*; *Japanese Journal of Clinical Oncology*; *Journal of Cancer Research and Therapeutics*; *Journal of Clinical Periodontology*; *Journal of Dental Research*; *Journal of Oncology Practice*; *Journal of Periodontology*; *Journal of Radiation Research*; *Journal of the Canadian Dental Association*; *Journal of the Japanese Association of Periodontology*; *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*; *Oral Diseases*; *Oral Oncology*; *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics*; *Pan American Journal of Public Health*; *Pathology Oncology Research*; *Periodontology 2000*; *Radiation Oncology Journal*; *Revista de la Asociación Dental Mexicana*; *Escola de Enfermagem da USP*; *Revista Médica de Chile*; *Supportive Care in Cancer*; *The British Journal of Radiobiology*; *The Lancet Oncology*; *Western Journal of Medicine* (electronic), durante el periodo 2011-2012.

Los términos de búsqueda usados fueron “oral cancer AND radiotherapy”, “oral disease AND oral oncology”, “oral complications AND oral cancer”, “dental management AND oral cancer”, “radiobiology AND oral cancer”, “oral complications AND cancer treatment”, “radiotherapy AND oral health”, “radiotherapy AND oral neoplasms”, “head and neck neoplasm AND radiotherapy”, “oral complications AND cancer patient”. Los criterios de inclusión de los artículos fueron idioma inglés, español, portugués y francés, no hubo exclusión por año de publicación. Las referencias bibliográficas fueron revisadas y analizadas para establecer si cumplían los criterios establecidos por la autora y el director del trabajo de grado; una vez aprobadas, se realizó la ardua y exhaustiva lectura, a partir de la cual se consolidó un documento en Word®, el cual incluye ideas de la autora y del director del trabajo de grado producto de la lectura crítica de las referencias consultadas y filtradas, para posteriormente llegar a la redacción de este artículo.

RESULTADOS

Se obtuvieron en total sesenta referencias bibliográficas que cumplieron con los criterios de inclusión en la revisión, los cuales se presentan discriminados por año y revista de publicación en las tablas 1 y 2.

TABLA 1
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS POR AÑO DE PUBLICACIÓN

Año	Número
1968	1
1974	1
1975	1
1977	1
1978	1
1980	1
1985	2
1991	1
1992	2
1996	5
1998	1
1999	1
2000	2
2001	2
2003	4
2005	3
2006	6
2007	1
2008	4
2009	7
2010	4
2011	7
2012	3
Total	61

Aspectos epidemiológicos del cáncer

El cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado y la causa principal de muertes por cáncer en mujeres con el 23% de los casos (1,38 millones de los casos totales de cáncer y el 14%, 458.000 de las muertes en 2008). El cáncer de pulmón es el primero en frecuencia de aparición en hombres, la cuarta causa en mujeres y la segunda causa de muertes por cáncer (representa el 13%, es decir, 1,6 millones del total de casos de cáncer y 18% 1,4 millones de las muertes en 2008) (3). El segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado y la sexta causa de muerte en hombres contó con el 14% (903.500) del total de casos nuevos

TABLA 2
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS POR TIPO DE PUBLICACIÓN

Publicación	Número
Libros o capítulos de libro	6
Oral Oncology	6
Journal of Dental Research	5
Journal of Periodontology	3
Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	3
American Journal of Roentgenology	2
Avances en Odontostomatología	2
European Journal of Cancer	2
Japanese Journal of Clinical Oncology	2
Medicina oral	2
Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology	2
Oncology Lancet	2
Periodontology 2000	2
Acta otorrinolaringología	1
The British Journal of Radiology	1
Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery	1
Indian Journal of Dental Research	1
Oncología	1
Annals of Surgery	1
Laboratory Investigation	1
Radiation Oncology	1
Missouri Medicine	1
International Journal of Radiation of Oncology Biology Physics	1
Clinical Management	1
Journal of Cancer Research and Therapeutics	1
American Cancer Society	1
Acta Odontológica Colombiana	1
Radiotherapy & Oncology	1

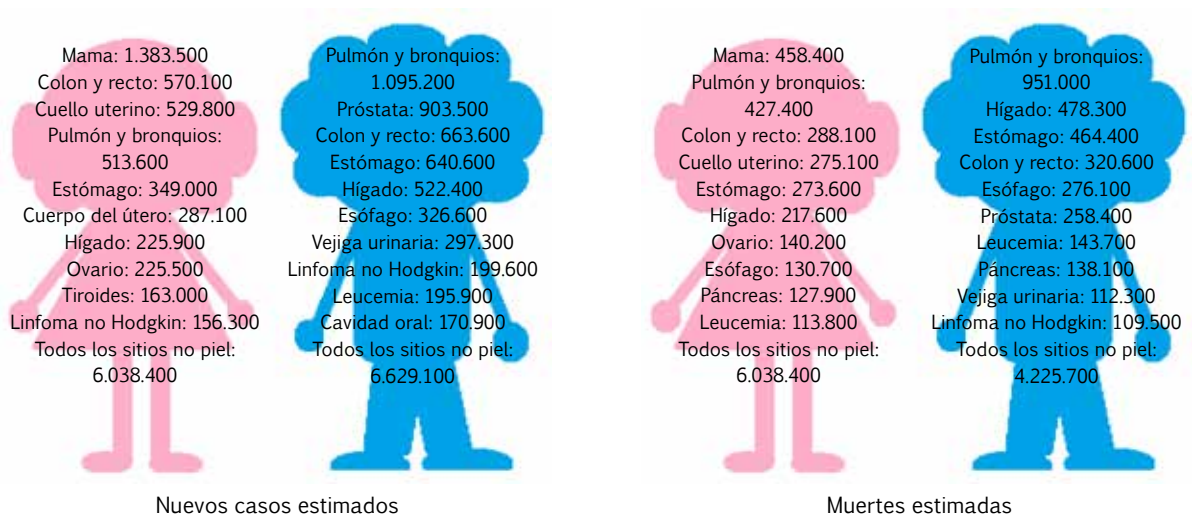
por cáncer y con el 6% (258.400) del total de muertes en hombres en 2008. El cáncer colorrectal es el tercero más diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, con cerca de 1,2 millones de casos nuevos y 608.700 de muertes durante el 2008 (3).

La supervivencia de cáncer, una vez que se produce el diagnóstico, tiende a ser menor en los países en desarrollo, probablemente debido a una combinación de diagnóstico en etapa avanzada y el acceso limitado al tratamiento oportuno y a los estándares de calidad

del tratamiento disponible, así como a las barreras de acceso, geográficas, económicas o a las que imponen los sistemas de salud basados en el mercado (3). Una proporción sustancial de la carga mundial del cáncer podría prevenirse mediante la aplicación de los conocimientos actuales de control del cáncer y por la ejecución de programas de prevención primaria, como el control del tabaco en el caso del cáncer de pulmón, la vacunación para el virus del papiloma humano (VPH) (para el hígado y cáncer de cuello uterino), la detección temprana y tratamiento, cambio de estilo de vida con mayor actividad física y una dieta más saludable (2). Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno permitirán una reducción en términos de sufrimiento y dolor del paciente y de su familia, vidas perdidas y, por supuesto, en términos de recursos económicos, que podrían destinarse a actividades de promoción y prevención.

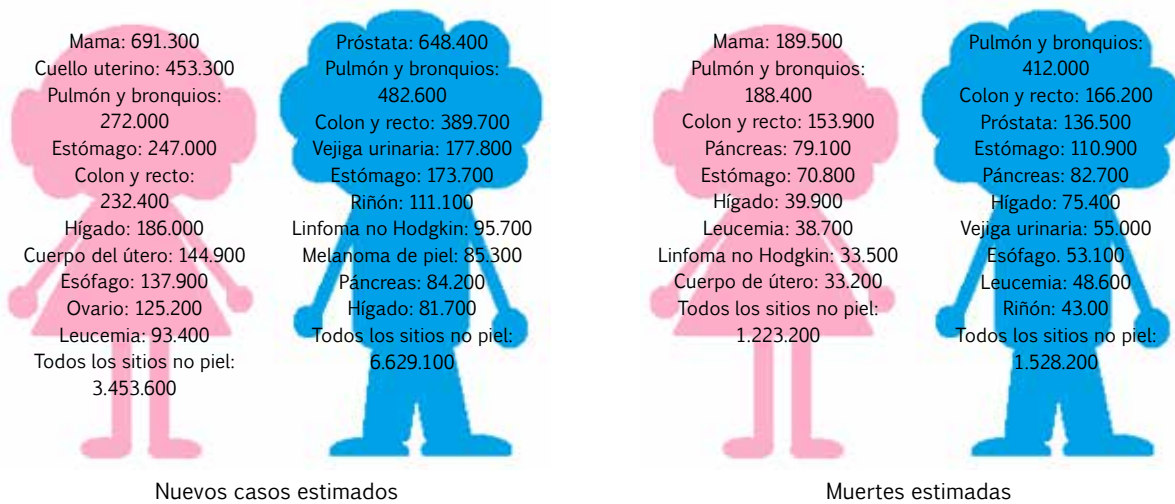
Durante el 2008, se diagnosticaron cerca de 2,7 millones de casos por cáncer y se produjeron 7,6 millones de muertes en el mundo (figura 1), con el 56% de los casos y 64% de las muertes en los países económicamente en vías de desarrollo. El cáncer de seno en las mujeres y el cáncer de pulmón en hombres son los diagnosticados con mayor frecuencia y la causa líder de mortalidad por cáncer para cada sexo, tanto en los países en vía de desarrollo como en países desarrollados, excepto el cáncer de pulmón, que es precedido por cáncer de próstata entre los más frecuentes en hombres en países desarrollados. Estos son seguidos por el cáncer de estómago e hígado, en hombres, y cáncer de cuello uterino y pulmón, en mujeres, en países en desarrollo (figuras 2 y 3), y por cáncer colorrectal y pulmón en mujeres, y próstata en hombres de países desarrollados. Disparidades en los patrones de incidencia y mortalidad entre países en desarrollo y desarrollados reflejan diferencias regionales en la prevalencia y distribución de los mayores factores de riesgo, prácticas de detección y disponibilidad y uso de los servicios de tratamiento (3).

FIGURA 1
ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS Y MUERTE POR CÁNCER EN EL MUNDO



Los mayores factores de riesgo para cáncer de cavidad oral son tabaquismo, consumo de alcohol, uso productos de tabaco sin humo e infecciones por el HPV. En el caso del tabaquismo y el uso de alcohol, su prevención se hace inaplazable, ya que el fumar y beber alcohol presenta efectos sinérgicos para muchos de los cánceres reportados en los informes epidemiológicos. La contribución de cada uno de esos factores varía según la región de la que se esté hablando. A escala mundial, el hábito de fumar está relacionado con

FIGURA 2
ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS Y MUERTE POR CÁNCER EN PAÍSES DESARROLLADOS



Fuente: modificado de GLOBOCAN 2008. Global Cancer Statistics. Ca Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.

FIGURA 3
ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS Y MUERTE POR CÁNCER EN PAÍSES EN DESARROLLO



Modificado de GLOBOCAN 2008. Global Cancer Statistics. Ca Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.

el 42% de las muertes por cáncer de la cavidad oral (incluyendo la faringe) y el consumo excesivo de alcohol, con el 16% de las muertes, siendo los porcentajes, correspondientes a países de altos ingresos, del 70% y el 30%, respectivamente. Ciento treinta y dos productos de tabaco sin humo y de betel (hoja), con o sin el tabaco son los principales factores de riesgo para el cáncer de cavidad oral en Taiwán, India y otros países vecinos. El aumento de la tasa de incidencia de cáncer oral en Taiwán podría haber sido en parte debido al aumento del consumo de betel y alcohol de manera simultánea dados los efectos sinérgicos ya comentados (3).

Las tasas de mortalidad por cáncer en cavidad oral entre los hombres disminuyeron de manera significativa en la mayoría de los países, incluidos los de Europa y Asia, en las últimas décadas, tal como se aprecia al estudiar los datos epidemiológicos. Sin embargo, estas tasas, en lugar de disminuir, siguieron aumentando en varios países de Europa oriental, como Hungría y Eslovaquia, hecho que puede ser explicado quizás por el incremento en el hábito de fumar y beber alcohol. El crecimiento de cifras de cáncer en las mujeres en la mayoría de los países europeos se debe principalmente a la epidemia de tabaquismo en curso. Esto contrasta con la tendencia decreciente en todas las edades, tanto en hombres como en mujeres en Estados Unidos y el Reino Unido, donde comenzó la epidemia de tabaquismo y se negó antes. Sin embargo, las tasas de incidencia para los sitios de cáncer oral en relación con las infecciones por VPH, como la de orofaringe, amígdalas y base de la lengua, están aumentando en los adultos jóvenes en Estados Unidos y en algunos países de Europa. Una de las hipótesis que presentan los investigadores es que se debe en parte a los cambios en la conducta sexual-oral, que involucran una mayor transmisión de virus con potencial carcinogénico (3).

En Colombia, durante el periodo 2000-2006 se presentaron 34.000 muertes por cáncer, de las cuales 174 fueron por cáncer oral; se presentaron 58.500 nuevos casos, de los cuales 451 fueron cáncer oral. En los hombres las cinco principales localizaciones fueron: a) cáncer de estómago, primera causa de muerte por cáncer en Colombia, representa el 15% de todas las muertes por cáncer en el país, al afectar tanto a hombres como a mujeres con una razón de masculinidad de 1,5, tasa ajustada de 15,5 por 100.000 hombres; b) cáncer de pulmón, el cual representa el 11,5% de las defunciones por cáncer, tasa ajustada de 12,3 por 100.000 hombres, y c) cáncer de próstata (tasa ajustada de 11,9 por 100.000 hombres); d) cáncer colorrectal (tasa ajustada de 5,3 por 100.000 mujeres), y e) leucemias (tasa ajustada de

3,9 por 100.000 hombres), que representaron el 58,8% del total de las muertes por cáncer. En las mujeres las cinco primeras localizaciones fueron cáncer de cuello uterino (tasa ajustada de 10,1 por 100.000 mujeres), de estómago (tasa ajustada de 8,8 por 100.000 mujeres), de mama (tasa ajustada de 9,2 por 100.000 mujeres), de pulmón (tasa ajustada de 6,8 por 100.000 mujeres) y colorrectal (tasa ajustada de 5,0 por cada 100.000 hombres), y representaron el 52,8% (4).

Según el Instituto Nacional de Cancerología ESE, para el 2010, las áreas de mayor riesgo de cáncer tanto en hombres como en mujeres se concentran en la zona central del país, principalmente Eje Cafetero, Antioquia, Valle del Cauca, los Santanderes, Bogotá y Meta. Los riesgos más bajos se encontraron en La Guajira, Putumayo, Chocó, Córdoba y Sucre (4). Al referirse a los cánceres de cavidad oral, vale la pena señalar que el 90% de todos están representados por el carcinoma escamocelular o cualquiera de sus variantes. Algunas lesiones benignas como leucoplasia, eritroplasia, úlceras tuberculosas, papiloma benigno y liquen plano, entre otros, y malignas como melanoma, linfoma, sarcoma, tumores metastásicos, pueden ser confundidas con él. En la cavidad oral, igualmente, se ha observado presencia de metástasis de carcinomas ubicados en diversas zonas del cuerpo como pulmón (5), hígado (6), riñón (7), piel (6), seno (7), tracto genital femenino (6), articulaciones (7), colon-recto (6) y estómago (7), que complican y hacen más difícil el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

El sistema más usado para describir la extensión de los tipos de cáncer de cavidad oral es el Sistema TNM (Tumor, Ganglio, Metástasis), del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, por su sigla en inglés). Este describe:

- T hace referencia al tamaño del tumor principal (primario) y hacia cuáles tejidos se ha propagado.
- N describe la extensión de la propagación a los ganglios o nódulos linfáticos regionales. Las células de tumores cancerosos orofaríngeos o de la cavidad oral pueden desplazarse hacia los ganglios linfáticos en el área del cuello.
- M indica si se ha producido metástasis, es decir, si el cáncer se ha propagado a otros órganos del cuerpo. Los sitios más comunes son los pulmones, el hígado y los huesos.

De acuerdo con la gravedad, se clasifican en números que van del 0 al 4 (tabla 3) (8).

TABLA 3
CLASIFICACIÓN TNM (TUMOR, NÓDULO, METÁSTASIS)

Etapa	T, N, M	Características
0	Tis, N0, M0	Carcinoma in situ. El cáncer está creciendo solo en el epitelio (capa externa del tejido bucal o de la orofaringe). Aún no ha crecido hacia una capa más profunda ni se ha propagado a las estructuras adyacentes, ganglios linfáticos (N0), ni a sitios distantes (M0).
I	T1, N0, M0	El tumor es de 2 cm de diámetro o más pequeño (T1) y no se ha propagado a las estructuras adyacentes, ganglios linfáticos (N0), ni a sitios distantes (M0).
II	T2, N0, M0	El tumor es mayor de 2 cm de diámetro pero menor de 4 cm (T2) y no se ha propagado a las estructuras adyacentes, ganglios linfáticos (N0), ni a sitios distantes (M0).
III	T3, N0, M0	El tumor mide más de 4 cm de diámetro; sin embargo, no ha crecido hacia estructuras adyacentes ni se ha propagado a los ganglios linfáticos (N0), ni a sitios distantes (M0).
IVa	T1 a T3, N1, M0	El tumor tiene cualquier tamaño y no ha crecido hacia estructuras adyacentes (T1 a T3). Se ha propagado a un ganglio linfático sobre el mismo lado de la cabeza o del cuello, con menos de 3 cm de diámetro (N1). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T4a, N0 o N1, M0	El tumor está creciendo hacia estructuras adyacentes (T4a). Este puede ser de cualquier tamaño. No se ha propagado ni a los ganglios linfáticos (N0), ni a un ganglio linfático sobre el mismo lado de la cabeza o del cuello, y es menor de 3 cm de diámetro (N1). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVb	T1 a T4a, N2, M0	El tumor tiene cualquier tamaño y puede o no haberse expandido hacia estructuras adyacentes. No se ha propagado a sitios distantes (M0). Se ha propagado a uno de los siguientes sitios: <ul style="list-style-type: none"> · Un ganglio linfático del mismo lado de la cabeza o del cuello, tiene entre 3 y 6 cm de diámetro (N2a). · Un ganglio linfático del lado opuesto de la cabeza y del cuello, tiene menos de 6 cm de diámetro (N2b). · Dos o más ganglios linfáticos, los cuales son todos menores de 6 cm de diámetro. Los ganglios linfáticos pueden estar en cualquier lado del cuello (N2c).
	T4b, cualquier N, M0	El tumor se está expandiendo hacia áreas o tejidos más profundos (enfermedad local muy avanzada; T4b). Puede (o no) haberse propagado a los ganglios linfáticos (cualquier N). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVc	Cualquier T, N3, M0	El tumor tiene cualquier tamaño y puede o no haberse expandido hacia estructuras cercanas (cualquier T). Se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos mayores de 6 cm de diámetro (N3), pero no se ha propagado a sitios distantes (M0).
	Cualquier T, cualquier N, M1	El tumor tiene cualquier tamaño, y puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos. Se ha propagado a sitios distantes, por lo general a los pulmones.

Fuente: modificado de Caribé GF, Chimenos KE, López LL, Finestres ZF, Guix MB. Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. Med Oral. 2003; 8: 178-87.

En la actualidad, el tratamiento para el cáncer tiene un enfoque multidisciplinario, en el cual interactúan los profesionales de la salud, entre ellos, el odontólogo, desde el momento en el que se diagnóstica clínica e histopatológicamente hasta iniciar el tratamiento específico. Dicha conducta tiene un enfoque terapéutico y paliativo: la extirpación quirúrgica (localizada), que puede causar daños colaterales; el tratamiento citotóxico, por medio de radiaciones ionizantes, y la quimioterapia, que ocasiona la muerte celular generalizada. La cirugía y la radioterapia son utilizadas en casos de enfermedad no metastásica

T1 o T2, y quimioterapia con cirugía o radioterapia para enfermedad avanzada (9).

La cirugía oncológica permite realizar la completa escisión del tumor y los nódulos linfáticos, seguido por una examinación completa histológica por estadio, lo cual tiene implicaciones en el pronóstico y la necesidad o no de utilizar radioterapia coadyuvante. La cirugía también puede ser usada para tumores radiorresistentes. Los pacientes que fallecen por cáncer oral, por lo general, mueren a causa de la malignidad primaria o por metástasis en los nódulos linfáticos, aunque suele

ser inusual. De acuerdo con la localización y de la etapa del cáncer, es posible usar uno o más de los siguientes procedimientos para extirpar el tumor, así como para ayudar a restaurar la apariencia y la función afectadas por el cáncer o el tratamiento aplicado: resección del tumor, glosectomía, mandibulectomía, maxilectomía, y disección del cuello (parcial o radical) (9).

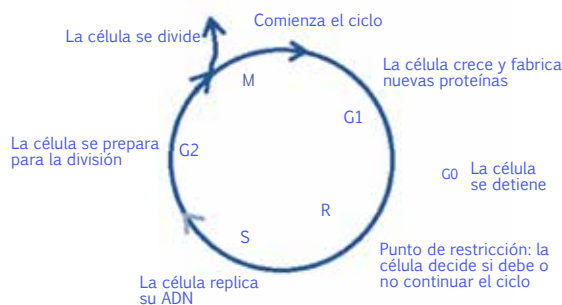
Por otro lado, la quimioterapia consiste en la administración de fármacos citotóxicos capaces de destruir e inhibir el crecimiento y la reproducción de las células malignas en pacientes con enfermedad oncológica. A su vez, destruyen células de desarrollo normal que se multiplican rápidamente. El tiempo de administración depende del tipo, extensión del cáncer, toxicidades previstas de los fármacos y el tiempo necesario para recuperarse de esas toxicidades (10).

Los medicamentos quimioterapéuticos utilizados son: a) agentes alquilantes, los cuales dañan directamente el ADN, al evitar la reproducción de las células cancerosas (vale la pena resaltar que no son específicos de fase del ciclo celular); b) antimetabolitos, que interfieren con el crecimiento del ADN y del ARN al sustituir los elementos fundamentales de estas moléculas (dañan las células durante la fase S del ciclo celular [figura 4]); c) las antraciclinas, otro de los medicamentos utilizados, interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN, en todas las fases del ciclo; d) los inhibidores de la topoisomerasa, que ayudan a separar las hebras de ADN para que se puedan copiar, y e) los

inhibidores de la mitosis detienen la mitosis o evitan que las enzimas sinteticen las proteínas necesarias para la reproducción de las células (cabe resaltar que su acción se da en la fase M del ciclo celular, aunque pueden dañar células en todas las fases, con las consecuencias indeseables que esto conlleva) (11). Por ejemplo, en la cavidad oral producen mucositis, infecciones, tendencia al sangrado, neurotoxicidad, disgeusia, hiposialia y osteonecrosis, por señalar las más importantes (12).

La radioterapia se emplea como terapia exclusivamente local o local-regional (cuando se incluyen los ganglios cercanos al tumor), es decir, trata el cáncer en su lugar de origen y su objetivo varía en función de cuándo se administra. Se puede usar en varias situaciones para casos de cáncer de cavidad oral y de orofaringe como tratamiento principal para tumores pequeños; como combinación, cirugía-radioterapia o quimiorradioterapia, en casos en los cuales el paciente presenta tumores cancerosos de mayor tamaño. Posterior a la cirugía, se puede usar radioterapia, bien sea sola o con quimioterapia, como un tratamiento adicional (adyuvante) para eliminar depósitos muy pequeños de cáncer que no pudieron ser extirpados quirúrgicamente; también se puede utilizar para aliviar los síntomas del cáncer, como dolor, hemorragias, dificultad para tragar y problemas causados por la metástasis en los huesos (13). Con esta terapéutica se logran buenos resultados cosméticos y funcionales con probabilidades de control a largo plazo (14); además, es una herramienta eficaz como tratamiento oncológico paliativo en las fases terminales de la enfermedad.

FIGURA 4
CICLO CELULAR*



*Ciclo celular: en tejidos proliferativos y activos, como el epitelio intestinal y la médula ósea, la duración del ciclo celular está entre 10 y 48 horas. En general, las células son más sensibles cuando se encuentran en mitosis (M) y más resistentes en la fase S; las fases G1y G2 tienen una radiosensibilidad intermedia.

Fuente: modificado de Guirado D, Ciudad J, Sánchez A, Ruiz W, Velázquez S. Grupo de trabajo sobre radiobiología clínica. Sociedad Española de Física Médica. 2003; 17.

Al hablar de radioterapia se hace necesario aclarar el concepto de "dosis recibida o absorbida". La dosis absorbida por un órgano blanco es la cantidad de energía ionizante que recibe un cierto volumen de tejido con respecto a la masa total de la zona irradiada. La energía recibida o absorbida puede calcularse en relación con cualquier volumen de tumor y se determina con base en los parámetros establecidos y avalados en el mundo por la Organización Internacional de Energía Atómica (OIEA). En el pasado, la unidad utilizada se denominaba rad (del inglés *radiation absorbed dose*); un rad equivale a 100 unidades de energía sobre gramo de tejido, cuyo cálculo exacto era difícil de establecer y por ello su equivalente actual es el denominado *centigray* (cGy). Cien cGy equivalen a un gray, que a su vez equivale a un J/Kg, y se simplifica con las letras Gy. Le es dado su nombre en honor al físico británico Louis Harold Gray (1905-1965), quien inventó y popularizó el concepto de radiobiología

como es hoy conocido (15). Para los procedimientos de radioterapia se utilizan habitualmente dos métodos terapéuticos para la entrega de esta radiación: teleterapia y braquiterapia.

La teleterapia o la radioterapia externa emplea varios tipos de radiaciones, como son el bajo voltaje (rayos X), supervoltaje (cobalto 60), megavoltaje (acelerador lineal) y el haz de electrones (fuente eléctrica), de los cuales los más empleados para la terapia de los tumores de cabeza y cuello son el cobalto 60 y el acelerador lineal de partículas (13). La planeación del tratamiento es individualizada, es decir, cada paciente tendrá su tratamiento específico, de acuerdo con el estadio del tumor, su localización y la dosis propuesta por el equipo tratante. Para minimizar los efectos secundarios y obtener mayor beneficio terapéutico, la dosis total de radiación se fracciona: se reparte en un número determinado de sesiones y días (16).

El fraccionamiento estándar consiste en administrar una sesión al día durante cinco días a la semana, descansando dos (17). De este modo, se administra la radiación, para permitir una mejor recuperación de los tejidos sanos y para que actúe más selectivamente sobre los tejidos afectados. El tratamiento de radioterapia suele durar entre dos y siete semanas, dependiendo de la dosis que se administre y del número total de sesiones. Diariamente, cada sesión dura solo unos minutos (quince aproximadamente) (17).

La radioterapia interna (intersticial o braquiterapia) consiste en introducir en el interior del organismo isótopos radiactivos. Se pueden implantar de forma temporal o permanente en la zona que se va a tratar. Con la radioterapia interna se logra administrar altas dosis de radiación a cortas distancias, de tal forma que llega muy poca dosis a los tejidos sanos circundantes al implante (18). La duración del tratamiento dependerá en gran medida del tipo de isótopo que se haya empleado en el implante y de la cantidad de dosis que se quiera administrar en la zona del tumor, pero generalmente oscila entre minutos y días (19). Como ventajas se encuentra mejor eficacia antitumoral, menor toxicidad, menor duración del tratamiento, menor volumen sano irradiado, tumor con dosis mayores a mayor tasa, menos efectos tardíos para igual eficacia antitumoral, menos tiempo de repoblación tumoral y puede que hasta bloquee el ciclo. Como desventajas se encuentra mayor radiorresistencia, debido al menor tiempo de reoxigenación, mayor costo de hospitalización, aislamiento social (el paciente se

convierte durante todo el tratamiento en una fuente de radiación, por lo que deben reducirse las visitas y la asistencia); por lo cual se introduce el fraccionamiento para alternar periodos de normalidad con periodos de control que no superan los diez minutos, administrando durante las fracciones la dosis que no se recibe en los descansos (18). Las fuentes radioactivas más importantes son iridio 192 (^{192}Ir), cesio 137 (^{137}Cs), y en casos de extensas recidivas orales y faríngeas, se suele usar oro 198 (^{198}Au) (tabla 4) (19).

TABLA 4
MÉTODOS DE RADIOTERAPIA

Tipo	Características
Braquiterapia	Consiste en introducir en el interior del organismo isótopos radiactivos. Se pueden implantar de forma temporal o permanente en la zona que se va a tratar. Con la radioterapia interna se logra administrar altas dosis de radiación a cortas distancias, de tal forma que llega muy poca dosis a los tejidos sanos circundantes al tejido afectado.
Teleterapia	Se emplean varios tipos de radiaciones, como son el bajo voltaje (rayos X), supervoltaje (cobalto 60), megavoltaje (acelerador lineal) y el haz de electrones y el haz de electrones (fuente eléctrica). Los más empleados para la terapia de los tumores de cabeza y cuello son el cobalto 60 y el acelerador lineal de partículas. De acuerdo con las partículas usadas se conoce como fotonterapia, neutronterapia o hadronterapia.

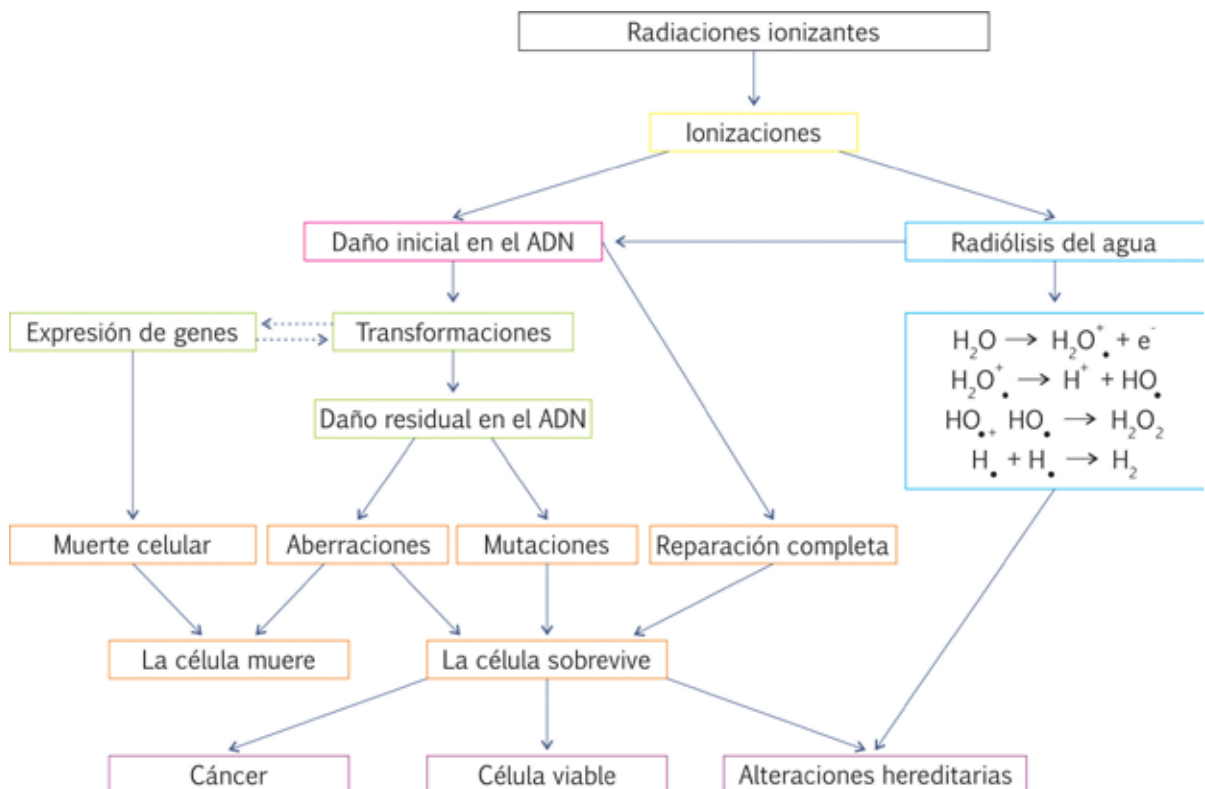
Las radiaciones ionizantes son entregadas a través de dosis típicas tumorocidas, las cuales se encuentran en un rango de 30 a 80 Gy aplicados al volumen del tumor, y 20-50 Gy a los tejidos adyacentes. La mayoría de los tratamientos de radiación se entregan en dosis 200 cGy (2 Gy) al día durante 5 días a la semana (14). La boca se ve afectada por las radiaciones ionizantes solo cuando se encuentra en el campo o en la proximidad de las zonas donde la radiación se dirige y, por esto, las complicaciones asociadas no solo se aprecian cuando se tratan cánceres propios de la cavidad oral, sino también cuando se irradian lesiones de tiroides, base del tallo cerebral, cerebro, ojo, entre otros.

Hay una relación proporcional directa entre el grado de las lesiones en los tejidos y la dosis total, el campo de irradiación, el tipo de fuente empleada, el fraccionamiento de la dosis total, la radiosensibilidad celular,

la localización y la oxigenación celular (12). La radiación produce sobre el sistema biológico interacciones con efectos físicos, químicos y biológicos: interacción entre las partículas cargadas y los átomos del tejido irradiado; posteriormente, estos reaccionan químicamente entre sí, ocasionando la aparición de radicales libres. Adicionalmente, en la esfera biológica se llevan a cabo reacciones enzimáticas que reparan la mayoría de las lesiones radioinducidas (20). Los radicales libres producidos por la interacción de la radiación con las moléculas de agua reaccionan con macromoléculas celulares. Los daños en el ADN son la principal causa de los efectos radiobiológicos; por ello los mecanismos de reparación de las moléculas de ADN dañadas desempeñan un papel esencial, ya sea una restauración completa o incompleta del ADN, siendo en el último caso las consecuencias serias como carcinogénesis. Las lesiones en los cromosomas o aberraciones de los cromosomas son un buen indicador del daño en una población celular, pues ayudan a predecir los efectos de la radiación (figura 5) (17).

Dicha terapéutica genera ciertas complicaciones o efectos orales y sistémicos, las cuales pueden ser de tipo agudo, al presentarse en las primeras semanas o meses después de iniciar el tratamiento, producto de la muerte de las células tumorales y sanas, como mucositis, xerostomía y riesgo de infección en mucosas (14,20,21), y reacciones tardías que suelen aparecer

FIGURA 5
INTERACCIÓN RADIACIONES IONIZANTES CON EL SISTEMA BIOLÓGICO



Fuente: modificado de Guirado D, Ciudad J, Sánchez A, Ruiz W, Velázquez S. Grupo de trabajo sobre radiobiología clínica. Sociedad Española de Física Médica. 2003; 17.

varios años después de la exposición en tejidos de lenta proliferación (20), como alteración en la vascularización de hueso y mucosa, daño en glándulas salivares, reducción celular en tejido conectivo y riesgo de incremento en síntesis de colágeno, que resulta en fibrosis. Esto producirá tejidos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos, que afectan el hueso, ya que reduce su capacidad de remodelación e incrementa su riesgo de infección (14,21).

Las complicaciones orales principales consisten en un daño a la mucosa y las glándulas salivales. El daño vascular se produce en dosis acumuladas de 20-30 Gy, mientras que la mucositis clínica se inicia en 40 Gy y empeora a lo largo de la duración de terapia. La función de las glándulas salivales se ve afectada desde el inicio del tratamiento, y este deterioro se convierte en permanente en la mayoría de los pacientes tratados con dosis mayores a 50 Gy. Los pacientes cuyas glándulas salivales han sido irradiados con dosis superiores a 60 Gy son prácticamente desprovistos de cualquier función (14) (tabla 5).

TABLA 5
COMPLICACIONES ORALES DE LA RADIOTERAPIA

Lesión	Patología	Clasificación
Eritema	Lesión de células epidérmicas	Inmediata (primeros días posteriores a la aplicación), reversible.
Mucositis	Efectos directos de la radiación sobre la capa de células basales epiteliales	Inmediata (segunda semana), reversible
Disgeusia y glosodinia	Lesión de las microvellosidades y de las células exteriores del gusto sobre la lengua	Inmediatas (dos primeras semanas), parcialmente reversibles.
Infecciones secundarias (candidiasis y herpes simple)	Resultado de xerostomía y mucositis	Inmediatas y reversibles
Xerostomía	Disminución del flujo salivar debido al daño del tejido acinar y ductal salival	Inmediata (segunda semana) e irreversible (si la dosis total es mayor a 60 Gy)
Necrosis graves	Perdidas de tejidos, escaras y ulceraciones con mal olor	Inmediatas e irreversibles
Caries por radiación	Debido a la xerostomía (en el tercio gingival y cúspides de molares)	Tardía e irreversible
Disfagia y nutrición	Debido a xerostomía y disgeusia hay cambios en el gusto y el olfato, con la consecuente falta de apetito y malnutrición	Inmediata
Trismo	Fibrosis de los músculos masticatorios o de la ATM	Tardía (tres o seis meses)
Osteorradionecrosis	Necrosis aséptica del hueso irradiado	Tardía (tres meses o años) e irreversible
Dientes hipersensibles	A causa de recibir y emitir las radiaciones	Inmediatas o tardías

Fuente: modificado de Caribé GF, Chimenos KE, López LL, Finestres ZF, Guix MB. Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. Med Oral. 2003; 8: 178-87.

Alteración de la vascularización en tejido conectivo (hueso y mucosa)

Las células endoteliales son susceptibles a los efectos de la radiación y responden rápidamente con la producción de citocinas y alteran su morfología. En el sistema vascular se da la extravasación, como uno de los primeros fenómenos que se producen en respuesta a la radiación ionizante y, a su vez, los resultados en la acumulación de sustancias inflamatorias en el tejido. Después de una exposición prolongada, la afectación de los vasos, particularmente los de mayor calibre, pasan por un proceso de fibrosis, dicha reducción gradual, puede conducir a su obliteración, lo cual conduciría a isquemia, infarto y necrosis de los tejidos (14,21).

Xerostomía

Es uno de los efectos secundarios más frecuentes entre los pacientes que reciben el tratamiento radioterapéutico por cáncer en cabeza y cuello (22) y se caracteriza por la disminución objetiva del flujo salivar tanto en reposo como tras estimulación, y la alteración de su composición cualitativa (23). Se ha observado que dicha complicación es dosis-dependiente (24).

Tras la radioterapia del área cervicofacial, las radiaciones ionizantes inciden de forma directa en las glándulas salivares. Suele aparecer a los pocos días del inicio del tratamiento, con dosis superiores a 15 Gy. La xerostomía se produce por la inflamación que se da en las glándulas salivales incluidas en el campo irradiado (25), la afectación vascular de los pequeños vasos que rodean las unidades funcionales salivales (26), así como la atrofia y necrosis de las células acinares y ductales con cambios en el tejido conectivo, a las dos horas después de administrar 16 Gy (27).

Se manifiesta con resequedad labial (con cierto grado de descamación); lengua eritematosa, depapilada, de aspecto seco, fisurada; úlceras orales; con una sensación de una saliva más espesa y viscosa con afectación de las células acinares (28). Produce dificultad para comer, en especial durante los primeros días del tratamiento (29,30), incomodidad, dolor, malnutrición (31), sensación de quemazón, dificultad para el uso de prótesis dentales, reducción o alteración del gusto, disfagia, dificultad para hablar, predisposición a la desmineralización dental, caries y candidiasis (32), es decir, produce detrimento de la calidad de vida del paciente (33).

Adicionalmente, el cambio en la composición salivar aumenta la concentración de sodio, lo que ocasiona la reducción en el pH (22) y la capacidad tampón, una reducción en los niveles de electrolitos, cambios en los

sistemas antibacterianos y una reducción en la secreción de bicarbonato. El pH postirradiación pasa de 7 a 5, lo cual es adecuado para aumentar la cariogenicidad (34). Asimismo, se producen cambios en la flora bucal sobre todo a los tres meses posradioterapia con aumentos en las colonias de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* y *Candida* spp. (35).

En la primera semana de irradiación, después de 5 a 10 Gy, el flujo salivar disminuye entre un 60% a un 90%, con recuperación posterior si la dosis de irradiación es moderada (24). Dosis mayores a 30 Gy generalmente producen semipermanente o permanente xerostomía; el flujo salivar en reposo y estimulado es inhibido. Se da hipertrofia del tejido de la glándula salivar no irradiada, que ocurre varios meses, incluso después del primer año y ello disminuye la sensación de xerostomía (33). La producción de saliva se reduce después de 10-15 Gy a la glándula parótida (20), aunque su recuperación funcional es posible con dosis de 40 a 50 Gy; dosis mayores, producen xerostomía irreversible y permanente (33).

Nuevas tecnologías, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), es decir, radioterapia tridimensional, donde el haz de radiación y la intensidad de este son ajustados para minimizar la dosis que llega a tejidos sanos, incluso permite suministrar dosis más elevadas en el tumor. Con ello se ha demostrado que se incrementa la preservación de la glándula parótida, aunque algunos pacientes continúan presentando efectos secundarios de la radiación hasta seis meses después de la terapia (36,37).

Daño en las glándulas salivares

La sialodentitis se manifiesta en las primeras doce horas posteriores al tratamiento. Se observa un aumento en el tamaño de las glándulas salivares incluidas en el campo de tratamiento, que generalmente es asintomático, aunque puede ocasionar molestias leves locales, y se acompaña de aumento de amilasa en el suero. Se presenta con mayor frecuencia en las glándulas submandibulares que en las parótidas, y suele desaparecer el primer o segundo día posterior al tratamiento (24). Una glándula salivar irradiada presenta atrofia acinar e inflamación crónica; la fibrosis y la inflamación crónica se presentan en áreas periductales e intralobulares, mientras que el sistema ductal permanece estable (24).

Para evitar la pérdida de la función glandular, es recomendable administrar a la glándula parótida dosis entre 25 a 30 Gy. Con esta dosis, inicialmente, disminuye el flujo salivar (disminución de la función) y el volumen

de la glándula parótida irradiada (cambio en la morfología); pero esta recupera su función aproximadamente a los 24 meses; por ello, durante este periodo el paciente debe recibir el cuidado oral conveniente por lo menos hasta recuperar la función (38).

Alteraciones de la gustación

Los pacientes en tratamiento de radioterapia en la cavidad oral pueden presentar pérdida o alteración del sentido del gusto (22). Los receptores de las papilas gustativas son radiosensibles, con la alteración de su arquitectura histológica normal (39). El incremento en la viscosidad del flujo salivar y la alteración de la bioquímica salivar crean un mecanismo de barrera de saliva, lo cual dificulta el contacto físico entre la lengua y el bolo alimenticio (35). Además, el daño de los pares craneales, la pobre higiene oral, la presencia de enfermedad dental o periodontal, la infección en mucosas y el cambio de dieta son condiciones locales que pueden causar dicha alteración (40).

La complicación temprana aparece aproximadamente en la primera semana de tratamiento y progresa rápidamente entre los 20 y 40 Gy, que incluye la pérdida parcial o completa del sentido del gusto, en especial de los sabores amargo y ácido (22), aunque la percepción del sabor dulce es la primera que se pierde (40,41). Contribuye a la pérdida del apetito la hiposialia, con pérdidas discretas de tasas de flujo salival (24). Suele ser transitoria y reversible, disminuye exponencialmente desde una dosis total acumulada de 30 Gy (tres semanas). A partir del primer año después de finalizada la radioterapia suele desaparecer (32). Algunos pacientes pueden conservar una reducción residual en la sensación del sabor (hipogeusia), daño permanente en la sensación (disgeusia) e, incluso, pérdida del gusto (ageusia) (18).

Mucositis

Reacción inflamatoria de la mucosa oral-orofaríngea, dosis-dependiente; por lo tanto, desaparece con el cese de la agresión (24). Esta complicación presenta una prevalencia que oscila entre el 30 y el 85% (5,6,28). Se relaciona un buen estado de salud oral y una buena higiene oral durante el tratamiento oncológico, con una menor incidencia y gravedad de mucositis (7). Se produce por la destrucción de queratinocitos basales, los cuales no tienen recambio; además, se produce la atrofia del tejido escamoso epitelial en presencia de daño vascular y con un infiltrado inflamatorio en el área basal (42).

Se clasifica, según la Organización Mundial de la Salud (1979), en diferentes grados, de acuerdo con la grave-

dad de las lesiones de la mucositis, que van de cero a cuatro. Grado 0: normalidad. Grado 1: eritema generalizado, mucosa enrojecida, saliva abundante, ausencia de dolor, voz normal. Grado 2: eritema, úlceras poco extensas, se mantiene la deglución de sólidos y dolor ligero. Grado 3: úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, se mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor y dificultad para hablar. Grado 4: úlceras muy extensas, encías sangrantes, dolor severo, infecciones, ausencia de flujo salivar, imposibilidad de deglutir por lo cual requiere soporte enteral o parenteral (43).

Existen factores locales predisponentes, como el detrimento en los factores de defensa o protección de la mucosa, por ejemplo, la integridad de su estructura, la disminución de la secreción salival o la IgA salival, la disminución del recambio celular, la alteración en la flora habitual con alta presencia de gram-negativos e incluso micosis; así mismo, hay factores sistémicos, como la edad avanzada, la cirugía previa y la existencia de enfermedades subyacentes (22). Puede ser exacerbada por factores locales, como trauma o colonización microbiana (44). Inicia su manifestación desde dosis pequeñas de radiación (20 Gy). Es sensible a cambios en la dosis por fracción de 1,7 a 1,8 Gy y generalmente se produce eritema o una placa blanquecina (seudomembranosa). Si la dosis se aumenta a 2 Gy, la mayoría de los pacientes desarrollan mucositis con importante clínica y alteración de la nutrición (24).

Se caracteriza clínicamente por la presencia de eritema, edema o sensación de quemazón del área afectada, seguido de ulceraciones, las cuales dificultan la capacidad para beber, comer, tragar o hablar a partir de una semana posterior al tratamiento, hasta dos o tres semanas después de finalizadas las dosis (5,28). En el caso de haber recibido braquiterapia sobre la cavidad oral, la mucositis se produce en la primera semana tras el implante y se hace máxima a los quince días. Dura aproximadamente un mes (24).

Los síntomas de la mucositis inducida por la radioterapia incluyen dolor intenso, sensación de quemazón (28), disfagia, odinofagia, con la consecuente anorexia y dificultad para hablar. El diagnóstico diferencial incluye infecciones fúngicas y virales (fiebre) (33). Las localizaciones más frecuentes y más tempranamente afectadas son: mucosa labial, mucosa yugal, paladar blando, piso de boca, vientre de la lengua (22), paredes faríngeas y pilares amigdalinos (7). Su gravedad y duración dependen del tipo de radiación ionizante, el volumen de tejido irradiado, dosis diaria, dosis acumulativa, uso y duración de la radioterapia (5,45).

La sanación de la mucositis es retardada por radioterapia de alta dosis y fumar tabaco. El uso simultáneo de quimioterapia y radioterapia resulta en mucositis más prolongada y grave (46). Mientras la mucositis oral puede reducirse mediante la protección de la mucosa, también se puede realizar por la modificación del tratamiento de radioterapia, incluso colocación de tubos para la alimentación y hospitalización (47). La irradiación en todo el cuerpo, particularmente, predispone a efectos adversos: algunos 40-70% de los pacientes desarrollan mucositis y más del 40% de los pacientes sometidos a quimioterapia pueden ser afectados por mucositis. Igualmente, inducida por la quimioterapia, suele aparecer de tres a quince días después de iniciada la terapéutica de cáncer; más temprano, posterior a la quimioterapia que a la radioterapia (41).

Los factores de riesgo son poco claros, pero se han identificado como posibles: edad, sexo, índice de masa corporal, uso de alcohol, fumar, enfermedad dental y periodontal preexistente, estadio del tumor avanzado, bajo recuento leucocitario y cambios en el flujo salivar y flora bacteriana oral (46). Varios estudios han reportado mucositis severa (grados 3 y 4) desde el 60% de los pacientes que reciben radioterapia estándar hasta más del 90% de aquellos tratados con regímenes de hiperfraccionamiento o hiperfraccionamiento acelerado (48). El grado y la duración de la mucositis en pacientes irradiados están directamente relacionados con dosis y fracción, volumen del tejido tratado y tiempo total del tratamiento. Factores significativos asociados para el incremento de riesgo de mucositis es una dosis acumulada igual o mayor a 5000 cGy y quimioterapia concomitante (46).

Riesgo de infección en mucosas

Cuando los tejidos orales son irradiados, su resistencia a la colonización es prácticamente abolida, en especial se da incremento de *Candida albicans*-*Candida dubliniensis* y microorganismos gramnegativos (35). La xerostomía, el uso de prótesis dentales, el consumo de alcohol y el fumar predisponen a candidiasis, la infección oral fúngica más común en pacientes con cáncer (41). La candidiasis resulta del descenso del flujo salivar, como una consecuencia de la radioterapia, posiblemente por una disminución en la actividad fagocítica de los granulocitos salivares (35).

Se presenta de varias formas clínicas que van desde pseudomembranosa, eritematosa o variaciones hiperplásicas, recientemente descritas como eritema gingival lineal asociado con la infección de VIH. Todas las formas de candidiasis oral son consideradas oportu-

unistas como una multiplicidad de factores predisponentes que facilitan la conversión de la *Candida* como comensal a un parásito (49). Más del 25% de las septicemias en los pacientes oncológicos podrían tener origen en la cavidad oral (7).

Efectos en la microflora oral

Los efectos adversos están relacionados con cambios ecológicos en la microbiota oral. La gran disminución del flujo salivar, la alteración de los hábitos dietarios, los efectos directos de las radiaciones ionizantes sobre la microbiota, acompañados de una pobre higiene oral, contribuyen al desbalance en el microecosistema oral (50). La IMRT reduce la gravedad de la hiposalivación; además, mantiene la relativa estabilidad del ecosistema oral, comparada con la radioterapia convencional (50).

Necrosis de los tejidos blandos

Una posible consecuencia es la necrosis de los tejidos blandos, caracterizada por la presencia de una úlcera localizada en el tejido irradiado, sin presencia de malignidad residual. Su ocurrencia está relacionada con la dosis, tiempo y volumen de la glándula irradiada, tipo de radioterapia utilizada, en casos de braquiterapia, la frecuencia de ocurrencia es mayor. Normalmente, es una condición dolorosa. Posterior a la radioterapia, dichos tejidos pueden sufrir fibrosis, esto es, presentar una coloración pálida, estar delgados y sin flexibilidad. Cuando la fibrosis afecta los músculos de masticación (masetero, temporal y pterigoideo interno y externo), puede producirse trismo, que puede interferir en la alimentación y en el cuidado oral (35).

Caries e hipersensibilidad dental

El paciente en tratamiento de radioterapia suele sustituir su dieta normal por una blanda o líquida con un alto contenido de carbohidratos y azúcares al haber perdido o disminuido la sensación del sabor. Este cambio de dieta (51), junto a xerostomía (cantidad, su pH, los electrolitos y las inmunoproteínas) (35), resulta en un incremento en la microbiota oral con características más acidogénicas y cariogénicas. Además de la importante falta o disminución de los hábitos higiénicos, ocasionan la desmineralización dental (41), y ello conduce a destrucción rampante del esmalte de la corona y del área cervical, donde el cemento y la dentina están directamente expuestos a ambiente oral (34).

A partir de los tres meses de terminada la radioterapia, en las piezas dentales suelen aparecer lesiones irreversibles, agresivas, persistentes y extensas (52),

caracterizadas por su localización en áreas cervicales, vestibulares como palatinas o linguales, pero también pueden darse en zonas poco habituales como los bordes incisales (33). Subsecuentemente, cambios en la translucidez y color (decoloración café-negro en toda la corona del diente), lo que aumenta su friabilidad y riesgo de fractura, acompañado por el desgaste de las superficie incisal y oclusal, hasta llegar a la fractura coronal como tal (34). Incluso, en casos graves, pacientes con una dentición previa al tratamiento de radioterapia sana, pueden perderla en un año, siempre y cuando no haya condiciones adecuadas de cuidado oral (53). Se ha reportado que ocurren cambios en la dentina de dientes vitales, al igual que cambios en las propiedades físicas, mecánicas y químicas de la apatita y del fosfato de octacalcio, posterior a la radioterapia, como un resultado directo de la irradiación documentada (54). Además, se produce daño en el colágeno que está localizado dentro de las principales cadenas péptidas (52).

Varios estudios han demostrado que la microdureza de la dentina es afectada con la radioterapia, lo cual es visto también clínicamente. Ello podría explicar el inicio de la caries por radiación a partir de la disrupción de la unión cemento-dentina, que puede causar la formación de gaps (brechas), que frecuentemente causan fractura y la consecuente colonización microbiana, además de los cambios dentinales en dientes vitales irradiados con un incremento en la obliteración de los túbulos dentinales (34). La hipersensibilidad dentinal es un efecto adverso común de la radioterapia, y puede empeorarse por la deficiente higiene oral, que está relacionada con la pérdida de la función protectora de la saliva (34). Los pacientes presentarán hipersensibilidad a la temperatura y a los alimentos dulces, y raramente se produce pulpitis, aunque puede llegar a destruir la base de la corona con fracturas en esa área (14). En el proceso odontoblástico, la dentina sufre cambios severos al interactuar con la radiación (55,56).

Daños en el periodonto

El periodonto es sensible a altas dosis de radiación (vasos sanguíneos, periostio y ligamento periodontal también son afectados) (57). Radiográficamente se observa un ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal y destrucción del hueso trabeculado, lo cual incrementa el riesgo de enfermedad periodontal con daño en la capacidad de remodelación y reparación ósea (41). La destrucción periodontal rampante puede ocurrir con la ausencia de una adecuada higiene oral (58).

La afectación periodontal, con la consecuente pérdida dental de los dientes sometidos a altas dosis de radiación, indica un efecto local sobre el tejido, así como cambios en la celularidad, la vascularidad y la disminución del potencial de remodelación y cicatrización del periodonto. De igual modo, disminuye el volumen salivar, similar al que presentan los pacientes con síndrome de Sjögren, lo que incrementa el riesgo de pérdida de hueso alveolar, pérdida de grados de inserción y aumento de la distancia entre la unión cemento-esmalte con hueso de la cresta alveolar (58).

Sin embargo, la destrucción periodontal es más significativa en los dientes cuyo hueso fue irradiado, pues se producen cambios en el periodonto que influyen en la progresión de la enfermedad periodontal (59). Ha sido reportado que los dientes sometidos a altas dosis de radiación presentan alto riesgo de osteorradionecrosis, debido a cambios celulares y vasculares en ligamento periodontal y hueso alveolar (40). Durante la radioterapia, la enfermedad periodontal puede exacerbarse y ocasionar dolor e infección oral e incluso sistémica, causando morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos. La literatura ha reportado que el tratamiento y el mantenimiento de una higiene oral ayudan a prevenir complicaciones orales y sistémicas (42).

Trismo

Disminución de la apertura, debido a la contracción e incluso fibrosis de los músculos masticatorios y de la ATM. Suele producirse después de tres a seis meses posradiación (41), por la progresión de la endarteritis de los tejidos afectados, con reducción en el flujo sanguíneo y fibrosis de los músculos masticatorios (22). Asimismo, puede producirse una limitación de la apertura posterior a fractura mandibular como evolución de osteorradionecrosis, lo cual, además de las complicaciones de una fractura en un paciente con compromiso sistémico, afectaría la calidad de vida, dado que el tratamiento requerido (fijación intermaxilar) dificulta su higiene oral y su alimentación, con la consecuente desnutrición y pérdida de peso, factores adversos al tratamiento para el cáncer de base (33).

Osteorradionecrosis

La osteorradionecrosis ocurre en el 2-11% de pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radiaciones ionizantes sometidos a procedimientos de extracción dental u otros procedimientos invasivos, que puedan exponer el hueso muerto al medio oral, lo que genera procesos infecciosos difíciles de tratar y de rápida progresión. Está asociado a altas dosis de

radiación, superfraccionamiento, tratamiento de quimioterapia o cirugía en el campo irradiado (60).

Se caracteriza por la presencia de un área de hueso expuesto, al menos seis semanas, en un campo irradiado; doloroso; con ulceraciones (24), y frecuentemente con infecciones repetitivas. Suele haber mal sabor, mal aliento, sensibilidad local, parestesia y dolor (aunque puede ser asintomático) (57). También puede evolucionar clínicamente hacia fístula cutánea o mucosa, secuestros óseos o fractura mandibular, debido a la afectación de la vascularización ósea y de los sistemas reparativos. Es posible que ocurran edema, supuración y fracturas patológicas en el 15% de los pacientes, siempre experimentando dolor (35).

Los signos radiológicos incluyen disminución de la densidad ósea con fracturas espontáneas (o no) y destrucción cortical con pérdida del trabeculado del hueso esponjoso. Entre tanto, la tomografía computarizada incluye áreas líticas, interrupciones de la cortical, pérdida de la trabeculación esponjosa y adelgazamiento de los tejidos blandos adyacentes (24). El proceso infeccioso se da a través del hueso, el cual no actuaría de barrera debido al compromiso de la vascularización y a la capacidad reparativa mínima (22). El trauma puede producirse por muchas situaciones, como las irritaciones por prótesis dentales, los bordes cortantes de los dientes o por una manipulación clínica (una extracción dental, por ejemplo), aunque existe un 35% de los casos que se consideran espontáneos (22).

Entre los factores que incrementarían su aparición están la edad avanzada, las dosis totales superiores a 65 Gy, la inclusión de la mandíbula en el campo irradiado, el hiperfraccionamiento de las dosis y la combinación entre la radioterapia externa y braquiterapia. Entre los factores derivados del paciente se encuentran enfermedad periodontal grave, cirugía durante o posterior a radioterapia, pobre higiene oral, abuso de tabaco o alcohol e inflamación ósea. Entre los propios del tumor: tamaño y estadio, proximidad al hueso o infiltración de este y localización anatómica (mayor incidencia en tumores de amígdala y trigono retromolar) (24).

Según Suresh y colaboradores (45), la incidencia en mandíbula estaría entre el 5 y el 15%; en maxilares sería algo más baja (60), debido a la configuración del hueso denso y la irrigación sanguínea, lo cual predispone a efectos destructivos de este proceso necrótico en el hueso y los tejidos blandos adyacentes. Su efecto depende de la dosis por fracción, número de fracciones y dosis total, es decir, tiempo, dosis, fracción, lo cual permite calcular el efecto biológico. Posterior a la radioterapia, el riesgo de osteorradionecrosis continúa indefinidamente (57). Aparece de forma habitual en los primeros tres años tras el tratamiento de radioterapia, aunque es probable que nunca desaparezca el riesgo de padecerla (35,57).

CONCLUSIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Durante el 2008 se produjeron 7,6 millones de muertes por cáncer, y esta cifra tiende a incrementarse durante los próximos años. En la actualidad, el tratamiento para cáncer tiene un enfoque multidisciplinario,

en el cual interactúan los profesionales de la salud (oncólogo, cirujano, físico médico, odontólogo), desde el momento en el que se diagnóstica clínica e histopatológicamente hasta iniciar el tratamiento específico. Tiene, asimismo, un enfoque terapéutico y paliativo; sin embargo, cada una de las alternativas produce daños colaterales o extirpación quirúrgica (localizada). Entre tanto, el tratamiento citotóxico, por medio de radiaciones ionizantes y la quimioterapia, ocasiona la muerte celular generalizada.

La radioterapia produce complicaciones sistémicas y orales, producto de la interacción de las radiaciones ionizantes con el sistema biológico, con efectos físicos, químicos y biológicos. Inicialmente, interactúan las partículas cargadas y los átomos del tejido irradiado; luego, estos reaccionan químicamente entre sí ocasionando la aparición de radicales libres. Además, en la esfera biológica se llevan a cabo reacciones enzimáticas que reparan la mayoría de las lesiones radioinducidas (siendo los daños del ADN la principal causa de los efectos radiobiológicos).

En la cavidad oral se presentan complicaciones de tipo agudo como mucositis, xerostomía, y riesgo de infección en mucosas y reacciones tardías, por ejemplo, alteración en la vascularización de hueso y mucosa, daño en glándulas salivares, reducción celular en el tejido conectivo y riesgo de incremento en síntesis de colágeno resultando en fibrosis. Ello producirá tejidos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos, que afectarán el hueso, al reducir su capacidad de remodelación, e incrementará su riesgo de infección.

Por lo tanto, es necesario unificar conceptos, los cuales sean de fácil acceso e interpretación para el equipo médico de nuestro país y Latinoamérica. Así, mediante conocimientos claros, es posible que el profesional lleve a cabo acciones de tipo preventivo y terapéuticas con seguridad y propiedad. Ello beneficiará al paciente, pues las intervenciones que le sean realizadas serán más adecuadas para su condición y con ello mejorará su respuesta y la de la enfermedad al tratamiento. Al mismo tiempo, mejorará la calidad de vida y el estado de salud general y oral de este grupo poblacional, tradicionalmente desatendido por el gremio odontológico. Invitamos a los lectores a iniciar una reflexión sobre el tratamiento de los pacientes con compromiso sistémico, en especial a aquellos con diagnóstico de cáncer.

REFERENCIAS

1. Saman DM. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update. *Head & Neck Oncology*. 2012; 4: 1
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide 2008 [internet]. Lyon, France: IARC, WHO; 2010. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2011; 61: 69-90.
4. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3a ed. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología-Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2010.
5. Llanés F, Sanz-Ortega J, Suárez B, Sanz-Esponera J. Hepatocellular carcinomas diagnosed following metastasis to the oral cavity. Report of 2 cases. *J Periodontol*. 1996 Jul; 67(7): 717-9.
6. Taicher S, Mazar A, Hirshberg A, Dayan D. Metastatic chondrosarcoma of the gingiva mimicking a reactive exophytic lesion: a case report. *J Periodontol*. 1991 Mar; 62(3): 223-6.
7. Scully C, Porter S. Oral cancer. *West J Med*. 2001 May; 174(5): 348-51.
8. Cabibé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Finestres-Zubeldia F, Guix-Melcior B. Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. *Med Oral*. 2003 May-Jul; 8(3): 178-87.
9. Chen AY, Myers JN. Cancer of the oral cavity. *Curr Probl Surg*. 2000 Oct; 37(10): 633-731.
10. Caballero M, Grau JJ, Casellas S, Bernal-Sprekelsen M, Blanch JL. [The role of chemotherapy in advanced oral cavity cancer]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2009 Jul-Aug; 60(4): 260-7.
11. Grau JJ, Estapé J, Blanch JL, Vilalta A, Castro V, Biete A, Daniels M. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of oral cancer stage III or IV. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996 Jul; 32B(4): 238-41.
12. Infante P, Gutiérrez JJ, Bullón P. Complicaciones de la radioterapia y la quimioterapia en pacientes con cáncer en la cavidad bucal. *Medicina bucal práctica*. La Coruña: Danú; 2000.
13. Laramore GE. Role of particle radiotherapy in the management of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009 May; 21(3): 224-31.
14. Barasch A, Coke JM. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontol*. 2007; 44: 44-54.
15. Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). Normas básicas internacionales de seguridad para la protección contra la radiación ionizante y para la seguridad de las fuentes de radiación. Colección Seguridad 115. Viena, Austria: OIEA; 1997.
16. Guirado D, Ciudad J, Sánchez A, Ruiz W, Velázquez S. Grupo de trabajo sobre radiobiología clínica. Madrid: Sociedad Española de Física Médica; 2003.
17. Adams EJ, Warrington AP. A comparison between cobalt and linear accelerator-based treatment plans for conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radiol*. 2008 Apr; 81(964): 304-10.
18. Finestres-Zubeldia F, Guix-Melcior B, Cloquell-Damian A, Chimenos-Küstner E, Tello-Luque JI. Treatment of the carcinoma of the lip through high dose rate brachytherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Jan-Feb; 10(1): 21-4; 17-20.

19. Sakata K, Someya M, Nagakura H, Nakata K, Oouchi A, Takagi M, Hareyama M. Brachytherapy for oral tongue cancer: an analysis of treatment results with various biological markers. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Jun; 38(6): 402-7.
20. Lang K, Sussman M, Friedman M, Su J, Kan HJ, Mauro D, Tafesse E, Menzin J. Incidence and costs of treatment-related complications among patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jun; 135(6): 582-8.
21. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol*. 2011 Jun; 47(6): 441-8.
22. Silvestre-Donat FJ, Puente SA. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av Odontoestomatol*. 2008; 24(1): 111-21.
23. Chitra S, Shyamala Devi CS. Effects of radiation and alpha-tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res*. 2008 Jul-Sep; 19(3): 213-8.
24. Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barc)*. 2005 Feb; 28 (2): 60-5.
25. Sener SF, Scanlon EF. Irradiation induced salivary gland neoplasia. *Ann Surg*. 1980 Mar; 191(3): 304-6.
26. Markitziu A, Zafropoulos G, Tsalikis L, Cohen L. Gingival health and salivary function in head and neck-irradiated patients. A five-year follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Apr; 73(4): 427-33.
27. Sholley MM, Sodicoff M, Pratt NE. Early radiation injury in the rat parotid gland. Reaction of acinar cells and vascular endothelium. *Lab Invest*. 1974 Oct; 31(4): 340-54.
28. Sabater MM, Rodríguez ME, López J, Chimenos E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. *Av Odontoestomatol*. 2006; 22(6): 335-42.
29. Wescott WB, Mira JG, Starcke EN, Shannon IL, Thornby JI. Alterations in whole saliva flow rate induced by fractionated radiotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 1978 Jan; 130(1): 145-9.
30. Cerezo L, Martín M, López M, Marín A, Gómez A. Ipsilateral irradiation for well lateralized carcinomas of the oral cavity and oropharynx: results on tumor control and xerostomia. *Radiat Oncol*. 2009 Sep 1; 4: 33.
31. Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res*. 2009 Oct; 88(10): 894-903.
32. McElroy TH, Guerra ON. Oral/dental management of the head and neck radiation therapy patient. *Mo Med*. 1984 Jan; 81(1): 15-8.
33. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006 Feb; 7(2): 175-83.
34. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lüchel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. 2006 Apr; 7(4): 326-35.
35. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Sep-Oct; 72(5): 704-8.
36. Victory K, Burd R, Fribley A, Sittadjody S, Arnett D, Klein RR, Limesand KH. Head and neck tumor cell radiation response occurs in the presence of IGF1. *J Dent Res*. 2011 Mar; 90(3): 347-52.
37. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, Leung WK. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 15; 66(4): 981-91.
38. Tomitaka E, Murakami R, Teshima K, Nomura T, Nakaguchi Y, Nakayama H, Kitajima M, Hirai T, Araki Y, Shinohara M, Yamashita Y. Longitudinal changes over 2 years in parotid glands of patients treated with preoperative 30-Gy irradiation for oral cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Apr; 41(4): 503-7.
39. Escoda-Francolí J, Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-García S, Gargallo-Albiol J, Gay-Escoda C. Dental implications in oral cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Jul 1; 16(4): e508-13.
40. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol*. 2010 Feb; 46(2): 77-81.
41. Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S. Oral complications of cancer therapies: prevention and management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996; 8(1): 15-24.
42. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996 Sep; 32B(5): 281-92.
43. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Nov-Dec; 10(5): 412-21.
44. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010 Jun; 46(6): 452-6.
45. Suresh AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, Mandapal T, Reddy CO, Anand BB. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rssm-hn]. *J Cancer Res Ther*. 2010 Oct-Dec; 6(4): 448-51.
46. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006 Jan 15; 106(2): 329-36.
47. Bohórquez Ávila SP, Marín Restrepo C, Álvarez Lozano LA. Prevención de mucositis oral en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. *Acta Odontol Colomb*. 2011; 1(2): 103-12.
48. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003 Mar; 66(3): 253-62.
49. Dumitrescu AL. Etiology and pathogenesis of periodontal disease. London: Springer; 2010.
50. Shao ZY, Tang ZS, Yan C, Jiang YT, Ma R, Liu Z, Huang ZW. Effects of intensity-modulated radiotherapy on human oral microflora. *J Radiat Res*. 2011; 52(6): 834-9.
51. Roos DE, Dische S, Saunders MI. The dental problems of patients with head and neck cancer treated with CHART. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996 May; 32B(3): 176-81.
52. Bekes K, Francke U, Schaller HG, Kuhnt T, Gerlach R, Vordermark D, Gernhardt CR. The influence of different irradiation doses and desensitizer application on demineralization of human dentin. *Oral Oncol*. 2009 Sep; 45(9): e80-4.
53. Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Brown LR. Oral complications of cancer radiotherapy. *Postgrad Med*. 1977 Feb; 61(2): 85-92.
54. Kielbassa AM, Wrbsa KT, Schulte-Mönting J, Hellwig E. Correlation of transversal microradiography and microhardness on in situ-induced demineralization in irradiated and nonirradiated human dental enamel. *Arch Oral Biol*. 1999 Mar; 44(3): 243-51.

55. Lobene RR, Bhussry BR, Fine S. Interaction of carbon dioxide laser radiation with enamel and dentin. *J Dent Res.* 1968 Mar-Apr; 47(2): 311-7.
56. Walker R. Direct effect of radiation on the solubility of human teeth in vitro. *J Dent Res.* 1975 Jul-Aug; 54(4): 901.
57. Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. *J Periodontol.* 1992 Apr; 63(4): 310-6.
58. Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Dec; 86(6): 673-7.
59. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol.* 2001 Dec; 37(8): 613-9.
60. Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol 2000.* 2003; 33: 145-62.

CORRESPONDENCIA

Diana Carolina Hurtado Redondo
dchurtador@unal.edu.co

John Harold Estrada Montoya
jhestradam@unal.edu.co
jhestradam@gmail.com