

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PERIODONCIA

**EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA DE
CABEZA Y CUELLO SOBRE LOS TEJIDOS
PERIODONTALES**

Trabajo especial de grado
presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela
por la odontólogo Jennifer
Mayling Velásquez Rojas para
optar al título de Especialista en
Periodoncia.

Caracas, Noviembre de 2004

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PERIODONCIA

**EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA DE
CABEZA Y CUELLO SOBRE LOS TEJIDOS
PERIODONTALES**

Autor: Od. Jennifer Mayling Velásquez
Tutor: María Emilia Schemel

Caracas, Noviembre de 2004

Aprobado en nombre de Universidad Central de Venezuela por el siguiente jurado examinador:

-----	-----
(Coordinador) Nombre y Apellido C.I.	Firma

-----	-----
Nombre y Apellido C.I.	Firma

-----	-----
Nombre y Apellido C.I.	Firma

Observaciones:-----

Caracas, Noviembre de 2004

DEDICATORIA

A mis padres por llenar mi vida de amor y orientarla en la dirección correcta.

A mis hermanos por todos los momentos de infinita alegría que me han regalado.

A Fadi, por ser siempre un estímulo para seguir adelante.

A todos ellos gracias por apoyarme en todas las metas que me he propuesto.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, profesora María Emilia Schemel, Especialista en Periodoncia, por brindarme su paciencia, orientación, conocimiento y dedicación durante la realización de esta monografía y por haber sido una figura determinante durante mi formación como especialista.

A la profesora Olga González Blanco, MSc en odontología restauradora y oclusión por su orientación para la estructuración y organización del desarrollo metodológico de este trabajo, así como también por sembrar en mí el interés de ser mejor cada día.

A Matilde Hernández, Gioly Ranalli y Ana Karina Martínez, amigas y compañeras de postgrado, quienes siempre tuvieron para mí una palabra de aliento en los momentos más difíciles y me incentivaron a seguir adelante con esta monografía, que hoy es una realidad.

A todas aquellas personas que de alguna u otra manera ayudaron a mi crecimiento profesional, personal y en la materialización de esta monografía.

LISTA DE CONTENIDOS

	Pagina
I.-INTRODUCCIÓN.....	1
II.-REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	5
1.-LA RADIACIÓN.....	5
1.1.-Generalidades.....	5
1.2.-Ionización.....	7
1.3.-Tipos de radiación ionizante.....	9
1.4.-Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.....	10
1.4.1.-Efecto directo.....	12
1.4.2.-Efecto indirecto.....	12
1.4.3.-Efectos celulares.....	15
1.5.-Usos de las radiaciones.....	19
2.-LA RADIOTERAPIA.....	21
2.1.-Generalidades.....	21
2.2.-Tipos de radioterapia.....	21

2.3.-Radioterapia externa.....	23
2.3.1.-Aspectos técnicos.....	23
2.3.2.-Dosis de radiación.....	25
2.3.3.-Tipos de terapia radiante.....	27
2.3.4.-Distribución de los campos de radiación.....	29
2.4.-La radioterapia en la cabeza y cuello.....	34
3.-EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA DE CABEZA Y CUELLO EN LA CAVIDAD BUCAL.....	38
3.1.-Efectos agudos.....	42
3.1.1.-Mucositis.....	42
3.1.2.-Disfunción de las glándulas salivales.....	49
3.1.3.-Cambios en la flora.....	54
3.1.4.-Alteración del gusto.....	59
3.2.-Efectos crónicos.....	59
3.2.1.-Caries dental.....	59
3.2.2.-Osteoradionecrosis.....	66

3.2.3.-Enfermedad periodontal.....	90
3.2.4.-Candidiasis.....	104
3.2.5.-Trismus.....	106
3.3.-Alteraciones nutricionales.....	107
 4.-MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE SOMETIDO A RADIOTERAPIA EXTERNA DE CABEZA Y CUELLO.....	 111
4.1.-Generalidades.....	111
4.2.-Protocolos de atención para el paciente con cáncer en cabeza y cuello.....	112
4.3.-Tratamiento periodontal en pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello.....	121
4.4.-Uso de radioprotectores.....	123
4.4.1.-Amifostina.....	124
4.4.2.-Otros quimioprotectores.....	129
4.5.-Oxigenación hiperbárica.....	129

4.5.1.-Uso del oxígeno hiperbárico en rehabilitaciones bucales de pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello.....	133
III.-DISCUSIÓN.....	142
IV.-CONCLUSIONES.....	152
V.- REFERENCIAS.....	155

LISTA DE TABLAS

	Pagina
Tabla 1.-Diversos tipos de lesiones Producidas por irradiación en el ADN y los cromosomas.....	18
Tabla 2.-Clasificación clínica de la osteoradionecrosis.....	78
Tabla 3.-Consideraciones para exodoncias pre-radiación, de dientes sometidos a altas dosis de radiación.....	119
Tabla 4.-Agentes citoprotectores.....	129

LISTA DE GRÁFICOS

	Pagina
Figura 1.-Esquema de la ionización.....	8
Figura 2.-Campo de radiación único.....	31
Figura 3.-Campos de radiación paralelos opuestos.....	31
Figura 4.-Campos de radiación oblicuos.....	32
Figura 5.-Campos múltiples de radiación.....	33
Figura 6.-Técnica de rotación.....	33
Figura 7.-Sialografía de glándula parótida.....	52
Figura 8.-Radiografía de la mandíbula 41 días después de haber recibido 5000 rad.	85
Figura 9.-Radiografía de área dentada expuesta a 7.000 rad,	86
Figura 10.-Radiografías de los especimenes Edéntulos que muestran distinto grado de cicatrización ósea.....	87
Figura 11.-Microfotografías de la condición ósea y tejido blando posterior a la irradiación.....	98

Figura 12.-Microfotografías en áreas irradiadas y de control.....	99
Figura 13.-Respuesta de la encía a la radiación... .	101

RESUMEN

El tratamiento de elección para las neoplasias malignas de la región de cabeza y cuello es la radioterapia externa, en la cual se aplican dosis controladas de radiaciones ionizantes a la masa tumoral y a un margen importante de tejido sano a fin de garantizar la erradicación total del tumor. Estructuras faciales y bucales por lo general siempre están inmersas dentro del área de irradiación lo cual resulta en indeseables efectos colaterales que desmejoran la calidad de vida del paciente y lo hacen más sensible a infecciones oportunistas. En la cavidad bucal la xerostomía y la mucositis son entidades desagradables al paciente que interfieren con actividades cotidianas como la masticación, deglución y el habla; favorecen el depósito de placa dental en los dientes y encías, lo cual incrementa el riesgo a sufrir problemas periodontales, esta situación sugiere la necesidad evidente de aplicar mecanismos de control de placa dental. Los efectos colaterales de la radioterapia pueden ser minimizados con la utilización de agentes radioprotectores y oxigenación hiperbárica.

I.-INTRODUCCIÓN

Los tratamientos con radiaciones ionizantes son una herramienta valiosa y de primera elección para el control local de las neoplasias malignas en la región de cabeza y cuello, debido a que los procedimientos quirúrgicos para la extirpación de los tumores de esta región anatómica tienen una tasa de mortalidad elevada.

La aplicación de radioterapia amerita el estudio y la planificación exhaustiva de cada caso en particular por parte de un equipo multidisciplinario de salud, a fin de brindar al paciente un protocolo de tratamiento cónsono con su condición; esta planificación contempla la localización exacta del tumor, análisis de la presencia de órganos críticos próximos al tumor y que recibirán radiación ionizante, selección del tipo de radioterapia, campo de radiación, dosis y su fraccionamiento.

Los pacientes con neoplasias malignas en la cabeza y cuello son tratados con volúmenes de tratamiento extensos y dosis elevadas, que involucran las estructuras faciales y

bucales. El tercio posterior y en muchos casos la mitad de la mandíbula y el maxilar superior son típicamente irradiados por la dosis del tumor.

Las complicaciones de la radioterapia surgen como producto de los efectos de la radiación ionizante sobre la vasculatura, el tejido conectivo, las células epiteliales y el ecosistema bucal. La xerostomía es uno de los efectos más molestos de la radioterapia, sin embargo también se puede presentar mucositis, cambios en la flora, alteraciones del gusto, caries dental, osteoradionecrosis, enfermedad periodontal, candidiasis, trismus y alteraciones nutricionales. Todos estos efectos repercuten sobre la calidad de vida y el estado de ánimo de estos pacientes, quienes por lo general sufren secuelas durante toda su vida.

La osteoradionecrosis es una seria complicación que resulta del daño a los osteocitos y microvasculatura, los vasos sanguíneos de mayor calibre son reemplazados por tejido conectivo y subsecuentemente se produce un bloqueo de la neoformación ósea, lo cual a su vez genera disminución de la habilidad para cicatrizar y muerte del hueso.

Los cambios que suceden en la cavidad bucal a consecuencia de la radioterapia favorecen el depósito de placa dental en la superficie de los dientes y las encías, lo cual favorece el desarrollo de enfermedades periodontales, sobre todo si se considera que el hospedero presenta cambios histológicos importantes en la vascularidad y estructura ósea, que disminuyen los mecanismos de defensa ante tal agresión.

Todo paciente antes de ser sometido a radioterapia debe recibir atención odontológica a fin de eliminar de la cavidad bucal focos de infección que a la larga puedan general complicaciones; los protocolos de tratamiento han evolucionado, adquiriendo en el tiempo una tendencia conservadora en base al conocimiento de la biología de los tejidos y a una visión integral del tratamiento oncológico con otras especialidades.

El Periodoncista como integrante del equipo de salud debe estar en capacidad de brindar atención al paciente que ha sido sometido a radioterapia de cabeza y cuello, por lo tanto el conocimiento de los cambios que ocurren en los tejidos sometidos a radiaciones ionizantes, permite

planificar tratamientos preventivos, curativos y rehabilitadores que se ajusten a la capacidad de respuesta de los mismos.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir los cambios que sufren los tejidos bucales y en especial los periodontales cuando están inmersos dentro del campo de radiación, lo cual tiene repercusiones terapéuticas importantes y determinan la conducta a seguir con estos pacientes

II.- REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. LA RADIACIÓN

1.1 Generalidades

El profesor Conrad Röntgen en el año 1895, descubrió los rayos X, mientras hacia pasar una corriente eléctrica a través de un tubo de vacío y se interesó por la fluorescencia que se generaba, a partir de ese descubrimiento se originaron la física y la radiología como ciencia.^(1,2)

Posteriormente, Becquerel descubrió en 1896 la radiactividad natural y el matrimonio Juliot – Curie en el año 1934 la radiactividad artificial.^(1,2)

La radiación ha sido definida como la transmisión de energía a través del espacio y la materia. La radiación se presenta de forma espontánea en la naturaleza y también puede ser generada artificialmente; la población está expuesta a diario a la acción de las radiaciones, la cual proviene en la naturaleza de tres fuentes principales: radiación cósmica, terrestre y endógena. Esto es lo que se conoce como nivel natural de radiación.^(1,3,4)

Los rayos cósmicos viajan a través del espacio e irradian la atmósfera de la tierra; la dosis de esta fuente varia según la altitud (es mayor cuando se incrementa) y latitud (menor en el ecuador que en los polos). La radiación cósmica es una radiación corpuscular y ondulatoria del espacio extraordinariamente rica en energía, que consta de radiación solar, galáctica y geomagnética.^(1,3,4)

Las fuentes terrestres provienen de las formaciones geológicas y las aguas, así como también de los materiales de construcción y alimentos. La endógena se forma por emisiones de sustancias radioactivas incorporadas al organismo. Está representada principalmente por el radionucleido ^{40}K , que aparece en la musculatura y en la sangre.^(1,3,4)

A la continua acción de la radiación natural se añade la sobrecarga por radiaciones artificiales las cuales son producidas por el hombre, como por ejemplo la emisión infrarroja, la televisión, el radar, las microondas, las ondas de radio y los rayos X entre otras. La aplicación de las radiaciones es amplia, involucra desde los más sencillos

electrodomésticos, las telecomunicaciones, la industria y la medicina.^(1,3,4)

1.2 Ionización

Algunos tipos de radiaciones son capaces de producir ionización. Este proceso ocurre en el átomo que es la unidad fundamental de todos los elementos y en su estado natural es eléctricamente neutro, es decir, el número total de electrones es igual al de protones.^(5,6-8)

El átomo tiene una estructura compleja, pero de forma simplificada se considera que está constituido por una parte central muy pequeña, denominada núcleo atómico ocupada por protones y neutrones; y por una envoltura externa de la cual dependen las propiedades químicas, denominada corteza atómica formada por electrones.^(5,6)

La ionización se refiere a la capacidad que tiene la radiación de desestabilizar eléctricamente al átomo. La energía suministrada por la radiación excita los electrones de la corteza atómica y estos son desprendidos, quedando el átomo cargado positivamente, y transformándolo en un ion positivo, mientras que el electrón desprendido es un ion

negativo que puede seguir ionizando.^(6,7) Se habla así de radiación primaria (incidente) y secundaria (electrones arrancados); gran parte de los efectos de la radiación ionizante se deben a la radiación secundaria.⁽⁵⁻⁷⁾ (Figura 1).

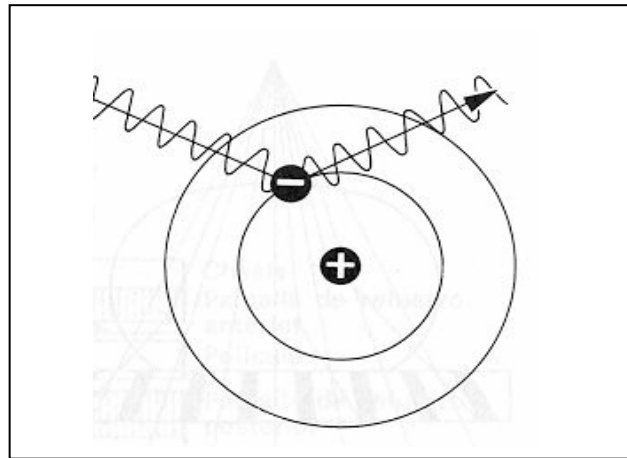


Figura 1. Esquema de la Ionización.⁽⁹⁾

Las partículas cargadas, en particular los electrones, interactúan de una forma mucho más intensa con la materia que los fotones debido a su masa y carga eléctrica. Cuando los electrones inciden contra un medio material pierden progresivamente su energía cinética a lo largo de la trayectoria debido a las sucesivas interacciones que van sufriendo con las partículas cargadas del medio (electrones y núcleos), hasta que prácticamente se anula y la partícula es absorbida.⁽⁶⁻⁷⁾

1.3 Tipos de radiación ionizante

Existen dos tipos de radiaciones ionizantes con efectos biológicos significativos: la radiación electromagnética y la radiación de partículas, también conocida como corpuscular.^(5, 6,9,10)

La radiación electromagnética es una propagación de energía a través del espacio sin necesidad de soporte material. En este tipo de radiaciones se combinan campos eléctricos y magnéticos, y está constituida por haces de fotones.^(5, 6,9,10)

Las radiaciones electromagnéticas incluyen los rayos x y la radiación gamma, y se diferencian en la forma en que se producen. Los rayos gamma son producidos por la desintegración de isótopos radioactivos (radio, cobalto 60, cesio, yodo), y los rayos X se originan por la interacción de electrones y átomos. Los tipos de radiación dentro de éste espectro pueden ser ionizantes o no ionizantes, y dependiendo de su energía será su capacidad para extraer electrones de los átomos de la materia.^(5, 6,9,10)

La radiación de partículas consiste en núcleos atómicos o partículas subatómicas que se mueven a gran velocidad. Los rayos alfa, beta y los catódicos son ejemplo de radiación de partículas. Las partículas alfa son el resultado de la desintegración de muchos elementos radioactivos. Los rayos beta y los catódicos son ambos electrones a velocidad alta, cuando proceden de núcleos radioactivos se conocen como rayos beta, mientras que si los produce algún aparato se denominan rayos catódicos. (5, 6,9,10)

1.4 Efectos biológicos de la radiación ionizante

Las radiaciones ionizantes dañan los sistemas biológicos de manera muy diferente, ya que los diversos tipos de células muestran una sensibilidad a la radiación muy variable según su morfología y estadio evolutivo en el momento de la irradiación. (8-11)

Existen múltiples reacciones químicas y por ende diversas lesiones biológicas que contribuyen a la producción de los daños en las células irradiadas. Una célula sometida a radiación ionizante puede desarrollar infinitas lesiones moleculares con efectos variables, algunas sin mayor

consecuencia para la célula y otras de carácter letal. Se cree que los efectos citotóxicos de la radiación son debidos básicamente al daño producido en el ADN.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Hay dos mecanismos de interacción con las moléculas biológicamente importantes: el efecto directo de la radiación sobre una molécula blanco importante y el efecto indirecto producido por productos intermediarios de la radiación.^(9,2,11,12)

Cuando la energía de un fotón o electrón secundario es transferida directamente a macromoléculas biológicas, el efecto es directo. Como alternativa, el fotón puede ser absorbido por agua en un sistema biológico, y las moléculas de agua serán ionizadas. Esos iones forman radicales libres (radiólisis del agua), que interaccionan a su vez con las moléculas biológicas e inducen cambios en ellas. Esa serie de eventos en la que participan moléculas de agua es un efecto indirecto.^(9,12)

1.4.1 Efecto directo:

La alteración directa de las moléculas biológicas por radiación envuelve tres pasos: la absorción de energía por la molécula, transferencia de energía entre moléculas intermedias inestables, y formación de moléculas dañadas estables. Las moléculas resultantes son redistribuciones originadas por disociación de las moléculas en radicales libres, y formación subsiguiente de nuevas configuraciones estables por disociación o entrecruzamiento.^(9,12)

Debido a que las moléculas resultantes difieren estructural y funcionalmente de las originales, la consecuencia es un cambio biológico en el organismo irradiado. Aproximadamente un tercio de los efectos biológicos de la exposición a las radiaciones ionizantes procede de efectos directos.^(9,11,12)

1.4.2 Efectos indirectos:

La radiolisis del agua es el primer paso para la producción de los efectos indirectos. El agua es la molécula predominante en los sistemas biológicos, constituye aproximadamente el 70% del peso, por lo cual participa en

la mayoría de las interacciones entre los fotones de los rayos X y las moléculas que integran el sistema.^(9,12)

La ionización de las moléculas de agua resulta en radicales libres de hidroxilo e hidrogeno. La generación de radicales libres ocurre en menos de 10^{-10} segundos después del paso del fotón. Esos radicales interpretan un papel dominante respecto a la producción de cambios en las moléculas biológicas. Se cree que el radical libre OH es el más destructor. Cuando existe oxígeno molecular (O_2) disuelto en el agua irradiada, se pueden formar radicales libres hidroperoxilo, los cuales pueden contribuir a la formación de peróxido de hidrógeno en los tejidos.^(9,12,)

La interacción de los radicales libres hidrógeno e hidroxilo con moléculas orgánicas puede conducir a la formación de radicales libres orgánicos, y estos son inestables y se pueden transformar en nuevas moléculas al experimentar reacciones de entrecruzamiento o redistribución.^(9,12)

Los efectos citotóxicos de las radiaciones se deben más que todo a procesos indirectos, lo cual tiene

implicaciones terapéuticas. Si todas las lesiones celulares fueran causadas por efectos directos de las radiaciones sobre el ADN, es obvio que muy pocos factores externos o celulares podrían influenciar los efectos citotóxicos de las mismas.^(9,12)

En realidad existen muchos agentes radiosensibilizadores y radioprotectores que van a modular las reacciones químicas de los iones y radicales libres involucrados en la producción de lesiones indirectas en las células irradiadas. Igualmente, la configuración física y química del ADN puede afectar la susceptibilidad del mismo a ciertas reacciones químicas que conducen a la formación y fijación de lesiones tóxicas en las células, pudiendo así modular los efectos de la irradiación.⁽¹¹⁾

Se ha visto que la variación en la radiosensibilidad celular producida por factores como la edad de la célula, su estado proliferativo y el uso concomitante de otros agentes terapéuticos, puede reflejar cambios en la configuración del ADN.^(7,10)

1.4.3 Efectos celulares

Los efectos importantes de la radiación ionizante desde el punto de vista biológico son aquellos que se refieren a la integridad reproductiva; otros efectos biológicos importantes a nivel histológico, por ejemplo el edema, son producidos de forma más probable por su acción sobre las membranas.⁽¹⁰⁾

Las lesiones tardías inducidas por radiación aparecen como consecuencia de la muerte celular retardada que ocurre en las poblaciones celulares que se dividen infrecuentemente o solo ante las exigencias del tejido u órgano; produciéndose de esta forma un déficit en los grupos de células parenquimatosas y en las del estroma. A pesar que este tipo de daño por radiación puede permanecer latente por muchos meses o años, una vez que la lesión hace su aparición inicial puede progresar rápidamente. En general, la mayoría de las líneas celulares van a mostrar una alta radiosensibilidad en la fase de mitosis e igualmente cerca del comienzo de la síntesis de ADN.⁽⁷⁾

Es importante recordar que las células esterilizadas por radiación van a morir como resultado del daño

ocasionado al material genético. Ellas por lo general no mueren inmediatamente o al poco tiempo de irradiadas, las células "destinadas a morir" usualmente mantienen su metabolismo y pueden cumplir otras funciones de una manera idéntica a la células sobrevivientes, hasta el momento en que intentan proliferar.⁽¹¹⁾

Ambos grupos, las células destinadas a morir y las sobrevivientes pueden progresar durante los primeros ciclos celulares post-irradiación con periodos de retraso similares (los cuales reflejan diversas lesiones no letales en las células). Eventualmente, las células esterilizadas por radiación cesan su proliferación y mueren, a menudo con mitosis anormales produciendo formas grotescas.⁽¹¹⁾ En el caso de células sin capacidad de división, aunque hayan sido esterilizadas por radiación, el daño letal puede no manifestarse, y las células pueden continuar funcionando de una manera relativamente normal durante su periodo usual de vida. Los grupos celulares con proliferación rápida van a expresar lesiones letales de una manera precoz, agotándose la población celular rápidamente después de la irradiación.^(10,12)

Existe una amplia variedad de lesiones químicas producidas en el ADN como consecuencia de las radiaciones (Tabla 1). Algunas de estas lesiones son reconocidas rápidamente por las células y reparadas por enzimas específicas (por ejemplo ruptura en una cadena).

Por el contrario, otro tipo de lesiones son difíciles o imposibles de reparar con precisión, es decir, sin introducir errores en la secuencia de las bases, los cuales pueden conducir a mutaciones, daño o muerte celular. Las lesiones cromosómicas de diversos tipos también pueden ocasionar cambios genéticos y citotóxicos.⁽¹¹⁾

Las consecuencias posibles para la célula pueden ser las siguientes:

- a.- Muerte rápida por apoptosis.
- b.- Muerte durante el proceso de división.
- c.- Producción de formas inusuales como resultado de aberraciones en la división.
- d.- Puede quedarse como ésta, incapaz de dividirse, pero fisiológicamente funcionando durante mucho tiempo.

e.- Pueden dividirse creando una o más generaciones de células hijas, antes que toda la progenie se convierta en estéril.

f.- La célula puede no sufrir alteraciones durante el proceso de división o estas ser mínimas.⁽¹⁰⁾

Lesiones en el ADN	Lesiones cromosómicas
Ruptura de una cadena	Perdidas
Ruptura en ambas cadenas	Traslocaciones
Perdida de una base	Inversiones
Cambio en una base	Fragmentos acéntricos
Lesiones en los enlaces en las moléculas de azúcar	Cromosomas dicéntricos
Adiciones	Cromosomas en anillo
Uniones cruzadas (puentes)	

Tabla 1. Diversos tipos de lesiones producidas por irradiación en el ADN y los cromosomas.⁽¹¹⁾

Las consecuencias más frecuentes de la interacción de la radiación con las células, que pueden afectar a largo plazo la viabilidad reproductiva de la célula o su progenie

son: necrosis, apoptosis, envejecimiento acelerado y diferenciación terminal. Una célula que ha sido dañada por la radiación y pierde su integridad reproductiva puede dividirse una o más veces antes de que toda su progenie se convierta en estéril.⁽¹⁰⁾

El daño celular inducido por radiación comienza en el nivel mas pequeño de la materia, el átomo, y a partir de allí genera cambios que repercuten en los tejidos, órganos y sistemas.⁽¹⁰⁾

1.5 Usos de las radiaciones

Desde el descubrimiento de los rayos X por Conrad Röntgen en el año 1895 y con el desarrollo de investigaciones científicas en las áreas de biología, física y medicina por destacar las más importantes, se despertó un profundo interés en las radiaciones, las cuales han sido ampliamente estudiadas.^(5,9)

Con el conocimiento de la forma en que interaccionan las radiaciones con los distintos tipos de elementos y sus efectos biológicos sobre los organismos vivos, se han

desarrollado diversas aplicaciones de las mismas, desde la industria hasta la medicina.^(5,9)

En la industria las radiaciones se utilizan como método de esterilización masiva, sobre todo en lo referente a material médico descartable y aditamentos protésicos para traumatología, cardiología, oftalmología y odontología entre otros. En la medicina son empleadas con fines diagnósticos, esto incluye desde las técnicas de radiografía convencional más sencillas hasta los recientes adelantos en imagen digital como los diversos tipos de tomografía.^(3,9)

Otra aplicación médica de las radiaciones es la utilización de las mismas con fines terapéuticos, donde la administración de dosis controladas y sistematizadas de radiaciones ionizantes ha demostrado ser efectiva en el control local de neoplasias malignas, que es lo que se conoce como radioterapia oncológica.⁽¹¹⁾

2 LA RADIOTERAPIA

2.1 Generalidades

La radioterapia consiste en la administración controlada de radiaciones ionizantes con fines terapéuticos. El uso de la radioterapia en el tratamiento del cáncer se fundamenta en los efectos citotóxicos de las radiaciones ionizantes sobre las células malignas que traen como consecuencia la muerte celular ^(6,10)

El objetivo de la radioterapia es erradicar el tumor con mínimos efectos adversos sobre los tejidos sanos adyacentes, aunque cierto grado de daño tisular es aceptable cuando se trata de controlar un tumor letal. ⁽⁷⁾

2.2 Tipos de radioterapia

En la terapia con radiación ionizante con fines terapéuticos se utilizan dos técnicas de irradiación: la braquiterapia también conocida como radioterapia interna, y la teleterapia o radioterapia externa ⁽¹⁰⁾

La braquiterapia puede definirse como aquella modalidad de tratamiento radiante en la cual se emplean isótopos radiactivos colocados a corta distancia del tumor, o

dentro del mismo, empleando aplicadores intracavitarios, intersticiales o de superficie.^(10,13) En general el éxito del tratamiento radiante va a estar relacionado con la capacidad de poder administrar una dosis de radiación suficientemente alta para esterilizar las células tumorales sin producir una tasa severa de complicaciones resultantes de la irradiación de los tejidos sanos circundantes.⁽¹³⁾

En este sentido la braquiterapia ofrece la posibilidad de un alto grado de localización de la dosis a nivel del tumor, ya que las fuentes radioactivas se implantan cerca o directamente dentro de la lesión tumoral, este hecho se cree constituye una de las ventajas fundamentales de esta técnica, sin embargo la radioterapia interna es un procedimiento invasivo que normalmente requiere la hospitalización del paciente.^(10,13)

La radioterapia externa o teleterapia consiste en la administración de dosis masivas controladas de radiaciones ionizantes (generadas de forma artificial) en el área donde se localiza el tumor; la fuente de radiación esta localizada

fuera del mismo. La radioterapia externa por lo general se administra en los pacientes ambulatorios. ^(10,14,15)

La braquiterapia en comparación con la teleterapia requiere procedimientos de más difícil realización, y además presenta el riesgo adicional de exposición del personal a las radiaciones. ⁽¹³⁾

2.3 Radioterapia externa

2.3.1 Aspectos técnicos

Una vez que se ha tomado la decisión de tratar a un paciente con radioterapia deben llevarse a cabo unos procedimientos previos al tratamiento. En primer lugar, determinar la localización exacta del volumen tumoral y establecer cuales son los órganos críticos limitantes de dosis, para garantizar la precisión en la administración de las radiaciones. ^(10,15)

El volumen tumoral se define como el tamaño real de la masa neoplásica y se determina en base a la información obtenida por medio del examen físico, los estudios radiológicos simples y técnicas de imagenología más

avanzadas, como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética. Una vez definido el volumen tumoral, el radioterapeuta oncólogo debe determinar el volumen de tratamiento, el cual consiste en el volumen tumoral más un margen de tejido sano.^(10,15)

Posteriormente se establece cual es el método de tratamiento óptimo, que permita administrar la dosis de radiación de la manera más homogénea y reproducible en el volumen de tratamiento, evitando en lo posible los tejidos sanos críticos.^(10,15)

Al determinar la dosis de radiación necesaria, ésta se fracciona y se administra en partes; por lo general la dosis de radiación requerida para un tratamiento radioterapéutico se divide en 30 fracciones aproximadamente, resultando en dosis diarias relativamente bajas que se aplican cinco días por semana. Este procedimiento se conoce como fraccionamiento.^(14,15)

El fraccionamiento es definido como la administración de una dosis terapéutica de radiación en un periodo de

tiempo que varia de días a semanas, con el objetivo de afectar las células en las diversas fases del ciclo celular y de esta manera aprovechar los distintos niveles de radiosensibilidad que se presentan en cada una de estas etapas. La importancia de las multifracciones diarias es que a mayor número de dosis de radiación se incrementa la posibilidad de afectar las células en una etapa sensible del ciclo.^(14,15)

2.3.2 Dosis de radiación

Para caracterizar de forma cualitativa y cuantitativa la radiación y sus efectos es necesario definir un conjunto de magnitudes con sus correspondientes unidades. Los organismos encargados de esta materia y cuyas recomendaciones son ampliamente aceptadas son: Oficina internacional de pesas y medidas, Comisión internacional en Unidades y Medidas de Radiación (ICRU), Comisión internacional de protección Radiológica (ICRP).⁽⁶⁾

Hay magnitudes de uso general para las radiaciones: las de exposición a las radiaciones ionizantes y dosis

absorbida por los tejidos; de cada una con unidades diferentes. .⁽⁶⁾

La exposición caracteriza el poder ionizante en aire de fotones X o gamma, y se rige por la ley del inverso del cuadrado de la distancia. Su unidad es el Colombio/kilogramo (C/Kg), antiguamente se utilizaba el Röntgen (R) que es la cantidad de radiación que produce la unidad electrostática de carga en 1 cm^3 de aire en condiciones normales de presión y temperatura.⁽⁶⁾

La dosis absorbida es una magnitud puntual, que expresa la energía media absorbida por unidad de masa en un punto; su unidad es el Gray el cual es igual a Julio/Kilogramo ($\text{Gy} = \text{J/Kg}$). La unidad antigua es el rad (radiation adsorbed dose) $1\text{Gy} = 100 \text{ rad}$.⁽⁶⁾

Actualmente se utiliza con frecuencia una unidad de medida de la energía aplicada por el haz de radiación a los tejidos. Esta unidad de energía en la escala atómica es el electrón-voltio (eV) que es igual a la energía cinética adquirida por un electrón al ser acelerado en un campo

eléctrico con una diferencia de potencial de un voltio. También se utilizan sus múltiplos kilo (mil) y mega (un millón) 1 Mev es igual a 1.000.000 eV.⁽⁶⁾

Los diferentes rangos de radiaciones electromagnéticas utilizados son: radiación superficial o rayos X de 10 a 125 KeV; ortovoltaje o radiaciones electromagnéticas entre 126 a 400 KeV, y supervoltaje o megavoltaje que comprende energías por encima de 400 KeV. ^(1,4,6,8,10)

2.3.3 Tipos de terapia radiante

Terapia superficial: la terapia superficial emplea rayos-X de baja energía de 50 a 150 Kev. En este tipo de terapia la dosis máxima esta a nivel de la superficie de la piel del paciente, produciéndose una disminución muy rápida de la dosis en profundidad a los pocos milímetros, por lo cual es útil para el tratamiento de tumores superficiales de piel con una infiltración en profundidad no mayor de 5mm.⁽¹⁵⁾

Terapia con ortovoltaje: se utilizan rayos x con energía de 150 a 500 KeV, la dosis máxima en estos equipos va a

estar a nivel de la superficie de la piel, sin embargo esto es modificable con variaciones en la técnica de administración. Al igual que la terapia superficial se utilizan para tumores poco profundos en la piel, pero por la dosis de radiación aplicada tiende a generar quemaduras en la misma.⁽¹⁵⁾

^{60}Co : el decaimiento radiactivo de una fuente de ^{60}Co produce rayos gamma de 1.1 a 1.3 MeV, los cuales se pueden delimitar usando colimadores para producir un haz de radiaciones con fines terapéuticos. Una dosis en profundidad superior a las unidades de ortovoltaje, efecto protector de la piel y bajo costo en comparación con otras técnicas son sus principales ventajas, sin embargo la tasa de dosis de una unidad de ^{60}Co depende de la actividad de la fuente y disminuye con el tiempo, debido a que la vida media del ^{60}Co es de aproximadamente 5 años.^(14,15)

Aceleradores lineales: son equipos de megavoltaje que producen rayos X de alta energía con un rango aproximado de 1 a 20 MeV, son las unidades de

teleterapia más utilizadas. Entre sus ventajas se destaca dosis en profundidad, efecto protector de la piel, la tasa dosis no depende de la actividad de una fuente radiactiva y definición precisa del haz rayos.^(14,15)

Haces de electrones: en ciertas situaciones especiales es preferible utilizar electrones en lugar de rayos X. los haces de electrones producidos por aceleradores lineales tienen un rango de energía de 6 a 32 MeV. Los haces de electrones producen una dosis uniforme en profundidad que decae rápidamente a 0%.⁽¹⁵⁾

2.3.4 Distribución de los campos de radiación

Existen varias distribuciones básicas de los campos de tratamiento que se usan comúnmente en radioterapia, las cuales incluyen:⁽¹⁵⁾

Campo único: los campos únicos o directos se usan a menudo con las unidades de ortovoltaje en el tratamiento curativo de los carcinomas primarios de piel. En los tumores de cabeza y cuello se emplean campos directos con electrones de energía adecuada (7 MeV) para

administrar una dosis adicional a la porción posterior del cuello, en el tratamiento de los ganglios cervicales metastásicos que están situados por encima de la médula espinal.⁽¹⁵⁾ Figura 2.

Campos paralelos opuestos: es la técnica más común de tratamiento. Los campos paralelos opuestos se colocan rotando la unidad de tratamiento alrededor un eje común (isocentro), y alineando el eje central de ambos campos (Figura 3). El isocentro por lo general se coloca dentro del paciente en la línea media o en el centro del volumen de tratamiento. Una vez que el campo inicial ha sido colocado, el campo opuesto se obtiene rotando el equipo 180° alrededor del isocentro sin mover al paciente. Como desventaja principal de esta técnica es la gran cantidad de radiación que reciben los tejidos sanos periféricos.⁽¹⁵⁾

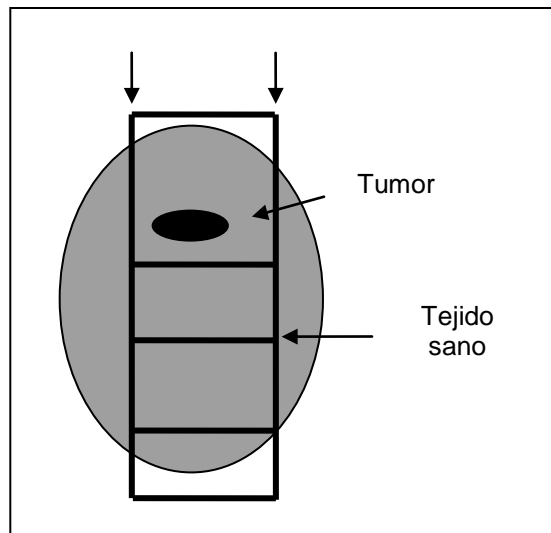


Figura 2. Campo de radiación único.⁽¹⁵⁾

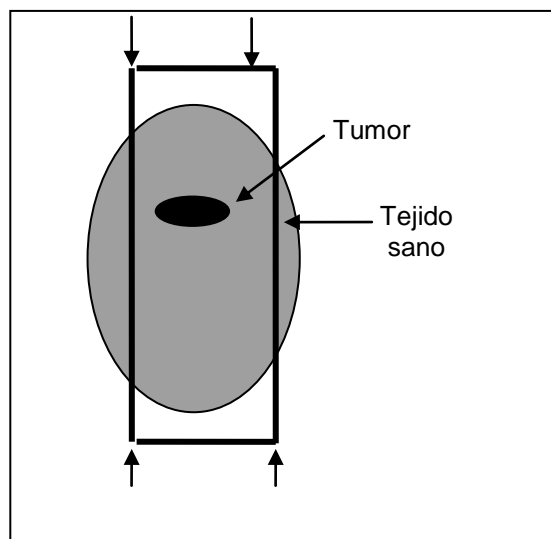


Figura 3. Campos de radiación paralelos opuestos.⁽¹⁵⁾

Campos oblicuos: se emplean en el tratamiento de tumores superficiales cuando se desee disminuir o evitar la irradiación de los tejidos situados en profundidad (Figura 4).

Por lo general se emplean dos campos angulados, los cuales se rotan alrededor del isocentro con un ángulo entre ambos campos (ángulo de separación) menor de 180° .⁽¹⁵⁾

Campos múltiples: permiten la planificación de tratamientos más complejos, en casos que el volumen tumoral esté rodeado por múltiples tejidos sanos críticos. (Figura 5).⁽¹⁵⁾

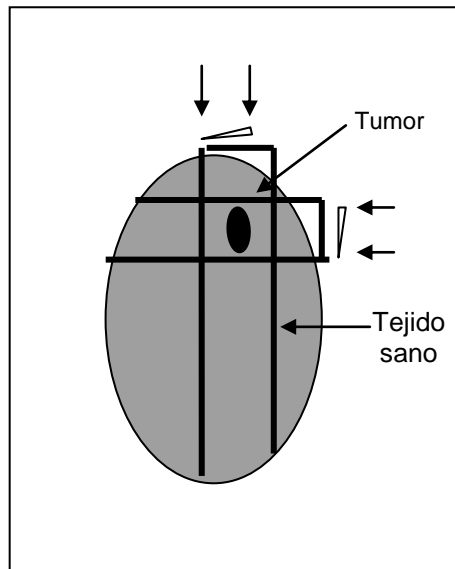


Figura 4. Campos de radiación oblicuos.⁽¹⁵⁾

Terapia de rotación: esta técnica es ideal para tumores pequeños situados en profundidad. El haz de radiación rota alrededor del isocentro colocado en el centro del volumen tumoral (Figura 6). Para el empleo adecuado de esta técnica

es fundamental la posición del paciente y emplear técnicas de inmovilización.⁽¹⁵⁾

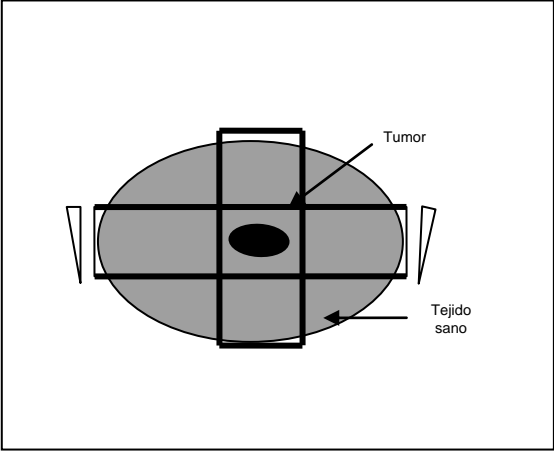


Figura 5. Campos múltiples de radiación.⁽¹⁵⁾

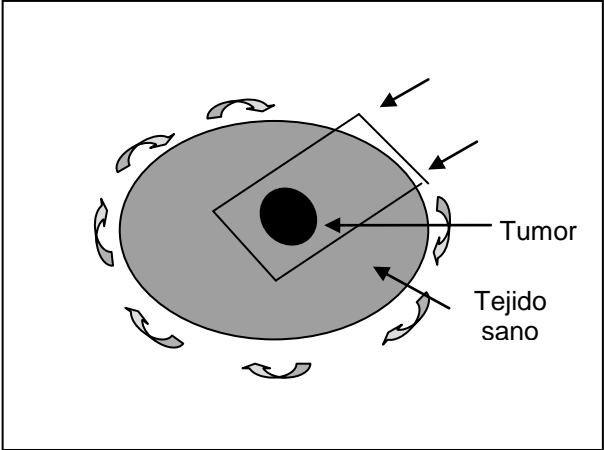


Figura 6. Técnica de rotación.⁽¹⁵⁾

2.4 La radioterapia en la cabeza y cuello

Cáncer es el nombre genérico que reciben las neoplasias malignas originadas en los tejidos epitelial y conectivo, recibiendo las denominaciones de carcinoma y sarcoma respectivamente. Son masas tumorales de crecimiento autónomo, rápido e infiltrativo que tienen la capacidad de hacer metástasis a partir de una lesión principal, la cual puede desarrollarse en cualquier tejido del organismo.⁽¹⁶⁾

En la cabeza y el cuello cerca del 90% de los cánceres son carcinomas, que se desarrollan a partir del epitelio escamoso estratificado típico de esas regiones anatómicas⁽²⁾. Los carcinomas bucales y faríngeos representan el 3% de todos los casos en Estados Unidos.^(17,18)

La incidencia en hombres es 2.6 veces mayor que en mujeres, y en negros mayor que en caucásicos. La lengua continua siendo el sitio más común de cáncer bucal, con 2.5 casos por cada 100.000 individuos entre 1994- 1998, los labios y piso de la boca ocupan el segundo y tercer lugar respectivamente.⁽¹⁷⁾

Los factores de riesgo para cáncer bucal incluyen uso de tabaco y alcohol, así como exposición solar en el caso de cáncer de labio. El uso de tabaco se ha relacionado con el 90% de esos casos de cáncer y los fumadores pesados mayores de 40 años y que usan alcohol son los de mayor riesgo.⁽¹⁸⁾

La edad es un factor de riesgo importante, el 90% de los casos ocurre en personas mayores de 45 años, sin embargo recientemente se han reportado casos en adultos entre 20 y 30 años, frecuentemente en la lengua y sin ningún aparente factor de riesgo presente, como uso de tabaco o inmunosupresión.^(17,18)

Se ha demostrado que el cáncer de la cabeza y cuello en estadios avanzados, así como su tratamiento quirúrgico radical y demás terapias adyuvantes, pueden afectar los aspectos fundamentales de la vida, tales como la alimentación y la comunicación, a consecuencia de la franca alteración de la integridad funcional y estructural de esta región anatómica.⁽¹⁹⁻²¹⁾

El cáncer tiene varios protocolos de tratamiento que atienden a su localización, extensión y estadio principalmente, donde se combina la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia.^(10,21-23) Las características de malignidad que presentan las neoplasias de cabeza y cuello, han hecho que la cirugía tradicional en lo relacionado a la precisión y el significado de los márgenes de resección produzca una marcada alteración en la función y deformidad del área.^(22,24) Los potenciales beneficios de la intervención quirúrgica en los pacientes con cáncer deben ser sopesados contra los riesgos de la cirugía.⁽²⁵⁾

La incidencia de mortalidad operatoria es de gran importancia en la toma de decisiones terapéuticas y varía según la situación de cada paciente. La mortalidad operatoria se define como la mortalidad que ocurre durante los 30 días siguientes al procedimiento quirúrgico mayor. La cirugía puede ser un método fácil y seguro para curar a los pacientes con tumores sólidos, cuando estos se encuentran limitados a la zona anatómica de origen y la extirpación quirúrgica no compromete órganos vitales.⁽²⁶⁾

Desafortunadamente cuando los pacientes con tumores sólidos consultan por primera vez, casi el 70% tiene micrometástasis fuera del lugar de origen y en estos casos la cirugía por si sola no garantiza la erradicación total del tumor, por lo cual, la moderna investigación clínica en oncología se ha dedicado a aplicar otras estrategias adyuvantes para mejorar la tasa de curación de ese 70% de los pacientes en quienes la terapia quirúrgica sola falla.⁽²⁶⁾

El fracaso de la cirugía como única forma de control local de la enfermedad llevó a la introducción de la quimioterapia y radioterapia, las cuales actualmente son de uso frecuente y de primera elección para el tratamiento de tumores primarios de cabeza y cuello.^(10,27)

Se debe recordar que en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, el éxito definitivo, la erradicación total del tumor depende en gran medida de la aplicación de radioterapia megavoltaje. Con la aplicación de radioterapia la cirugía conservadora es aceptable.⁽²⁵⁾

3 EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA DE CABEZA Y CUELLO EN LA CAVIDAD BUCAL

El uso de radiaciones ionizantes de forma terapéutica para el control local de neoplasias malignas en el área de la cabeza y cuello, ha generado desde sus inicios efectos colaterales indeseables que causan molestias al paciente, e inclusive pueden interferir con la aplicación del tratamiento oncológico.⁽²⁷⁾

Las primeras investigaciones realizadas en la década de los veinte y treinta señalan que después de la exposición a radiaciones los pacientes presentaban en la cavidad bucal, hipersensibilidad de los dientes a cambios térmicos, ulceración y hemorragia de la mucosas⁽²⁸⁾, osteomielitis y necrosis ósea, desmineralización de la estructura dental, muerte pulpar espontánea y pérdida de dientes remanentes por movilidad dentaria.⁽²⁹⁾ Sistémicamente, se hacía referencia a trastornos como anemia y telangiectasia.^(28,29)

Los avances tecnológicos han permitido desarrollar nuevos métodos para producir radiaciones ionizantes, cuyas

formas de administración generan menor cantidad de efectos colaterales.⁽²⁵⁾

El tratamiento con radioterapia de las neoplasias malignas en la región de cabeza y cuello resulta en numerosos cambios en la cavidad bucal, los cuales puede generar dolor e incomodidad durante el curso de la terapia con radiación y en algunos casos molestias por el resto de la vida del paciente, afectando su calidad de vida.⁽³⁰⁻³³⁾. La calidad de vida es un concepto multidimensional que comprende cuatro áreas: función física, función psicológica, interacción social y enfermedad y tratamiento en función de los síntomas.⁽³⁴⁾

En un estudio prospectivo en relación a la calidad de vida y el estado de ánimo realizado en 75 pacientes con cáncer bucal u orofaringe tratados con cirugía, con o sin radioterapia, donde se aplicaron instrumentos validados para evaluar parámetros referentes a la calidad de vida a los 6 y 12 meses después del tratamiento, se observó, que los pacientes que recibieron cirugía seguida de radioterapia mostraron más y peores síntomas psicológicos a los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento que aquellos que solo

recibieron cirugía. Las diferencias probablemente obedecen a una cirugía más extensa y a los efectos de la radioterapia aplicada en esos pacientes que presentaron lesiones en estadios más avanzados. La calidad de vida disminuyó, lo cual fue más evidente a los 12 meses, en particular lo relacionado con masticación, deglución y disfunción del cuello. El dolor fue el único síntoma que mejoró después del tratamiento.⁽³⁴⁾

Los pacientes que reciben cirugía presentan problemas más relacionados con la apariencia, lo cual genera deterioro físico y psicológico, pero menos dolor y molestias que los que reciben radioterapia.⁽³⁴⁾ Los pacientes jóvenes presentan mayor prevalencia de complicaciones que los adultos.^(34,35)

En los niños que reciben radioterapia se observan complicaciones, que por lo general se presentan durante el crecimiento y están en relación al tipo y localización del tumor y dosis de la radioterapia. La radioterapia durante el periodo de desarrollo dentario, puede causar anomalías como por ejemplo, alteraciones en la morfología de la corona o raíces, así como también trastornos de la erupción.

Si la formación radicular es inadecuada, es importante vigilar la condición del hueso alveolar ya que la enfermedad periodontal puede ocasionar pérdida de dientes con facilidad.^(30,31)

En un estudio clínico se determinó la dosis de radiación absorbida en el área cráneo-facial durante la irradiación total del cuerpo en 15 niños con leucemia, a través de la colocación de dosímetros en distintas zonas de la cabeza y cavidad bucal. Se evidenció que la glándula parótida recibe radiación tangencial lo cual puede contribuir a su disfunción posterior a la radioterapia total del cuerpo; fue evidente una disminución del flujo salival estimulado cuatro años después cuando se comparó con el grupo control. Los niños del grupo de estudio presentaron alteraciones en el desarrollo de la dentición, crecimiento craneofacial y trastornos temporomandibulares.⁽³⁶⁾

Los investigadores concluyeron que la dosis de radiación absorbida por las estructuras del área cráneo-facial durante la irradiación total del cuerpo puede alcanzar el 20%.⁽³⁶⁾ La cantidad de radiación absorbida por estructuras de la cavidad bucal en protocolos de

radioterapia de cabeza y cuello es mayor que cuando se administran radiaciones a cuerpo completo.^(30,31,36,37) Los centros de crecimiento de los huesos de la cara pueden ser afectados por la radiación, originando asimetrías faciales y maloclusiones.^(30,31)

Joyston-Bechal en el año 1992, clasificó los efectos de la radioterapia en dos grupos: agudos y crónicos.^(30,31)

3.1 Efectos agudos

3.1.1 Mucositis

Es un proceso inflamatorio doloroso de la mucosa bucal que cursa por lo general con dificultad para masticar y disfagia.^(8,30,31,38,39) Es uno de los efectos más molestos de la radioterapia y su severidad depende de la dosis, campo de irradiación y duración del tratamiento.^(23,30,31,40-42)

La mucositis es un efecto colateral frecuente que se presenta en un 90% a 100% de los pacientes; afortunadamente cuando es inducida por radiación, es una complicación pasajera que se resuelve dos o tres semanas después de finalizada la radioterapia.^(27,30,31,41-44)

Los primeros signos de inflamación se observan al final de la primera semana, apreciándose una decoloración blanquecina en la mucosa, a consecuencia de disminución de la actividad mitótica y retención prolongada de las células superficiales, lo cual les permite llegar a ser más queratinizadas. Posteriormente todas esas células son descamadas y no son reemplazadas en cantidad suficiente por el epitelio subyacente, entonces la mucosa se torna delgada y roja, con ulceraciones, en los casos más severos.^(27,30,31,40)

Las áreas ulceradas pueden ser cubiertas por una capa blanca o amarillenta de exudado fibrinoso.^(30,31,40) Las úlceras incrementan el riesgo de infección en pacientes inmunocomprometidos ya que se interrumpe la continuidad de la barrera mecánica que es la mucosa.⁽³⁸⁾

La base biológica de la mucositis es la esterilización de células proliferativas en la capa germinativa del epitelio, que ocasiona una falla gradual y progresiva en la reposición celular una vez que éstas son descamadas fisiológicamente, o por estímulos mecánicos en la cavidad bucal. Se desarrolla una hipoplasia epitelial, mucositis y

eventualmente ulceración.⁽⁴³⁾ Otras teorías más complejas involucran múltiples componentes como deficiencias nutricionales, disfunción de citocinas, infección, alteraciones celulares y factores de índole inmunológico y genético.⁽⁴¹⁾

En cuanto a los hallazgos histológicos en la mucositis inducida por radiación, una investigación comparó los efectos tardíos de la radioterapia sobre la mucosa bucal, con los efectos agudos y antes de la irradiación, para lo cual se tomaron 45 biopsias de mucosa bucal de pacientes con carcinoma de células escamosas en la región de cabeza y cuello que serían sometidos a protocolos de radioterapia similares, para realizar una evaluación histomorfológica. La muestra estuvo constituida por 21 biopsias antes de la irradiación, 13 biopsias una hora después de una dosis de 60 Gy y 11 muestras de 6-12 meses después de la radioterapia; en todas ellas se evaluó la expresión de moléculas de adhesión, integrinas y leucocitos.⁽⁴⁵⁾

Se observó que los efectos tardíos de la radioterapia se caracterizan por una disminución del número de vasos sanguíneos, telangiectasia e hiperplasia de fibras sub-

endoteliales y significativas diferencias en las moléculas de adhesión, integrinas y macrófagos; se destaca una tendencia a la disminución de la trasmigración endotelial en comparación con las condiciones antes de la irradiación e inmediatamente después de la administración de 60 Gy. En la fase aguda se apreció la presencia de abundantes leucocitos, los cuales disminuyeron después de completada la radioterapia.⁽⁴⁵⁾

La influencia de la radioterapia de cabeza y cuello sobre la mucositis y la colonización con hongos y bacilos gram-negativos ha sido objeto de estudio.^(44,46,47) En tal sentido una investigación prospectiva con 25 pacientes sometidos protocolos similares de radioterapia evaluó clínicamente la presencia de mucositis y la clasificó en: grado 0, no se observa mucositis post-radiación; grado I (moderada) se aprecia eritema o edema, pero no ulceración ni interfiere con la ingesta de alimentos y el uso de prótesis y grado II (severa) con presencia de mucosa ulcerada y hemorrágica, la cual interfiere con la ingesta de alimentos y uso de prótesis.⁽⁴⁴⁾

También se tomaron muestras de enjuagues bucales antes y durante la radioterapia, y posteriormente se realizaron cultivos de hongos y gram-negativos. Durante la radioterapia todos los pacientes desarrollaron evidencia clínica de mucositis grado I durante la primera semana y grado II en la segunda. A los 6 meses persistía la mucositis grado I en todos los pacientes, de los cuales el 70% estaba colonizado por *candida albicans*.⁽⁴⁴⁾

La presencia de infección por *candida albicans* puede contribuir a perpetuar el cuadro inflamatorio, por lo cual algunos investigadores han estudiado el uso de antisépticos bucales concomitante con la aplicación de tratamientos con radiaciones ionizantes.⁽⁴⁴⁾

Un estudio experimental evaluó el efecto de enjuagues bucales con clorhexidina al 0,1% sobre microorganismos de la orofaringe en 30 pacientes con mucositis posterior a radioterapia de cabeza y cuello. El volumen de tratamiento incluía a las glándulas salivales mayores y la dosis fue de 50 Gy. La mucosa bucal fue observada desde el primer día de la radioterapia en busca de signos bucales de mucositis y se tomaron muestras de flora de la orofaringe cada 3 días.

El grupo de estudio utilizó a diario una solución de clorhexidina al 0.1%, mientras que el control realizó enjuague bucal con una solución placebo sin propiedad antiséptica. No hubo diferencia en el desarrollo y la severidad de mucositis; no se observó variación estadísticamente significativa en relación a la cantidad y tipo de microorganismos presentes.⁽²³⁾

El tratamiento de la mucositis contempla en primer lugar la eliminación de focos de infección presentes en la cavidad bucal antes de la administración de la terapia oncológica, entre los cuales se destaca la caries dental y enfermedad periodontal, así como también situaciones que promuevan la irritación de la mucosa como prótesis desadaptadas y restauraciones con bordes irregulares.⁽⁴⁵⁾

Se recomienda implementar programas de mantenimiento bucal a fin de disminuir la acción de la microflora y prevenir o atenuar las molestias asociadas a la mucositis bucal; dichos programas deben contemplar instrucciones para una efectiva y frecuente remoción de placa dental a través de técnica de cepillado y otros métodos auxiliares para la higiene bucal, entre los cuales se

destaca el uso local de diversos fármacos con propiedades antisépticas, anti-inflamatorias y analgésicas.⁽⁴⁵⁾

El uso de enjuagues bucales con gluconato de clorhexidina al 0.12% como medida profiláctica antes de la aplicación de terapia oncológica fue evaluado en un grupo de pacientes durante 60 días. Los individuos del grupo de estudio realizaron enjuagues bucales con una solución de gluconato de clorhexidina al 0.12% y mostraron una diferencia estadísticamente significativa de los índices de placa dental y gingivitis y colonización por *candida albicans* con respecto al grupo control, el cual utilizó una solución placebo sin acción antiséptica. Los investigadores recomiendan el uso profiláctico de una solución de gluconato de clorhexidina al 0.12% ya que es efectivo para disminuir los índices de placa dental y gingivitis, así como también la colonización por *candida albicans*.⁽⁴⁶⁾

El uso de clorhexidina es de valor terapéutico en pacientes inmunosuprimidos, para la prevención de complicaciones o resolución de las ya existentes como la mucositis bucal e infección por *candida albicans*.^(46.47)

También se pueden utilizar métodos locales no farmacológicos, como la crioterapia y el laser helium neón, los cuales tienen como objetivo producir analgesia, y por último, la administración de drogas sistémicas como la vitamina A, anti-inflamatorios no esteroideos, inmunoglobulinas y hormonas.^(42,45,48)

3.1.2 Disfunción de las glándulas salivales

La radiación produce cambios estructurales en las glándulas salivales alterando su función, como consecuencia importante se produce xerostomía prolongada. El grado y permanencia de la disfunción de la glándula salival está relacionada al tipo de radiación administrada (fotones, protones o electrones), ya que la energía y grado de penetración de cada una es diferente. Otros factores influyentes son el campo de radiación utilizado, dosis total de radiación y su fraccionamiento, así como también el volumen de la glándula parótida inmerso en el campo de radiación.^(8,27,33,49,50)

El flujo salival disminuye dramáticamente cuando las glándulas salivales mayores están incluidas dentro del área de irradiación, lo cual puede incrementar el desarrollo de

caries dental, enfermedad periodontal y mucositis bucal, y desencadena serias dificultades para comer, hablar y masticar.⁽⁴⁹⁻⁵²⁾

Las glándulas salivales dentro del campo de irradiación experimentan una serie de cambios inflamatorios y degenerativos irreversibles que resultan en una marcada disminución de la secreción de saliva.⁽⁴⁹⁻⁵³⁾

Estudios experimentales en humanos y ratones han evidenciado diferencias fisiológicas y anatómicas que hacen difícil la extrapolación de resultados. La saliva es secretada espontáneamente en los humanos, mientras que en los ratones ésta debe ser estimulada. Por otra parte en los humanos una vez que se administra la radioterapia se produce muerte de las células del parénquima de la glándula, lo cual genera infiltrado inflamatorio de manera inmediata y disminución del flujo salival, mientras que en las ratas esto no ocurre, por el contrario hay una recuperación transitoria y parcial a las dos semanas y solo por este lapso se mantiene la xerostomía.⁽⁵⁴⁾

La función de la glándula parótida durante y después de la irradiación fue estudiada por sialografía y sialometría en 4 pacientes sometidos a radioterapia unilateral de cabeza y cuello, en cuyo campo de radiación estaba inmersa una de las glándulas salivales mayores. La radiación tangencial que recibieron las glándulas del lado no irradiado fue del 10% de la dosis total de 6400 rad.⁽⁵⁵⁾

La sialografía no mostró cambios en el tamaño de la glándula una vez finalizada la radioterapia, sin embargo 8 meses después fue evidente atrofia en la glándula irradiada (figura 7). La tasa de flujo salival en las glándulas no irradiadas se mantuvo igual antes y después de finalizada la radioterapia, inclusive 8 meses después, sin embargo en la otra se produjo una disminución progresiva del mismo que se mantuvo durante los ocho meses de estudio.⁽⁵⁵⁾

Una investigación determinó cuantitativamente la tasa de flujo salival estimulado y no estimulado en un grupo de 47 pacientes que recibieron radioterapia en la región de cabeza y cuello, en un periodo de 6 meses hasta 25 años antes del estudio. La muestra fue clasificada según los campos de radiación, en: campo único y campo bilateral con

inclusión total o parcial de las glándulas parótidas. Los resultados se compararon con un grupo control.⁽⁴⁹⁾

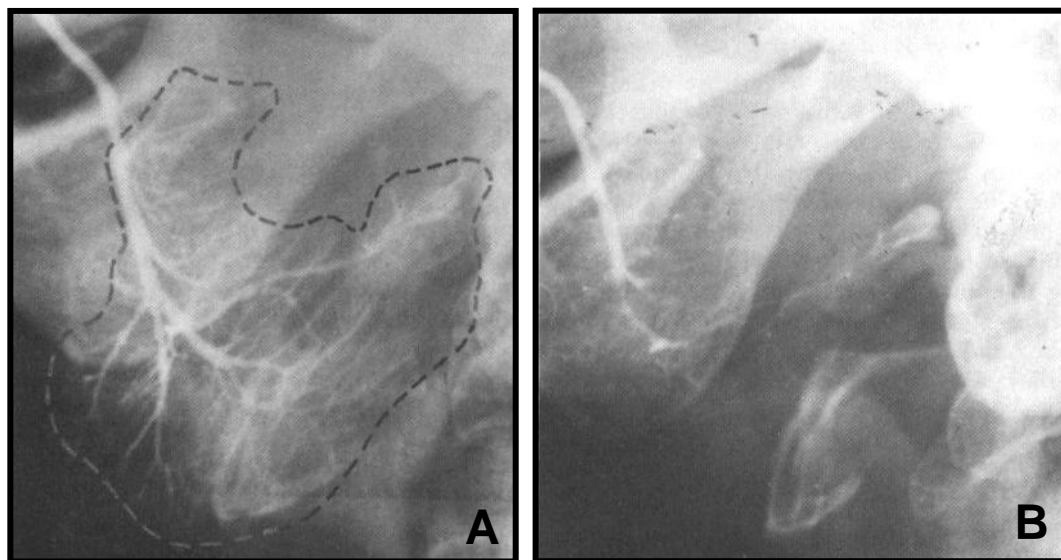


Figura 7. A, Sialografía de glándula parótida en el lado del tumor antes de la radioterapia. B, sialografía de la misma glándula parótida 8 meses después de la irradiación.⁽⁵⁵⁾

Todos los pacientes, en especial aquellos cuyos tratamientos finalizaron de 5 a 25 años antes el estudio, presentaron una disminución significativa de la tasa de flujo salival en comparación con el grupo control, siendo menos severa en los casos donde se utilizó campo de radiación unilateral.⁽⁴⁹⁾

Un estudio longitudinal donde se evaluó la función de la glándula parótida y la composición de la saliva secretada antes, durante y por un periodo de 18 meses postirradiación en 16 pacientes con neoplasias malignas en el área de la cabeza y cuello, demostró alteraciones específicas en algunos de sus constituyentes. Los niveles de inmunoglobulina A, proteínas totales, peroxidasa salival se elevaron durante la radioterapia y se mantuvo de esa forma durante los 6 meses siguientes a la culminación del tratamiento.⁽⁵⁶⁾

La dosis de radiación entre los 40 y 52 Gy ocasionó cambios reversibles en el 60% de las glándulas, en esos casos transcurridos de 6 a 18 meses de finalizada la radioterapia se restauró la función.⁽⁵⁶⁾

Muchos intentos se han hecho para aliviar o curar la xerostomía, se destacan los estimuladores mecánicos y farmacológicos de la saliva, pero sus efectos no son duraderos a largo plazo. La estimulación eléctrica, el uso de oxígeno hiperbárico y la acupuntura son alternativas terapéuticas que también han sido utilizadas.⁽⁵⁶⁾

3.1.3 Cambios en la flora

La saliva humana regula la salud bucal a través de propiedades humectantes, lubricantes y antimicrobianas, por lo cual sus cambios cualitativos y cuantitativos afectan la fisiología de la orofaringe y ecología microbiana.⁽⁵¹⁾

El uso de radioterapia o quimioterapia puede desencadenar atrofia epitelial, ulceración, granulocitopenia y xerostomía. Esos cambios resultan en un tejido con disminución en su autolimpieza lo cual incrementa el riesgo de enfermedades.^(51,57)

La colonización por *candida albicans* en pacientes irradiados en el área de cabeza y cuello que presentan xerostomía ha sido documentada, es evidente un aumento cualitativo y cuantitativo de las mismas, así como también cocos y bacilos gram negativos.^(44,50,51,58)

La mayor alteración de la flora se presenta como aumento en el número de *candida albicans*, sin embargo, poco se conoce de la situación de los microorganismos periodontopatogénicos; un estudio realizado por Leung *et al*⁽⁵⁹⁾ analizó la placa subgingival de sacos periodontales

menores o iguales a 5 mm en sujetos que previamente recibieron radioterapia en el área de cabeza y cuello para el tratamiento de carcinoma nasofaríngeo. Se colocaron puntas de papel subgingivalmente para tomar la muestra en el saco más profundo de cada sextante y se evaluaron a través de observación directa con microscopio óptico y cultivo.⁽⁵⁹⁾

La muestra se organizó según la ausencia o presencia de exudado hemorrágico al introducir la punta de papel en el saco, en grupo A y grupo B respectivamente. Al microscopio la flora encontrada fue compleja, compuesta por cocos, bacilos, filamentos, fusiformes, bacilos curvos y espiroquetas gram positivos y gram negativos. Poca cantidad de hongos fue observada. No hubo una variación significativa en los morfotipos bacterianos observados en la placa, ni entre los grupos A y B.⁽⁵⁹⁾

La flora predominante se componía de anaerobios facultativos y obligados: especies de *Gemell*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Stomatococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Bacteroides*,

Campylobacter, Capnocytophaga, Fusobacterium, Kingella, Porphyromonas y Prevotella. ⁽⁵⁹⁾

No hubo diferencia significativa entre los 2 grupos excepto una alta prevalencia de *Kingella dentrificans* en el grupo B. Los hallazgos sugieren que el mayor componente de la flora subgingival de sacos en pacientes irradiados en cabeza y cuello son similares a los encontrados en lugares con gingivitis en la población normal, aunque pueden contener bacterias o especies micóticas infrecuentes en sujetos normales. ⁽⁵⁹⁾

Otra investigación comparó la flora de placa dental y saliva entre un grupo de pacientes con carcinoma de vías respiratorias y tracto digestivo superior que serian tratados con radioterapia; el 50% recibiría radiación en la glándulas salivales mayores y el resto de los individuos no. Las muestras se tomaron antes, durante y después del tratamiento. Posterior a la irradiación, se apreció un aumento cuantitativo de los microorganismos en saliva y placa dental destacándose en éste último las levaduras. En la saliva se detectó un incremento de *Actinomyces* de 18% antes de la irradiación a 28% después de la misma. Similar

variación se observó en la placa dental, en la cual después de la irradiación, hubo un importante incremento de *Actinomyces*, de 22% a 38.5% y de *S. Mutans*.⁽⁶⁰⁾

La flora de la mucosa puede ser modificada por tratamientos locales y sistémicos, pero también por la eliminación de bacterias adheridas a las células descamadas. La medicación antimicótica incrementa esa descamación y contribuye a las alteraciones de la flora.⁽³⁷⁾

La variación cualitativa y cuantitativa en la flora anaeróbica cultivable fue evaluada en una población de 16 niños con neoplasias malignas que serían sometidos a quimioterapia y radioterapia de cuerpo completo en comparación con 16 niños sanos libres de toda enfermedad. Ambos grupos recibieron tratamiento odontológico integral, el grupo de estudio recibió medicación concomitante de antimicóticos, aines y uso de clorhexidina. Se tomo muestra de placa dental supragingival, se monitoriaron *Porphyromonas ssp.*, *Bacteroides* pigmentados de negro, *Capnocytophaga ssp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus spp.* y levaduras.⁽³⁷⁾

Los microorganismos monitoreados forman parte de los más asociados a patologías periodontales destructivas. Esos patógenos periodontales son conocidos por su capacidad de colonizar la placa supragingival y por su asociación a enfermedades periodontales en individuos inmunosuprimidos. Como resultado de este estudio la flora de los individuos de la muestra resultó menos compleja y menos abundante que los individuos control y eso es parcialmente atribuible al uso de clorhexidina en enjuagues bucales y al uso de agentes antiinflamatorios esteroideos.⁽³⁷⁾

Adicionalmente a la presencia de cualquier foco de infección en la cavidad bucal, una lesión ulcerada sirve como reservorio para los microorganismos lo cual puede aumentar la incidencia y riesgo de otras infecciones antes, durante o después del tratamiento radioterapéutico, por esa razón es importante someter a un riguroso régimen de higiene bucal a los pacientes que serán sometidos a radioterapia o quimioterapia.⁽⁶¹⁾

3.1.4 Alteración del gusto

La alteración en el gusto es una respuesta temprana a la radiación que precede a la mucositis y la xerostomía, la sensación del gusto puede verse aumentada o disminuida en especial con los sabores salados o ácidos; la pérdida total del gusto es infrecuente.^(30,31,33)

El edema y las quemaduras de las papilas gustativas en combinación con la xerostomía han sido señalados como los responsables de las alteraciones del gusto, la cual desaparece aproximadamente un año después de finalizada la radioterapia.^(30,31)

3.2 Efectos crónicos

3.2.1 Caries dental

No es la consecuencia de un efecto directo de la radiación sobre la estructura dental, es el resultado de dos factores: uno de ellos es la pobre higiene bucal y el segundo factor, menos controlable, son los cambios cualitativos y cuantitativos en la saliva.^(27,30,62)

La reducción en el flujo salival genera cambios en la flora a favor de microorganismos cariogénicos; a esta

situación se añade la incomodidad que siente el paciente para masticar por lo cual selecciona una dieta de alimentos líquidos y blandos, rica en carbohidratos, lo cual favorece el crecimiento de microorganismos acidogénicos.^(30,31,53,62)

La caries por radiación usualmente comienza en el primer año de la radioterapia, el esmalte se torna irregular y se forma un socavado en la superficie cervical de forma difusa que puede extenderse hacia el tercio medio e incisal de la corona y la raíz, en algunos casos la lesión cervical progresa lenta o rápidamente al punto de causar amputación de la corona clínica.^(27,63,64)

En un estudio longitudinal de 5 años con 61 pacientes tratados bilateralmente con radioterapia, y cuyas glándulas salivales recibieron dosis de 5.000 a 6.000 rad se evaluaron los cambios cualitativos y cuantitativos de la saliva, así como también la incidencia de caries dental. En relación a la secreción de saliva esta disminuyó drásticamente en los primeros días de tratamiento y se mantuvo a lo largo de los 5 años que duró el estudio, en cuanto a sus características físicas, se apreció un aumento en la viscosidad y coloración blanquecina- amarillenta, sin embargo en algunos

pacientes la saliva retomo una consistencia más fluida. Análisis químicos revelaron fluctuaciones del pH salival con tendencia a la acidez durante el estudio.⁽⁶³⁾

Se observó el desarrollo de caries dental en los 33 individuos dentados, las cuales se caracterizaron por iniciarse en la región cervical de las superficies bucal y lingual; Histológicamente estas lesiones son similares a las desarrolladas por individuos que no han sido sometidos a radioterapia.⁽⁶³⁾

Se han recomendado Innumerables programas de prevención de caries dental para pacientes con xerostomía y compromiso de las glándulas salivales principales, los cuales por lo general contemplan la aplicación de agentes fluorados.⁽⁶²⁾

El efecto preventivo de la aplicación de geles fluorados a distintas concentraciones fue estudiado en 55 pacientes con neoplasias malignas en la región de cabeza y cuello. La muestra fue dividida en 2 grupos, y paralelamente al inicio de la radioterapia se inició la aplicación de los geles flúorados, a un grupo se le aplicó a diario por período de un

año un gel de fluoruro al 0,42%; en el otro grupo se utilizaron geles con concentraciones alternas de 0,42% y 1,23% y se aplicaron también por un lapso de un año.⁽⁶²⁾

Todos los pacientes desarrollaron xerostomía durante la radioterapia y ésta se mantuvo a lo largo del estudio, el promedio de formación de caries dental en ambos grupos fue de 4.8 a los 12 meses. En conclusión, la aplicación diaria de gel fluorado de 0,42% parece ser suficiente para inhibir casi por completo la formación de caries dental en pacientes con xerostomía.⁽⁶²⁾

Han sido desarrollados programas más complejos para prevenir el desarrollo de caries dental en estos pacientes, en tal sentido una investigación comparó tres regímenes de prevención de caries dental en sujetos con cáncer en la región de cabeza y cuello que serían sometidos a radioterapia externa y recibirían un mínimo de 5.000 rad de radiación ionizante aplicada en campos paralelos opuestos e incluirían la totalidad de la glándula parótida de ambos lados. Antes de comenzar el estudio los 42 pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica y radiográfica completa, recibieron instrucción detallada de técnicas de higiene bucal

y se les realizaron todos los tratamientos odontológicos que ameritaban.⁽⁵³⁾

La muestra de 42 pacientes fue dividida en tres grupos al azar, el primer grupo recibió instrucciones para control mecánico de la placa dental; el segundo grupo también recibió instrucciones para el control mecánico de placa dental y se les aplicó a diario un gel de fluoruro de sodio al 1%; el tercer grupo realizó el protocolo más completo que consistió en instrucciones para control mecánico de la placa dental, aplicación diaria de gel de fluoruro de sodio al 1% y dieta con restricción de sacarosa. Los resultados revelaron que el programa de aplicación diaria de fluoruros e higiene bucal en presencia o ausencia de dieta con restricción de sacarosa fue efectivo para prevenir la caries dental.⁽⁵³⁾

La administración de agentes fluorados, ha sido una herramienta que trata de controlar la prevalencia de la flora predominantemente acidogénica que se establece posterior a la radioterapia, sin embargo un estudio longitudinal comparó la efectividad de la aplicación de un gel de fluoruro de sodio al 1% con un gel placebo sobre los microorganismos de la placa dental.⁽⁵⁸⁾

Al grupo de estudio de 15 pacientes que serían sometidos a protocolos parecidos de radioterapia en la región de cabeza y cuello se les aplicó un gel de fluoruro de sodio cada día durante la radioterapia, y con el grupo control de 15 pacientes se utilizó un gel placebo que no contenía flúor; se tomaron muestras de fluido crevicular, placa dental supragingival, saliva estimulada y no estimulada así como también de la superficie lingual, el día de la radioterapia, luego una vez por semana, a intervalos de tres meses durante el primer año postradioterapia y luego cada seis meses.⁽⁵⁸⁾

Las diferencias microbiológicas fueron relativamente mínimas entre los grupos de pacientes que recibieron radioterapia con la aplicación del gel de flúor y el gel placebo, los cambios que se produjeron fueron similares en ambos grupos. La concentración total de bacterias permanece relativamente inalterada, sin embargo hay un incremento de flora acidogénica *streptococcus mutans*, *lactobacillus*, *cándida albicans* y *stafilococcus* independiente de la aplicación de fluoruros. Por lo cual los investigadores concluyen que el uso de agentes fluorados durante la radioterapia no es efectivo para disminuir la flora acigénica

y prevenir la caries dental, sugieren su aplicación prolongada concomitante con métodos de control de placa dental.⁽⁵⁸⁾

El papel de los geles fluorados sobre el control de la flora acidogénica ha sido extensamente investigado; también se han utilizado soluciones con propiedades antimicrobianas para disminuir la flora cariogénica en pacientes con xerostomía posterior a la radioterapia de cabeza y cuello.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

Un estudio comparativo entre gluconato de clorhexidina y fluoruro de sodio demostró, que el uso concomitante de estas soluciones es superior a la utilización por separado de cada una de ellas, para disminuir la flora acidogénica y prevenir la caries por radiación. .⁽⁶⁵⁾

La caries dental que desarrollan los pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello es una consecuencia de los cambios que se suceden en la cavidad bucal producto de la xerostomía.⁽⁶²⁻⁶⁶⁾

2.3.2 Osteoradionecrosis

La osteoradionecrosis es un proceso patológico que se produce después de la exposición del tejido óseo a dosis elevadas de radiaciones ionizantes, las cuales alteran el normal balance entre la formación y resorción del mismo, al extremo de generar cambios progresivos que resultan en su gradual desvitalización.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾

La excesiva absorción de radiación en dosis terapéutica debilita la vitalidad ósea, y produce pérdida de sus propiedades normales de defensa y reparación lo cual resulta en un hueso que no puede defenderse normalmente ante las agresiones del medio.⁽⁷⁰⁾

En el campo de radiación ocurre un daño significativo al componente vascular, por lo general inicialmente se produce periarteritis y endarteritis, que luego progresa hasta adelgazamiento de la capa íntima, fibrosis, estrechez y eventual obliteración de la luz del vaso. Esos cambios reducen el aporte sanguíneo en el tejido, afectando su capacidad de cicatrización ante un trauma e infección.⁽¹⁵⁻⁷⁰⁾

La osteoradionecrosis es una de las más serias complicaciones de la irradiación en el área de cabeza y cuello. El sitio más común de daño es la mandíbula pero puede afectar a cualquier otro hueso expuesto a la radiación, como la pelvis, columna y clavícula entre otros.⁽⁶⁸⁻⁷²⁾

Varios términos han sido utilizados para definir los cambios que experimenta el hueso expuesto a radiación ionizante, en presencia o no de infección y secuestro, como por ejemplo osteonecrosis por radiación, osteitis por radiación, necrosis por radiación, osteodisplasia por radiación y radio osteomielitis, entre otros.⁽⁷⁰⁾

El problema de la terminología podría resolverse si el término osteoradionecrosis se restringiese a casos en los cuales el hueso necrótico permanece aséptico, y el término osteoradiomielitis a los casos de discontinuidad de la superficie, inflamación y secuestro.⁽⁷⁰⁾

El diagnóstico de osteoradionecrosis se basa en los signos y síntomas. Clínicamente se presenta por lo general acompañada de ulceración o necrosis de la mucosa, con

exposición de hueso necrótico que no cicatriza en un periodo mayor o igual a tres meses, pueden generarse síntomas neurológicos de dolor y parestesia, así como también halitosis, disgeusia e impactación de alimentos en el área lesionada, limitación de la apertura bucal, dificultad para masticar y deglutir. La progresión de la condición puede desencadenar fracturas patológicas, formación de fístulas intra y extraorales, o infección local y posterior diseminación de la misma.⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

La osteoradionecrosis puede presentarse como una lesión que sana espontáneamente, como una enfermedad sintomática, activa y progresiva o como una enfermedad progresiva y lenta.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

Cuando el tumor o el tejido normal es impactado por partículas pequeñas (electrones o partículas pequeñas) de alta energía (500 KeV a 25 MeV), el ARN, ADN y enzimas usualmente no son afectadas directamente. En lugar de esto, numerosas moléculas de agua son convertidas en radicales libres como $H\cdot$, $OH\cdot$, o $H_2O + e^-$, lo cual puede generar cambios en el ADN, ARN, o en las moléculas enzimáticas y de esa forma destruir los nucleótidos o

desorganizar la secuencia de los aminoácidos. A nivel celular esto se evidencia como ruptura de los cromosomas, o franca desintegración de los mismos. La célula puede morir rápidamente, reparar su ADN ó sufrir daño enzimático para sobrevivir con alteración de sus funciones como pérdida de la replicación normal o habilidad para sintetizar, hay casos en los cuales puede reparar el daño al ADN y entonces funcionar normalmente. Ciertamente, después de la irradiación de la mandíbula sus células muestran un porcentaje de cada tipo de daño/respuesta.⁽⁶⁸⁾

La absorción de la radiación puede causar muerte de los osteocitos, alteraciones de la vascularidad, destrucción de la médula ósea y reducción o pérdida total de la vitalidad ósea.⁽⁷⁰⁾

Por su alto contenido de calcio, el hueso puede absorber de 30 a 40% más radiación que los tejidos blandos vecinos y esto es un factor que contribuye al incremento de la radiación secundaria absorbida, la cual se produce, bajo ciertas condiciones en el hueso.⁽⁷⁰⁾

La patogénesis de la osteoradionecrosis ha sido estudiada en un modelo animal con altas dosis fraccionadas de megavoltaje administrada en la mandíbula de monos rhesus. Los vasos sanguíneos del periodonto, periostio, complejos haversianos y huesos se reducen generalmente en número y calibre, en especímenes humanos se han observado similares cambios histológicos.⁽⁷³⁾

La relación de cómo los tejidos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos desarrollan osteoradionecrosis se entiende mejor en términos de homeostasis. La mayoría de las células que integran los tejidos tienen un tiempo de vida preestablecido, luego mueren y son reemplazadas por nuevas células producto de la diferenciación de formas primitivas preexistentes. Los huesos del esqueleto tienen periodos de resorción y remodelado con pérdida de osteocitos y formación de nuevo osteoide por parte de los osteoblastos todos los días. En una situación similar se presenta el colágeno estructural, el cual a diario es sintetizado y reemplazado.⁽⁶⁸⁾

En tejidos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos la habilidad para reemplazar el colágeno o células perdidas

está severamente comprometida o no existe. El resultado puede ser la pérdida de la salud del tejido no relacionada con microorganismos, pero estrechamente vinculada con el daño producido por la radiación, a la tasa normal de recambio celular o inducción a la muerte celular y lisis del colágeno. Ciertamente, el papel del trauma en el inicio de la osteoradionecrosis puede ahora considerarse como una consecuencia de la lisis celular e inducción de muerte celular.⁽⁶⁸⁾

La clásica secuencia de radiación, trauma e infección debe ser reemplazada por una secuencia más indicativa de cambios metabólicos y celulares. La secuencia fisiopatológica básica del proceso de osteoradionecrosis es exposición a la radiación, tejido hipovascular, hipocelular e hipóxico, muerte celular y lisis de colágeno que excede la síntesis y replicación celular por lo cual no ocurre la cicatrización de las heridas y no se cubren las demandas metabólicas del tejido.^(68,71,73)

La evidencia radiográfica de cambios es generalmente tardía, se requiere una alteración importante del contenido mineral del hueso y además no expresa fielmente el grado

de compromiso óseo. Los hallazgos radiográficos son por lo general, radiólucidez irregular con áreas radiópacas indicativas de secuestros óseos, los cuales ocurren con frecuencia en la osteoradionecrosis.⁽⁷¹⁾

Un diagnóstico radiográfico temprano de la osteoradionecrosis es muy difícil, inclusive hay casos con exposición clínica de hueso desvitalizado los cuales no son apreciables radiográficamente.⁽⁷⁰⁾

Existe una gran necesidad por lograr una precoz y definitiva interpretación radiográfica de los cambios en el hueso sometido a radiaciones, sobre todo cuando la cavidad bucal esta francamente inmersa en el volumen de tratamiento ya que es muy posible que el paciente desarrolle osteoradionecrosis en algún momento desde pocas semanas de iniciada la terapia hasta los últimos días de su vida.^(70,72)

Se deben considerar tres condiciones en la interpretación radiográfica del hueso irradiado: cambios por radiación sin infección, cambios por radiación con infección y cambios por radiación complicados con infección y tumor

maligno. Todas esas manifestaciones se presentan sin que exista un patrón definido para cada una de ellas, desde la más sencilla a la más compleja se pueden presentar con características similares.⁽⁷⁰⁾ El diagnóstico diferencial más importante es la metástasis.⁽⁷¹⁾

Una vez establecido que las radiografías son de poco valor en el diagnóstico temprano de la osteoradionecrosis, se debe describir los posibles cambios que se pueden presentar:⁽⁷⁰⁾

.- cuando el diente está presente, la lesión ósea se inicia en la cresta alveolar o en el ápice, zonas en las cuales se aprecia un aumento del espacio del ligamento, posteriormente se evidencia radiográficamente la destrucción del alveolo y subsiguiente necrosis que se extiende al resto del hueso irradiado.⁽⁷⁰⁾

.- cuando el diente no está presente, se observa un aumento de la densidad radiográfica, seguida por osteolisis y eventualmente secuestro. La exfoliación lenta de los secuestrados es característica del hueso afectado por radiación.⁽⁷⁰⁾

.- se observan pequeñas áreas radiólucidas dispersas, que se corresponden con una extensa destrucción de trabéculas y por lo general resultan en osteomielitis. Generalmente este estadio está asociado con infección.⁽⁷⁰⁾

El efecto directo de la radiación sobre el hueso y tejidos contiguos es el factor iniciador que reduce la vascularidad y resulta en una vitalidad disminuida e incapacidad de reparación y regeneración. El trauma físico, irritación, manipulación quirúrgica e infección son factores secundarios que alteran la capacidad de cicatrización.⁽⁷³⁾

Se debe considerar las diferencias anatómicas entre el maxilar y la mandíbula como un factor que influye directamente en el comportamiento de estos huesos ante la irradiación. ^(15,70) La mandíbula contiene más hueso compacto y por la dispersión de los rayos X, los osteocitos de la mandíbula reciben más radiación, adicionalmente el aporte sanguíneo es más restringido y localizado, no hay espacio para expansión producto del edema de la inflamación cuando esta ocurre, mientras que en el maxilar superior hay mayor aporte vascular, éste es difuso con

muchas anastomosis fuera del área de radiación; cuando la irrigación es crítica la necrosis es casi inevitable.⁽⁷⁰⁾

En la rutina de disección radical de cuello la arteria maxilar externa y sus ramas cervical y facial son sacrificadas. La arteria cervical con sus ramas palatina ascendente, lingual, glandular, submental y muscular proveen el aporte sanguíneo a la mucosa lingual y periostio de la mandíbula. Si el mayor aporte sanguíneo del área es quirúrgicamente removido, entonces esa área anatómicamente desfavorecida con poca circulación colateral es más vulnerable.⁽⁷⁴⁾

El peligro de osteoradionecrosis es mayor cuando la radioterapia es seguida por disección radical de cuello ya que se elimina mucho del aporte sanguíneo de la mucosa lingual y el periostio, lo cual es requerido para la cicatrización del procedimiento quirúrgico.⁽⁷⁴⁾

La etiología de la osteoradionecrosis es un concepto que ha evolucionado, inicialmente fue atribuida a invasión de microorganismos que desencadenaban un proceso infeccioso, luego se relacionó a un estímulo traumático y

actualmente las investigaciones señalan al desequilibrio homeostático como el responsable.^(68,71,73)

El trauma puede ser o no un factor iniciador. Cuando el trauma es asociado con osteoradionecrosis es causado usualmente por una exodoncia en el 88% de los casos. El rol del trauma es visto como parte de un complejo proceso patológico que involucra la muerte celular y lisis del colágeno, en un tejido con elevadas demandas energéticas y de oxígeno.⁽⁶⁸⁾

Para determinar el papel de las exodoncias en el desarrollo de la osteoradionecrosis se realizó un estudio donde se evaluaron 62 pacientes, a quienes se les realizaron exodoncias antes de la radioterapia en el área de cabeza y cuello; solo un individuo desarrollo osteoradionecrosis y no se relacionó con el sitio de exodoncia pre-radiación. La incidencia de osteoradionecrosis en estos pacientes es extremadamente baja. Los datos no indican un período crítico de tiempo para la cicatrización entre la exodoncia y el inicio de la radioterapia, sin embargo un periodo mínimo de 14 días debe ser garantizado.⁽⁶⁸⁾

Una investigación longitudinal durante un período de 7 años, con una muestra de 1000 pacientes con cáncer en el área de cabeza y cuello, tratados con radioterapia radical, identificó 27 sujetos con osteorradionecrosis. La incidencia de osteoradionecrosis en este estudio fue de 2.6%. Antes de la radioterapia todos los pacientes recibieron un completo examen bucal y se les realizaron todos los tratamientos que ameritaban, eso incluyó la exodoncia selectiva de dientes no restaurables, manejo de la irritación por prótesis, profilaxis e indicación de técnicas de higiene y programa de prevención de caries dental a través de la aplicación de un gel de fluoruro.⁽⁷¹⁾

Posterior a la radioterapia los pacientes recibieron control periódico de la cavidad bucal, de ser necesaria alguna cirugía en la cavidad bucal fue realizada bajo antibióticoterapia, con una técnica atraumática, y cierre por primera intención en los tejidos. Se propone una clasificación clínica en base al progreso de la osteoradionecrosis (tabla 2).⁽⁷¹⁾

Estadio	Descripción	Síntomas	Tratamiento
I	Resolución total, cicatrizado	Ninguno	Seguimiento, prevención de la recurrencia
Ia	no fractura patológica		
Ib	fractura patológica		Reconstrucción
II	Crónico, persistente, no progresivo	Ninguno o controlados	Cuidado local de la herida, antisépticos, antibióticos, analgésicos, Oxígeno Hiperbárico
IIa	no fractura patológica		
IIb	fractura patológica	Disfunción mandibular	
III	Activa Progresiva	Progresivos	Cuidado local de la herida, antisépticos, antibióticos, analgésicos, Oxígeno Hiperbárico
IIIa	no fractura patológica		
IIIb	fractura patológica	Disfunción mandibular	

Tabla 2. Clasificación clínica de la osteorradionecrosis.⁽⁷¹⁾

Marx *et al* ⁽⁶⁸⁾ en una investigación donde se evaluaron a 26 pacientes quienes recibieron protocolos similares de radioterapia externa de cabeza y cuello, con diagnóstico de osteoradionecrosis quienes mostraron exposición ósea que no cicatrizó en un periodo de 6 meses, se realizó cultivo de microorganismos aerobios y anaerobios, y biopsia de segmentos óseos removidos de mandíbula en 12 de ellos.⁽⁶⁸⁾

El 35% no se relacionó con episodio de trauma, se produjo osteoradionecrosis espontánea en los pacientes que recibieron dosis de radiación más altas, 17 casos relacionados con trauma, de los cuales 15, fueron asociados a exodoncias post-irradiación y los otros trauma protésico.⁽⁶⁸⁾

La biopsia del 100% de los segmentos óseos removidos reveló fibrosis de los espacios medulares y la mucosa, así como también disminución de la vascularidad y numero de células del tejido conectivo El resultado es un tejido hipovascular e hipocelular, el cual es hipóxico comparado con los tejidos no irradiados.⁽⁶⁸⁾

En este estudio la incidencia de osteoradionecrosis no asociada a trauma es de 35%. La gran conclusión es que la osteoradionecrosis es un problema de cicatrización de la herida más que un problema de infección, de hecho se puede presentar osteoradionecrosis aséptica en sitios como la cabeza del fémur y espina lumbar sin la introducción de bacterias, se produce una compleja deficiencia metabólica y de homeostasis de los tejidos producto del daño celular inducido por la radiación, donde los microorganismos juegan solo un papel contaminante en su fisiopatología.⁽⁶⁸⁾

La incidencia de osteoradionecrosis y factores asociados fue evaluada en un estudio retrospectivo, se seleccionó un grupo de 100 pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello. Se desarrolló osteoradionecrosis en 19 de 78 pacientes dentados y en 3 de 22 pacientes edéntulos. El tiempo de aparición de osteoradionecrosis fue variado; 15 casos se presentaron más de un año después del tratamiento.⁽⁶⁹⁾

En base a los resultados se determinó que el factor de riesgo más importante es la dosis de radiación, particularmente en la mandíbula que es menos

vascularizada. La osteoradionecrosis se presentó en 85% de los pacientes dentados y 50% de los edéntulos quienes recibieron más de 7500 rad en el hueso. Ninguno de los pacientes que recibió menos de 6500 rad desarrolló osteoradionecrosis.⁽⁶⁹⁾

. En los pacientes edéntulos se presentó la osteoradionecrosis de 1 a 18 meses después de la radioterapia y en el grupo dentado de 6 a 72 meses después. De 14 pacientes dentados con osteoradionecrosis y a quienes se le practicó exodoncias, 9 se relacionó al sitio de la misma (post-irradiación), los 5 restantes se produjeron aparentemente de forma espontánea. El riesgo es significativamente mayor cuando se hacen exodoncias post-radioterapia comparados con aquellos individuos donde se realizó antes o no se practicó.⁽⁶⁹⁾

Se realizó un estudio longitudinal para evaluar la incidencia de osteoradionecrosis cuando se practicaron exodoncias posterior a la radioterapia, se indicó cobertura antibiótica profiláctica el día antes de la cirugía y se continuó por un total de cuatro días. Se utilizó 250 mg penicilina, eritromicina y tetraciclina en tres grupos de

pacientes distintos, cada 6, horas con excelentes resultados.⁽⁷²⁾

En un periodo de 4 años se extrajeron 187 dientes en 47 pacientes irradiados, 86 dientes maxilares y 101 mandibulares, la dosis de radiación oscilo entre 3600 rads y 12900 rad y en la mayoría de los casos la mandíbula estuvo incluida en el campo de radiación. Se realizó seguimiento del proceso de cicatrización y en pocos casos se produjo secuestro de pequeños fragmentos óseos. El lugar de la cirugía siempre fue cerrado por suturas previendo la cicatrización por primera intención. Los investigadores concluyeron que se debían realizar exodoncias antes de la radioterapia siempre que se de suficiente tiempo para la cicatrización de la herida.⁽⁷²⁾

Chambers et al ⁽⁷⁶⁾ realizaron un estudio experimental en 21 perros mongrel adultos. El grupo I estaba compuesto por 7 perros cuyas mandíbulas fueron irradiadas totalmente y tenían todos los dientes presentes, este grupo fue estudiado para determinar si la osteomielitis podía ocurrir posterior a la irradiación de la mandíbula y si existía una

relación entre la incidencia de osteomielitis y la cantidad de radiación recibida.

El grupo 2 consistió en 14 perros cuyos dientes del cuadrante posterior inferior y superior derecho fueron extraídos antes que se administrara la radiación, este grupo sería estudiado para determinar si las reacciones observadas en el grupo I podían ser modificadas por la remoción de dientes poco tiempo antes de la irradiación. ⁽⁷⁶⁾

Los animales de experimentación fueron alimentados con una dieta blanda. Todos los procedimientos quirúrgicos radiológicos y fotográficos fueron realizados bajo anestesia general. Se realizó examen clínico una vez a la semana durante la fase aguda de reacción de los tejidos blandos, y se tomó registro fotográfico de estos. Se realizaron radiografías antes de la irradiación y luego a intervalos de un mes, inclusive a los especímenes de autopsia. ⁽⁷⁶⁾

Seguidamente a la autopsia se tomaron las mandíbulas y se prepararon cortes histológicos siguiendo una técnica estandarizada. Se realizaron 3 tipos de corte: a.- sección transversal en la zona anterior no irradiada; c.- sección

transversal en la región irradiada; b.-sección longitudinal (división sagital de la mandíbula) que se extiende de la zona a hasta la c, diseñada para observar la zona de transición entre los tejidos irradiados y no irradiados.⁽⁷⁶⁾

Se realizó el procedimiento quirúrgico de exodoncia con alveolectomia, sutura y bordes de la heridas unidos para inducir el cierre por primera intención en los perros del grupo 2 y se administró antibiótico terapia por tres días, 450.000 U de penicilina procaínica.⁽⁷⁶⁾

Los perros fueron sometidos al azar a radioterapia de 7 a 28 días después de la cirugía. Cada lado de la mandíbula fue irradiado por separado utilizando placas de metal para proteger el lado contrario, la zona irradiada se localizó desde el aspecto mesial del cuarto premolar y se extendió 5 centímetros hacia distal. La dosis administrada oscilo entre los 3000 a 8000 r y se dividió en 7 fracciones.⁽⁷⁶⁾

Entre 10 y 14 días después de iniciada la radioterapia se presentó mucositis pseudomembranosa y edema en la encía, así como también despigmentación de las áreas. La severidad de la reacción varió directamente en relación a la

dosis administrada. No se observaron cambios en la mucosa fuera del campo de irradiación. En los animales que recibieron las dosis de radiación más altas la ulceración progresó hasta exponer el hueso subyacente.⁽⁷⁶⁾

No hubo hallazgos radiográficos significativos en aquellos animales del grupo 1 y 2 que recibieron 4000 rad o menos, sin embargo cuando la dosis fue de 5000 rad o más, se observó ensanchamiento del espacio correspondiente a la membrana periodontal especialmente en apical y cervical, así como también resorción ósea en la cresta alveolar. (figura 8) Estos cambios fueron apreciables a los 2 meses de iniciada la terapia.⁽⁷⁶⁾



Figura 8. Radiografía de la mandíbula 41 días después de haber recibido 5000 rad. Destáquese la presencia de aumento del espacio del ligamento periodontal.⁽⁷⁶⁾

En dos sujetos del grupo 2 se presentó exfoliación de dientes y fractura patológica en la unión anterior con la zona no irradiada; (figura 9) En las áreas edéntulas del grupo 2, se observó evidencia radiográfica de reconstrucción ósea en el reborde, con resorción de las paredes alveolares y deposición de hueso medular, el grado de cicatrización fue inversamente proporcional a la dosis de radiación recibida por el tejido, las zonas que recibieron menores cantidades de radiación mostraron mayor grado de reconstrucción (figura 10).⁽⁷⁶⁾

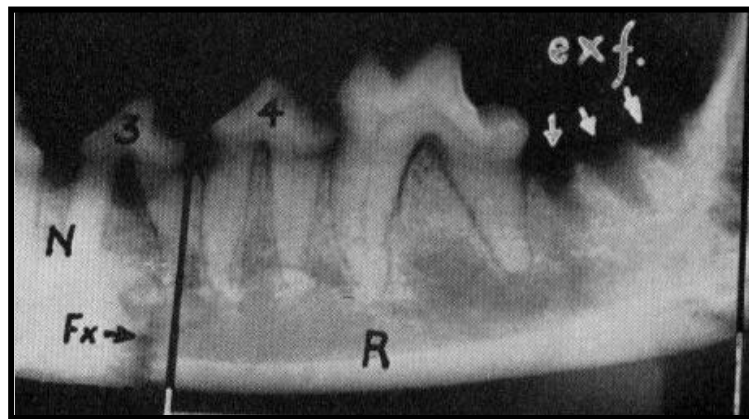


Figura 9. Radiografía de área dentada expuesta a 7.000 rad, se observa fractura patológica en la unión de la zona irradiada y la no irradiada (Fx), aumento del espacio de la membrana periodontal, área edéntula por exfoliación dentaria.⁽⁷⁶⁾

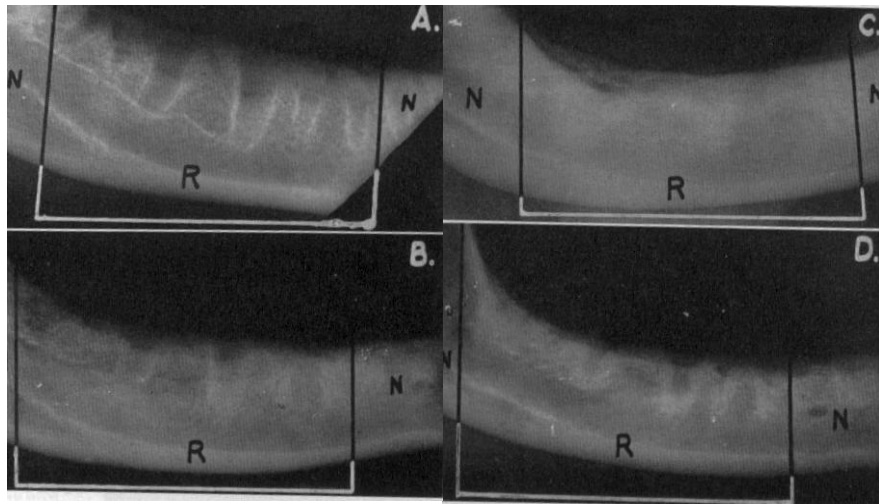


Figura 10. Radiografías de los especímenes edéntulos que muestran distinto grado de cicatrización ósea. A, mandíbula sometida a 8000 rad y después se realizaron exodoncias; B, 71 días posterior a la irradiación y 45 días después de la cirugía, se destaca la diferencia en la densidad ósea entre la zona irradiada (R) y la no irradiada (N). C, radiografía de espécimen sometido a 4000 rad donde es evidente un proceso de cicatrización favorable. D, radiografía de un espécimen sometido a 7000 rad donde la cicatrización es menos favorable que en C.

En cuanto a los hallazgos histológicos, en los animales del grupo 1 la mucosa continuo intacta en áreas que recibieron menos de 4000 rad; se observó ulceración extensa bilateral y exposición ósea en las zonas que recibieron más de 5000 rad; en el grupo 2 la ulceración estuvo presente en 12 de 14 áreas irradiadas con dientes presentes. La ulceración en áreas edéntulas fue relativamente pequeña comparada con aquellas áreas donde los dientes estaban presentes en un mismo perro.⁽⁷⁶⁾

En el grupo 1 y áreas dentadas del grupo 2 ocurrió osteomielitis supurativa y ulceración de la mucosa. El órgano pulpar de los dientes que recibieron más de 500 r, estaba hiperémico, edematoso, con infiltrado de células inflamatorias.⁽⁷⁶⁾

En esta investigación se presentó osteomielitis en doce de trece áreas dentadas y en solo tres de trece áreas edéntulas de lo cual se concluye que la remoción de los dientes antes de la irradiación disminuye significativamente el riesgo de osteomielitis.⁽⁷⁶⁾

Un grupo de 43 pacientes a quienes se les practicó exodoncia después de la radioterapia para carcinoma nasofaríngeo fue estudiado retrospectivamente para determinar la incidencia de complicaciones post-extracción. Se concluyó que cuando la exodoncia de un diente posterior es necesaria, la antibióticoterapia profiláctica no es suficiente para prevenir las complicaciones de la cicatrización de la herida. El riesgo de osteoradionecrosis fue 10.5% en el campo de radiación que recibe la dosis máxima. Se recomienda el uso de oxígeno hiperbárico como

medida preventiva, sin embargo en vista de la baja incidencia de la osteoradionecrosis en comparación con otros efectos colaterales de la radioterapia y sus altos costos, su aplicación de rutina no esta indicada. ⁽⁷⁷⁾

La incidencia de osteoradionecrosis varía en un rango de 2.6 a 38% de los pacientes tratados con altas dosis de radiación, los casos se presentaron en dientes comprometidos periodontalmente, sitios de extracciones pre-radiación y post-radiación, teniendo esta última riesgo elevado de fractura patológica, formación de fístulas intra y extra bucales con posterior necesidad de recesión mandibular. ^(29,30,78)

La osteoradionecrosis no es una entidad clínica particular, en cada individuo se presenta de forma diferente, por lo cual el tratamiento debe ser planificado individualmente, sin embargo hay recomendaciones comunes a todos los casos: el uso de oxígeno hiperbárico, tratamientos atraumáticos, en el caso de requerirse reconstrucciones amplias deben realizarse en partes. ⁽⁷⁴⁾

Los efectos a largo plazo de la radioterapia en el hueso resultan en un continuo riesgo de osteoradionecrosis y afecta la selección del tratamiento odontológico. Este hecho justifica la recomendación de exodoncia de aquellos dientes localizados dentro del volumen de tratamiento, los cuales en bocas no irradiadas se mantendrían por más tiempo.⁽⁷⁹⁾

La necesidad de un tratamiento preventivo y curativo de la cavidad bucal antes de la radioterapia en la región cabeza y cuello es generalmente aceptada. La prevención de la osteoradionecrosis es prioridad, se sugiere un exhaustivo cuidado y tratamiento bucal antes de la radioterapia.^(71,74)

3.2.3.- Enfermedad periodontal

La salud bucal es inevitablemente afectada por la aplicación de radioterapia en la región de cabeza y cuello. Los sobrevivientes presentan en su mayoría xerostomía, hipersensibilidad dental y alta incidencia de caries dental coronal y radicular, así como también diversas formas de problemas periodontales.⁽⁸⁰⁾

En un estudio se evaluó la condición de salud bucal en pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello en un periodo de tiempo que osciló de uno a cuatro años después de la misma, en este estudio transversal la muestra de 109 pacientes se clasificó en: grupo 1, sobrevivientes libres de enfermedad; grupo 2, sobrevivientes nuevamente diagnosticados con carcinoma nasofaríngeo; grupo 3, sujetos control sin diagnóstico previo de carcinoma.⁽⁸⁰⁾

Antes de la radioterapia los sujetos del grupo 1 y 2 fueron rehabilitados odontológicamente y recibieron instrucciones de higiene bucal, posterior al tratamiento con radiación. Los siguientes parámetros fueron evaluados cada tres meses: apertura bucal, signos de candidiasis bucal, mucositis, xerostomía, índice de placa (Silness y Loe), pérdida de inserción, índice periodontal (CPI); caries dental, estado protésico y necesidad de tratamiento según los parámetros establecidos por la OMS en 1997.⁽⁸⁰⁾

En este estudio los pacientes no mostraron un riesgo significativo a enfermedad periodontal destructiva, lo cual es atribuible un control de placa dental aceptable y similar

al grupo control de individuos sanos, y también a la realización de exodoncias previas a la radioterapia de aquellos dientes con lesiones periodontales.⁽⁸⁰⁾

En un estudio longitudinal realizado con pacientes menores de 12 años afectados por leucemia aguda bajo radioterapia y quimioterapia se evaluó la salud periodontal. Antes de la terapia oncológica el grupo de estudio recibió terapia de mantenimiento periodontal e instrucciones para el control de placa dental. Los pacientes con total remisión de su enfermedad fueron evaluados a través de examen clínico y radiográfico, también se cuantificaron los depósitos blandos, cálculo, lesiones gingivales y periodontales usando el índice CPITN. Los resultados se compararon con el grupo control, el cual recibió la misma atención odontológica. Los niños del grupo de estudio mostraron mayor salud periodontal que el control, lo cual es atribuible a control de placa superior por parte de los sujetos de este grupo.⁽⁸⁹⁾

El factor etiológico primario de la enfermedad periodontal es la placa dental; la radioterapia por si sola no genera enfermedad periodontal, pero si desencadena en la cavidad bucal condiciones que favorecen la acumulación de

la placa dental sobre los dientes y los tejidos blandos;⁽⁸⁹⁾ en tal sentido la salud gingival y función de glándulas salivales fue evaluada por un periodo de 5 años en 14 pacientes quienes recibieron radioterapia; 7 en el área de cabeza y cuello para carcinoma nasofaríngeo y 7 para linfoma hodking, la dosis utilizada osciló entre los 50 y 60 Gy. Se evaluó índice de placa dental, índice de hemorragia al sondaje, recesión gingival, tasa de secreción de saliva antes de la radioterapia y luego anualmente por 5 años.⁽⁹⁰⁾

El grupo de carcinoma nasofaríngeo presentó mayor deterioro de la función de las glándulas salivales y salud gingival que el grupo con linfoma hodking, lo cual se evidenció en una progresiva disminución de la tasa de flujo salival que se mantuvo hasta el final de la investigación, mientras que en otro grupo al tercer año comenzó a restablecerse el flujo normal. En relación a la salud periodontal esta disminuyó en el grupo de carcinoma nasofaríngeo lo cual está asociado a un mayor índice de placa dental.⁽⁹⁰⁾

Estas diferencias son atribuibles a los campos de radiación aplicados en cada grupo, cuando las glándulas

salivales están inmersas dentro del campo de irradiación se produce xerostomía progresiva, lo cual favorece el depósito de placa dental.⁽⁹⁰⁾

En los tejidos sometidos a radiaciones ionizantes la vascularidad está reducida y hay una marcada disminución de la capacidad de remodelado y reparación de hueso.^(30,31,80)

La radioterapia y drogas inmunosupresoras pueden interferir con la respuesta defensiva del hospedero y predisponer a la enfermedad periodontal, sin embargo la presencia de periodontitis preexistente puede precipitar la osteoradionecrosis, debido a que los dientes presentes son una vía de entrada para los microorganismos directo al hueso subyacente, .⁽⁸¹⁾

En 57 pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, se evaluó la condición de salud bucal. Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia con dosis de 6250 cGy, divididos en 30 fracciones de 200 a 225 cGy, el volumen de tratamiento incluyó los molares maxilares y mandibulares, así como también las glándulas salivales

mayores. Los dientes inmersos en el área de irradiación con caries no restaurables y enfermedad periodontal que en el futuro requiriesen tratamiento quirúrgico, se indicaron para exodoncia antes de la radioterapia el criterio utilizado fue saco de 5mm o más, compromiso de furca y proporción corona raíz inadecuada.⁽⁷⁹⁾

La exodoncia fue recomendada en 68% de los pacientes dentados, en quienes 164 dientes estaban comprometidos a razón de 5.9 en cada individuo, La causa mas común fue la enfermedad periodontal. En pacientes a quienes se les comenzó la radioterapia antes de completada la cicatrización post-extracción se presento retardo en este proceso en el 29% y un caso de osteoradionecrosis, donde el hueso estuvo expuesto por un periodo mayor a 6 meses.⁽⁷⁹⁾

Los resultados señalan que un factor importante a considerar en los pacientes que serán sometidos a tratamientos con radiación ionizante es el tiempo de cicatrización que transcurre desde que se realiza el procedimiento quirúrgico hasta que se aplica la radioterapia.⁽⁷⁹⁾

Los clínicos han notado un incremento importante en la aparición de formas atípicas de periodontitis en hospederos inmunológicamente comprometidos, las lesiones periodontales pueden mostrar elevados niveles de microorganismos oportunistas, similares a otros lugares del cuerpo. Pacientes con leucemia en terapias mielosupresivas con agentes químicos y radiación han mostrado un incremento en el riesgo de periodontitis y formación de abscesos periodontales, especialmente en periodos de granulocitopenia.^(82,83)

En los abscesos periodontales de pacientes mielosuprimidos se han encontrado frecuentemente *Enterobacteriaceae ssp.*, *P. aeruginosa*, *Staphilococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *bactereroides* pigmentados de negro. La complejidad de la microflora periodontopatogénica en pacientes inmunocomprometidos tiene implicaciones terapéuticas, cuando los mecanismos de defensa del hospedero están comprometidos el objetivo del tratamiento debe ser el control o erradicación de microorganismos subgingivales.⁽⁸³⁾

Los microorganismos *A. actinomycetemcomitans*, *Bacteroides pigmentados de negro spp*, *P. micros* y *Enterobacteriaceae spp* pueden ser difíciles de erradicar de la flora subgingival con debridamiento mecánico solamente, el uso de terapia antibiótica sistémica concomitante con la terapia convencional favorece la eliminación de estos microorganismos, sin embargo la selección de un agente antimicrobiano en esta categorías especiales de periodontitis, debe ser precedida se una evaluación microbiológica como un cultivo y antibiograma de los posibles patógenos.⁽⁸³⁾

En una investigación realizada por Chambers *et al*⁽⁷⁶⁾ se presentó osteomielitis en doce de trece área dentadas y en solo tres de trece áreas edéntulas de lo cual se concluye que la remoción de los dientes antes de la irradiación disminuye significativamente el riesgo de osteomielitis. Ante esta evidencia surge la interrogante de la relación que se presenta entre la presencia de dientes y el desarrollo de osteomielitis, una hipótesis importante es la presencia del epitelio de unión el cual es delgado y menos resistente que la mucosa masticatoria intacta a la acción de los microorganismos, por otra parte cabe destacar la mayor

cantidad de radiación secundaria que se genera en áreas dentadas. El área de epitelio de unión parece ser la más vulnerable región en zonas dentadas irradiadas (figura 11).⁽⁷⁶⁾

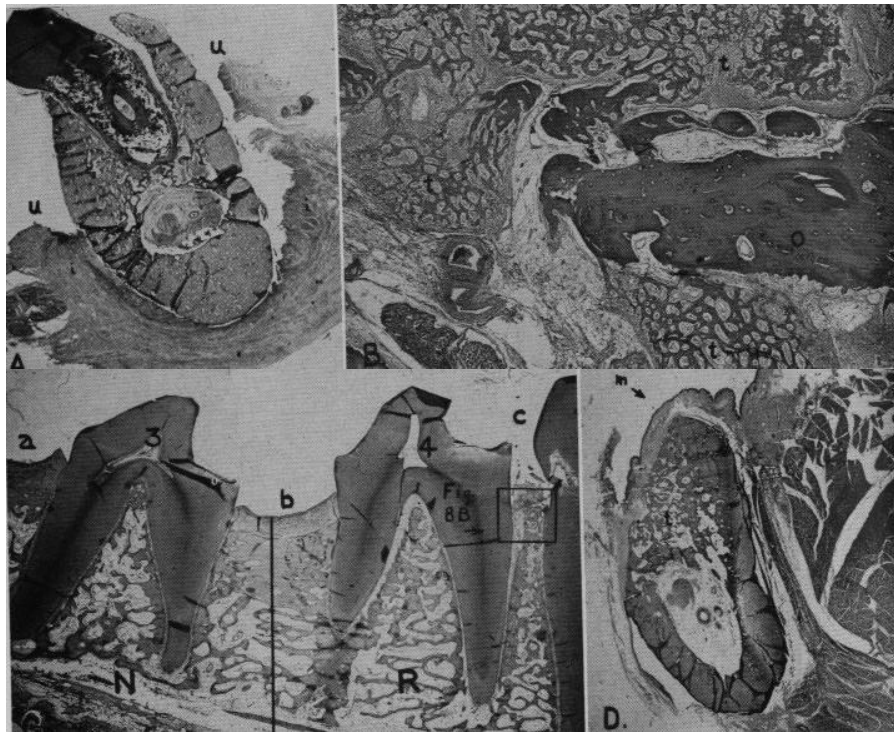


Figura 11. Microfotografías ilustran la condición del hueso y tejido blando posterior a la irradiación. A, espécimen dentado expuesto a 6000 rad donde se observa ulceración, (u), inflamación de tejidos blandos perimandibulares (i) y osteomielitis; B, sujeto expuesto a 5000 rad, se observa resorción ósea (o) y depósito de nuevo hueso trabecular en áreas donde se produjo osteomielitis; C, mandíbula expuesta a 6000 rad, se ilustra la transición de el área no irradiada (N) al área irradiada (R), es evidente la transición de la mucosa normal (a), a la atrófica (b) y la necrótica (c); D, espécimen edéntulo sometido a 5000 rad, se aprecia la mucosa alveolar intacta (m), nuevo hueso trabecular (t) llenando el alveolo sin evidencia de osteomielitis.⁽⁷⁶⁾

El ligamento periodontal muestra una respuesta inflamatoria después de la radioterapia seguido por la posible pérdida de los dientes. Histológicamente el ligamento es evidente una marcada aceluridad con adelgazamiento y desorientación de las proteínas fibrilares. El cemento se mostró completamente acelular y se evidenciaron zonas de erosión de dentina (figura 12).⁽⁷⁶⁾



Figura 12. Comparación de microfotografías en áreas irradiadas y de control cervicales y apicales. A, área cervical sana, se observa la adherencia epitelial (e), la membrana periodontal (p) y el hueso alveolar (a). destáquese el epitelio de unión delgado; B, área cervical expuesta a 6000 rad, presenta exudado fibrinopurulento (fp) que reemplaza al epitelio de unión y mucosa interproximal, marcada inflamación de la membrana periodontal (p), reacción inflamatoria en el hueso (a); C área apical sana donde se aprecia una amplia zona de cemento (c), una fina y densa membrana periodontal (p) y un hueso alveolar intacto (a); D, área apical expuesta a 5000 rad, se ilustra la disolución de la membrana periodontal(p), resorción del hueso alveolar (a).⁽⁷⁶⁾

Una investigación experimental con 300 ratones fue diseñada para evaluar el efecto de la administración de radiaciones ionizantes sobre el periodonto. Los animales de experimentación fueron sometidos a radiación ionizante en un protocolo de cuerpo completo y posteriormente sacrificados, el estudio histológico reveló lesiones periodontales a los 100 días de exposición a la radiación, las cuales se caracterizaron por formación de placa dental, recesión gingival, destrucción periodontal, necrosis y exfoliación.⁽⁸⁷⁾

La lesión periodontal (figura 13) comienza como un ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal en la región cervical y apical, seguido por destrucción del epitelio de unión, invasión bacteriana y alteración de la cresta alveolar.⁽⁸⁷⁾

Durante la radioterapia pueden exacerbarse la enfermedad periodontal ya establecida y desencadenar complicaciones sistémicas. El periodonto es sensible a radiación en altas dosis, los vasos sanguíneos del periostio y periodonto, en particular los del ligamento periodontal se adelgazan, esos cambios en combinación con la

disminución de la capacidad ósea de remodelado y reparación resultan en un incremento en el riesgo de la enfermedad periodontal, bajo estas condiciones el desarrollo de una destrucción periodontal severa puede ocurrir en ausencia de buena higiene bucal.⁽⁸⁴⁾

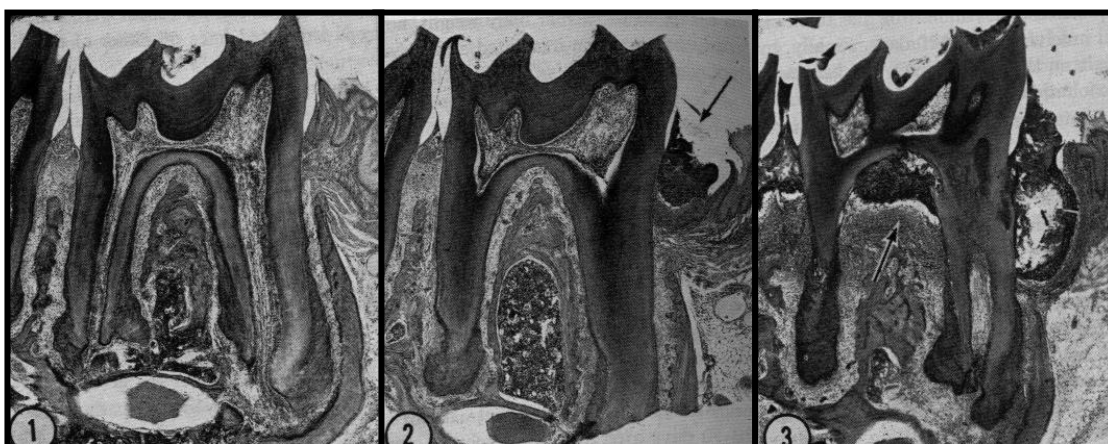


Figura 13, Estado de la encía antes de administrar la radiación (1); lesión periodontal incipiente a los 100 días de la administración de radiaciones, se observa formación de saco (2); lesión periodontal avanzada 200 días después de la irradiación, con compromiso de área de la bifurcación (3).⁽⁸⁷⁾

Epstein *et al*⁽⁸⁸⁾ realizaron una investigación con el propósito de determinar el impacto potencial de la radioterapia sobre la progresión de la pérdida de inserción. Diez pacientes con edad promedio de 60 años, quienes recibieron radiación unilateral que involucró la dentición fueron evaluados antes y después de la radioterapia, se

realizó examen clínico bucal de estructura dental y periodontal. Se realizaron exodoncias de un número importante de dientes por enfermedad periodontal en los pacientes expuestos a radiación. Los dientes remanentes incluidos dentro del volumen de radiación mostraron un incremento de la profundidad del sondaje de 0.82 mm en comparación con 0.40 mm de los dientes de la región no irradiada.⁽⁸⁸⁾

La recesión gingival en el aspecto vestibular fue de 1.88 mm en los dientes irradiados y 1.16 en los dientes no irradiados; en el aspecto lingual fue de 2.10 mm en los dientes inmersos en el volumen de radiación y de 0.91 para los dientes del área no irradiada. En total la tasa promedio de pérdida de inserción de los dientes incluidos en el volumen de tratamiento fue de 2.81 mm mientras que en los no irradiados 1.43 mm.⁽⁸⁸⁾

Se observó un incremento en el grado de movilidad en los dientes inmersos en el volumen de radiación. En conclusión este estudio muestra que la pérdida de dientes y de inserción es mayor en dientes incluidos dentro del volumen de radiación. Estos hallazgos deben ser

considerados en la planificación del tratamiento antes de la radioterapia.⁽⁸⁸⁾

En la búsqueda de medidas efectivas para controlar la placa dental, se realizó una investigación donde se comparó la eficacia de un dentífrico con un sistema de lactoperoxidasa con un dentífrico fluorado convencional para disminuir la formación de placa dental.⁽⁸⁵⁾

El sistema de lactoperoxidasa de la saliva es naturalmente producido por acción enzimática y su función es inhibir el metabolismo microbiano, por lo cual reduce la formación de placa dental y consecuentemente la gingivitis y periodontitis.^(66,85)

Doce pacientes con xerostomía severa fueron evaluados por un periodo de 52 días, los siguientes parámetros fueron observados: índice gingival (Muhlemann y Son) e índice de placa dental (Silness and Løe), hemorragia al sondaje (Van der Velden), profundidad al sondaje, nivel de inserción, placa dental subgingival cualitativamente. El dentífrico de estudio redujo la tasa de formación de placa supragingival por un periodo de tiempo

mas largo. La inflamación gingival fue menor en el grupo de estudio, el resto de los parámetros no fueron estadísticamente significativos, este estudio piloto demostró la eficacia del sistema de lactoperoxidasa administrado en un dentífrico para controlar la formación de placa supragingival en pacientes con xerostomía. No hubo influencia sobre la placa subgingival en ninguno de los dos grupos, de lo cual se deduce que estos productos no penetran en el saco.⁽⁸⁵⁾

3.2.4.-Candidiasis

La xerostomía que desarrollan los pacientes sometidos a protocolos de radioterapia que involucran las glándulas salivales favorece la colonización de la cavidad bucal por *candida albicans*.^(44,46,47,50,51,57,60)

El crecimiento de varias especies de *cándida albicans* genera el desarrollo de lesiones con distinto grado de severidad, que incluyen candidiasis pseudomembranosa, candidiasis hiperplásica, candidiasis eritematosa (local y difusa), y queilitis angular. Los signos clínicos por lo general son suficientes para hacer el diagnóstico, sin

embargo en algunos casos se puede realizar un cultivo.^(30,31,33)

La *candida albicans* puede invadir otros sitios como el tracto gastrointestinal causando esofaguitis y diarrea, en pacientes neutropénicos las infecciones mucosas por este microorganismo pueden desencadenar complicaciones sistémicas.⁽³³⁾

El tratamiento de la candidiasis por lo general contempla la administración tópica y sistémica de nistatina, en casos de infecciones de larga data requieren un tratamiento prolongado sobre todo si la xerostomía es severa. En el caso de candidiasis diseminada ésta debe ser tratada con Anfotericina B.⁽³³⁾

Una investigación estudió la colonización bucal por *candida albicans* y la diversidad de las mismas en individuos dentados y con xerostomía, irradiados en el área de cabeza y cuello La muestra estaba constituida por 33 pacientes sobrevivientes de carcinoma nasofaríngeo, los cuales al ser comparados con el grupo control de 61 individuos sanos, presentaron una mayor cantidad y variedad de levaduras. Se

realizó un análisis del genotipo y fenotipo de las levaduras presentes y se concluyó que la radioterapia induce cambios en el ambiente intrabucal como la xerostomía, lo cual favorece la colonización por especies de *Candida* y que las mismas tienen habilidad de generar variaciones en su genotipo y fenotipo como una estrategia para sobrevivir en la cavidad bucal, particularmente cuando las defensas salivares están disminuidas.⁽⁵¹⁾

3.2.5.-Trismus

Este es un efecto infrecuente que se presenta por irradiación directa de los músculos de la masticación, la articulación temporomandibular o ambas. En algunos pacientes puede ocurrir de 3 a 6 meses después de la radioterapia.^(30,31,33,96)

Fisiopatológicamente es el producto de una progresiva endarteritis de los tejidos afectados con reducción del flujo sanguíneo, causando fibrosis en los músculos masticatorios. La fibrosis y el proceso de cicatrización influyen en la limitación del movimiento mandibular.^(30,31,33) La limitación

de la apertura bucal puede complicar la ingesta de alimentos y la higiene.^(93,96)

3.3 Alteraciones nutricionales

El cáncer en la región de cabeza y cuello causa severas alteraciones funcionales, y tiene un profundo impacto en las actividades cotidianas, como hablar, respirar e ingesta de alimentos; el tumor puede generar disfagia, alteraciones del gusto y dolor en grupos musculares de la masticación, lo cual en muchos casos ya ha comprometido el estatus nutricional del paciente para el momento del diagnóstico.⁽⁹⁴⁾

Por lo general este grupo de pacientes recibe un protocolo de radioterapia de seis semanas, aplicado en pequeñas dosis a diario, de esta forma se afectan las células de rápida división, tal es el caso de las membranas mucosas.⁽⁹⁴⁾

Los cambios que suceden en la cavidad bucal a consecuencia de la irradiación repercuten sobre los hábitos alimenticios. El paciente tiende a ingerir una dieta blanda, rica en carbohidratos y con escasas proteínas, lo cual

genera un estado de malnutrición que se caracteriza por pérdida de peso, alteración de la respuesta inmunológica que disminuye la resistencia a las enfermedades e incrementa el riesgo a complicaciones posteriores al tratamiento, aumento de la tasa de mortalidad y alteraciones relacionadas a la cicatrización de las heridas.⁽⁹⁴⁾

En búsqueda de una mejor comprensión de los problemas de alimentación que experimentan los pacientes sobrevivientes al cáncer de la región cabeza y cuello que reciben radioterapia, se realizó una investigación con once pacientes que recibirían radiaciones ionizantes terapéuticas, a los cuales se les aplicaron instrumentos validados a la segunda y quinta semana de tratamiento.⁽⁹⁴⁾

Los resultados indican que la disminución del flujo salival y el dolor de la mucosa hacen de la ingesta de alimentos una función desagradable, que interfiere con el apetito. Los pacientes presentaron en su totalidad disminución de la habilidad para masticar y deglutir, disminución del deseo de comer, alteración del gusto y náuseas.⁽⁹⁴⁾

Otra investigación evaluó las complicaciones nutricionales en 74 pacientes que recibieron radioterapia de cabeza y cuello, para lo cual diseñaron un instrumento que fue aplicado antes de comenzar el tratamiento con radiaciones y durante el mismo a razón de una vez por semana.⁽⁹⁵⁾

La masa de cada paciente fue registrada antes de comenzar el estudio y luego cada semana. El instrumento evaluó los siguientes parámetros subjetivos: frecuencia de la sensación de boca seca, anorexia, cambios en las preferencias alimentarias, y disfagia. Luego se realizó una correlación entre dichos parámetros y las variaciones de la masa y la dieta ingerida.⁽⁹⁵⁾

En base a los resultados se concluye que los pacientes ya presentaban problemas nutricionales antes de la radioterapia y que estos se exacerbaron posterior a la misma. Se presentó pérdida de la masa corporal con un promedio de 5 kilos y para el final de la radioterapia el 80% de los pacientes refirió molestias en la cavidad bucal y cambios en la dieta a favor del consumo de carbohidratos.⁽⁹⁵⁾

En vista de las complicaciones que surgen en la cavidad bucal después de la administración controlada de radiaciones y las repercusiones de las mismas sobre el estado nutricional del paciente se recomienda realizar de rutina una evaluación nutricional a todos los pacientes que serán sometidos a radioterapia .^(94,95,97)

4 MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE SOMETIDO A RADIOTERAPIA EXTERNA DE CABEZA Y CUELLO

4.1 Generalidades

El cáncer en la región de cabeza y cuello, es mejor manejado por un equipo de profesionales de la salud que se dediquen a tratar estas patologías y cuenten con el conocimiento y la experiencia necesaria para proporcionar una atención adecuada.^(42,98)

En una investigación retrospectiva de 35 años con 2701 pacientes se estudió el efecto de factores del hospedero y el tumor sobre supervivencia y recurrencia local; se evidenció que en los individuos físicamente sanos hay una tendencia a tumores más pequeños, menos riesgos de linfadenopatías cervicales y metástasis, pero mayor posibilidad de carcinoma laríngeo; la tasa de mortalidad se incrementa cuando la condición general del paciente está comprometida, esto se observó asociado frecuentemente con metástasis. El sistema inmunológico es menos eficaz en individuos cuyo estado general está comprometido, se detectó en este grupo de pacientes abuso en la ingesta de alcohol, cigarrillo y estado nutricional deficiente.⁽¹⁰³⁾

Los resultados sugieren que el paciente que será sometido a radioterapia de cabeza y cuello debe ser abordado integralmente con especial énfasis en la condición psicológica antes y después del diagnóstico de cáncer, así como también en su estado nutricional, hábitos y factores de riesgo de cáncer; con este abordaje integral se puede disminuir la posibilidad de la recurrencia.⁽¹⁰³⁾

4.2 Protocolos de atención para el paciente con cáncer en cabeza y cuello

Jasma *et al*⁽³²⁾ diseñaron un programa de atención para pacientes con cáncer en la región de cabeza y cuello, el protocolo es particularmente aplicable en centros que cuenten un equipo multidisciplinario de salud, el cual debe involucrarse con el paciente desde el momento del diagnóstico a fin de instaurar un régimen preventivo como parte integral del tratamiento. El protocolo se divide en tres fases, antes durante y después de la radioterapia.⁽³²⁾

a.-Cuidado del paciente antes de la radioterapia: todos los pacientes edéntulos y dentados cuyas mandíbulas, glándulas salivales y cavidad bucal estén dentro del área

de radiación deben recibir una evaluación bucal completa antes de la radioterapia a fin de:⁽³²⁾

.- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones bucales, en particular aquellos que puedan interferir con la radioterapia como focos de infección periodontal o periapical.⁽³²⁾

.- Diseñar el tratamiento necesario para reducir el riesgo de complicaciones bucales durante y después de la radioterapia.⁽³²⁾

.- Aplicar el tratamiento preventivo de cuidado bucal.⁽³²⁾

Se contempla en esta etapa un examen clínico y radiográfico, donde se evalué el estado de la dentición, periodonto, higiene bucal, motivación del paciente, mucosa masticatoria de rebordes, estado de prótesis y apertura bucal. Es necesario en esta fase la realización de un plan de tratamiento y la ejecución del mismo, tratando de mantener en boca la mayor cantidad de dientes posibles, prevenir la necesidad de exodoncia después de la radioterapia y complicaciones agudas que puedan interferir

con la misma. El riesgo de desarrollar osteorradionecrosis es máximo después de dosis acumulativas de 65 Gy; esto es particularmente cierto en la región de los molares mandibulares.⁽³²⁾

En este protocolo la exodoncia tiene las siguientes indicaciones: caries extensa con cuestionable estado pulpar o lesión periapical extensa; enfermedad periodontal de moderada a severa, bolsas mayores de 5mm , especialmente aquellos casos con avanzada pérdida ósea, compromiso de furca, movilidad; restos radiculares; dientes impactados o erupcionados parcialmente que no estén cubiertos completamente por hueso alveolar o que estén en contacto con el ambiente bucal; dientes próximos a la lesión tumoral.⁽³²⁾

Siempre se debe suturar la herida, los bordes deben unirse por primera intención. Los dientes con lesiones periapicales de pequeñas a moderadas y que son importantes para el funcionamiento del sistema estomatognatico o para futuras rehabilitaciones protésicas deben ser tratados con apiceptomía.⁽³²⁾

Es importante el control de irritantes locales que puedan favorecer la aparición de focos de infección. El periodonto idealmente debería estar en óptimas condiciones antes de la radioterapia ya que luego disminuye su potencial de cicatrización.⁽³²⁾

Se debe iniciar un régimen preventivo supervisado y que contemple medidas de higiene bucal, con énfasis especial en la remoción de placa dental interproximal, aplicación tópica de fluoruros e indicación de enjuagues bucales con propiedades antisépticas y/o anestésicas según las necesidades del paciente. Uso de sustitutos de saliva, evaluación del estado y función de las prótesis y recomendaciones nutricionales también forman parte de esta etapa.⁽³²⁾

b.- Cuidado del paciente durante la radioterapia: El mantenimiento de una higiene bucal óptima y disminuir las molestias que se generan como consecuencia de la radioterapia son los objetivos de esta etapa del tratamiento, en la cual se recomienda que el paciente sea evaluado por el equipo de salud bucal al menos una vez por semana. Se debe supervisar la ejecución de todas las medidas

instauradas en la primera fase y adaptarlas a la situación actual del paciente.⁽³²⁾

c.- Cuidado del paciente después de la radioterapia: El paciente debe participar en un programa de visitas periódicas, con el objetivo de prevenir la caries por radiación, enfermedades periodontales, exodoncias y osteorradionecrosis. Excelentes niveles de higiene bucal deben ser mantenidos indefinidamente. Las complicaciones se pueden presentar meses e inclusive años después de la radioterapia.⁽³²⁾

La atención integral del paciente con cáncer en la cabeza y cuello es hoy en día la mejor alternativa de tratamiento, la multidisciplinaridad hace que cada integrante del equipo de salud aporte alternativas concretas y eficaces en el tratamiento y rehabilitación de estos pacientes. La prevención y el diagnóstico precoz son el norte de las ciencias de la salud.^(99,101) Programas de detección de cáncer bucal representan una potencial oportunidad no solo para la detección temprana sino también para la educación-concientización de la población en relación a la enfermedad,

sobretudo a esos individuos con elevados factores de riesgo.^(18,102)

El odontólogo debe estar en capacidad de identificar los signos y síntomas de cáncer en la región de cabeza y cuello, los cuales por lo general son similares a los que se presentan en casos de trastornos temporomandibulares, en este sentido fue diseñado un protocolo de atención para el paciente que recibirá radioterapia, el mismo consta de tres etapas las cuales se aplican antes, durante y después del tratamiento.⁽¹⁰¹⁾

Paso 1: Reconociendo signos y síntomas: El odontólogo debe estar familiarizado con los signos y síntomas de carcinomas nasofaríngeos a fin de facilitar su diagnóstico y referencia al especialista indicado. Una dificultad importante es que suele confundirse y tratarse como un trastorno temporomandibular, ya que se presentan signos y síntomas como alteración en la parótida, infecciones odontogénicas, trismus, limitación de apertura bucal, desviación mandibular en apertura, dolor de cabeza y oído, ruido articular, dolor en función, espontáneo, localizado, irradiado que varía en intensidad, adenopatías cervicales, disminución de la

audición, epistaxis y sensación de obstrucción nasal. Especial atención merece tiempo de evolución, presencia de adenopatías cervicales uni o bilaterales.⁽¹⁰¹⁾

Paso 2: Evaluación y tratamiento odontológico pre-radioterapia: una evaluación exhaustiva antes del tratamiento es indispensable para determinar las necesidades de tratamiento odontológico, se realiza un diagnóstico basado en examen clínico y pruebas complementarias como radiografías. Se debe realizar interconsulta con el médico tratante a fin de conocer el volumen de tratamiento y tomar decisiones en relación al mantenimiento en boca de dientes con compromiso periodontal o con pobre higiene bucal. El paciente debe ser motivado en relación a la necesidad del mantenimiento de su salud bucal, lo cual es difícil e estos pacientes en los cuales prevalece el impacto del diagnóstico de cáncer y en la mayoría de las veces depresión. Luego es vital el establecimiento de un régimen profiláctico de cuidado bucal el cual se debe mantener una vez que se ha iniciado la radioterapia como por ejemplo la aplicación de clorhexidina y fluoruros.⁽¹⁰¹⁾

Hay varias filosofías concernientes a los criterios de exodoncia pre-radiación (tabla 3). Algunos clínicos se inclinan hacia una tendencia conservadora, manteniendo en boca el diente tanto como sea posible, mientras que otros son utilizan un abordaje más agresivo.⁽¹⁰¹⁾

Dientes con amplias caries no restaurables o aquellos que no pueden ser restaurados por razones de otra índole como financieras o disponibilidad de tiempo antes del tratamiento.
Dientes sintomáticos que requieren terapia endodóntica, pero esta no puede ser completada antes de dar inicio a la radioterapia.
Dientes con enfermedad periodontal moderada o severa en pacientes con higiene bucal deficiente y otros factores sistémicos como diabetes o hábitos que favorezcan la pérdida prematura de dientes.
Dientes sin antagonista que eventualmente puedan interferir con una rehabilitación protésica.
Dientes con lesiones periapicales extensas que aun con tratamiento no puedan cicatrizar antes de iniciar la radioterapia.

Tabla 3. Consideraciones para exodoncias pre-radiación, de dientes sometidos a altas dosis de radiación.⁽¹⁰¹⁾

Paso 3: Terapia de mantenimiento, Los cambios que se generan en el medio bucal repercuten sobre la calidad de vida del paciente, y la dieta se ve afectada, la cual por su

textura y consistencia se torna mas cariogénica, esta situación en combinación con la mucositis, candidiasis y xerostomía favorecen la aparición de complicaciones bucales, bajo estas condiciones la supervisión odontológica es indispensable.⁽¹⁰¹⁾

Marx⁽¹⁰⁰⁾ estableció un protocolo de atención para el paciente que será sometido a radioterapia o que ya fue tratado con este tipo de tratamiento. En primer lugar puntualiza la importancia de minimizar la necesidad de tratamiento quirúrgico posterior a la aplicación de la radioterapia y recomienda la realización de extracción de dientes no restaurables presentes en el área de irradiación entre 15 y 21 días antes del inicio del tratamiento, así como también la eliminación quirúrgica de torus o irregularidades óseas cubiertas con mucosa delgada y como medida profiláctica profilaxis dental y aplicación tópica de flúor.⁽¹⁰⁰⁾

Posterior a la radioterapia recomienda visitas periódicas al odontólogo cada tres o cuatro meses, la realización de exodoncias u otros procedimientos quirúrgicos durante o después de la aplicación de radiaciones debe ser postergada el máximo tiempo posible a

fin de que se restablezca en el tejido la vascularidad, y con esta las condiciones oxigenación y características celulares óptimas, se habla de un periodo de ventana de aproximadamente seis meses. No se debe descuidar la necesidad de tratamientos endodónticos, protésicos y periodontales posterior a la radioterapia a fin de evitar complicaciones.⁽¹⁰⁰⁾

4.3 Tratamiento periodontal en pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello

La mandíbula tiene un alto riesgo a osteoradionecrosis debido a su densa estructura ósea y reducida vascularidad. Cuando se produce la endarteritis y posterior fibrosis a la radioterapia la mandíbula es menos capaz de repararse cuando es traumatizada por procedimientos quirúrgicos y prótesis, o cuando el hueso es expuesto espontáneamente, por esta razón se deben tomar cuidadosas consideraciones antes de practicar procedimientos quirúrgicos periodontales.⁽⁵⁸⁾

Las sugerencias para el cuidado bucal son esenciales para pacientes que recibirán radioterapia en cabeza y cuello. Se debe realizar la remoción de superficies dentales

rugosas y filosas como dientes rotos, restauraciones y prótesis irregulares / defectuosas y cálculo, estabilización de dientes debilitados particularmente aquellos con compromiso endodóntico- periodontal e instrucciones de higiene.^(33,79)

El uso de agentes tópicos como la clorhexidina ha mostrado ser efectivo para reducir la formación de placa dental y de esta forma reducir el riesgo de periodontitis y gingivitis.^(62,65)

Se requiere una supervisión constante de la cavidad bucal en pacientes quienes han sido sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. Un manejo periodontal no quirúrgico es requerido en estos pacientes. Es necesaria una selección cuidadosa de los casos para posible cirugía periodontal a fin de tomar las medidas necesarias para prevenir complicaciones.⁽⁹¹⁾ Profilaxis, tartrectomía, raspado y alisado radicular debe ser realizado para reducir la carga bacteriana de la cavidad bucal, se debe enfatizar la importancia del control de placa dental a través de cepillado dental, uso de hilo dental y soluciones antisépticas.⁽⁹²⁾

En pacientes con antecedentes de pobre higiene bucal y enfermedad periodontal activa se deben considerar la aplicación de tratamientos odontológicos radicales antes de la radioterapia.⁽⁸⁴⁾

En vista del riesgo de complicaciones posterior a la aplicación de altas dosis de radiación, especial atención merece la planificación odontológica en particular lo referente a tiempo de cicatrización y uso de técnicas atraumáticas.⁽⁶⁹⁾

4.4 Uso de radioprotectores

Las modalidades actualmente utilizadas en el tratamiento de las neoplasias malignas tienen limitaciones importantes, ya que la quimioterapia y la radioterapia no pueden discriminar entre las células normales y malignas. Como resultado, la terapia oncológica está asociada con reacciones adversas que pueden limitar la intensidad del tratamiento administrado y afectar de manera significativa la calidad de vida. Para mejorar el índice terapéutico del tratamiento se han incluido medidas para aumentar la sensibilidad de las células malignas en relación a los tejidos normales, no alterando la resistencia tumoral.⁽¹⁰⁴⁾

4.4.1 La Amifostina

La amifostina, inicialmente denominada WR-2721, es un tiol natural que evita el daño celular bloqueando los radicales libres. Esta droga surge de un proyecto de armas nucleares apoyado por el ejército de los Estados Unidos, y fue seleccionado entre muchos compuestos químicos por sus propiedades radioprotectoras superiores y bajo perfil de toxicidad. Posteriormente la amifostina fue evaluada por su potencial para reducir la toxicidad de la radioterapia y quimioterapia. En estudios preclínicos demostró su capacidad para proteger selectivamente un amplio rango de tejidos no neoplásicos de los efectos de la terapia oncológica.^(104,105)

La amifostina es una prodroga, la cual es desforilada al metabolito Wr-1065 por la enzima plasmática fosfatasa alcalina que esta unida a la membrana. La protección del daño celular se piensa que ocurre a través del bloqueo de la formación de radicales libres de oxígeno y la donación de hidrógeno para reparar moléculas diana dañadas.^(104,105)

El mecanismo por el cual la amifostina realiza su protección selectiva del tejido sano esta basada en la

capacidad de los órganos normales de adquirir concentraciones más altas de etiol libre que el tumor.^(104,105)

Los tumores son relativamente hipovasculares, produciendo hipoxia tisular, metabolismo anaeróbico y un pH intersticial bajo. La hipovascularidad combinada con un pH bajo resulta en bajas tasas de activación de la prodroga por la fosfatasa alcalina. A demás, la distribución de la fosfatasa alcalina en el tejido sano y el tumor difiere, encontrándose altas concentraciones de esta enzima en capilares y arteriolas de tejidos sanos. Dado que los tumores tienen un aporte vascular insuficiente, tienen niveles más bajos de fosfatasa alcalina. Por lo tanto los tejidos sanos están selectivamente protegidos por el metabolismo reducido de la amifostina al protector activo WR-1065. El resultado final es una concentración mayor de 100 veces tiol libre en los órganos sanos como la médula ósea, riñón y corazón frente al tejido tumoral.^(104,105)

Los estudios farmacocinéticos en humanos de la amifostina y su metabolito activo, WR-1065, demuestran que la amifostina es rápidamente eliminada del plasma, ya que

alrededor del 90% de la droga es movilizada cada seis minutos.^(104,105)

La amifostina es generalmente bien tolerada, con efectos secundarios ocasionales que incluyen náuseas, vómitos, mareos, sensación de calor o rubor, somnolencia leve, gusto metálico durante la infusión y reacciones alérgicas ocasionales. La emesis temporal asociada con la amifostina es dosis dependiente y puede ser moderada, aunque de corta duración. La presencia de emesis se reduce con la administración previa de antieméticos. También se ha observado hipocalcemia temporal, como resultado de la inhibición de la secreción de hormona paratiroidea e hipotensión. .^(104,105)

La amifostina se administra endovenosa de 15 a 30 minutos antes de la quimioterapia o radioterapia, requiere una monitorización cuidadosa del paciente y medicación profiláctica con antieméticos y líquidos endovenosos. Se debe tomar la tensión arterial cada tres o cinco minutos durante el lapso de la infusión y el proceso debe ser suspendido si se presenta una hipotensión significativa o si el paciente está sintomático, en ese caso se debe

administrar una solución salina y colocar al paciente en posición de trendelenburg.^(104,105) Recientemente se han publicado casos de complicaciones posterior a la administración de amifostina, como fiebre, síndrome de Stevens- Jhonson y toxicidad.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾

Los estudios clínicos con amifostina se iniciaron en la década de los 80 y se realizaron en 2 fases; la primera para determinar los efectos secundarios limitantes de la dosis y la máxima dosis tolerable, la cual resulto ser de 910 mg/m². En la segunda fase se utilizó la dosis estipulada y las primeras investigaciones se centraron en los efectos protectores ante la toxicidad hematológica inducida por agentes anquilantes y la nefro y neuro toxicidad del platino.⁽¹⁰⁴⁾

Las primeras aplicaciones de la amifostina como citoprotector en pacientes que recibirían radioterapia en la región de cabeza y cuello se realizaron en Japón, la xerostomía y la mucositis fueron los parámetros clínicos evaluados. En el grupo de estudio el grado de xerostomía fue menor y la función de la glándula parótida se recuperó parcialmente un año después de realizada la radioterapia y

experimentaron mucositis de moderada, mientras que en el grupo control la xerostomía fue severa y persistente, la mucositis en la mayoría de los casos se acompañó de ulceración. .⁽¹⁰⁶⁾

Resultados similares se obtuvieron de investigaciones más recientes, en las cuales al grupo de estudio se le administró amifostina durante la radioterapia; las evaluaciones cuantitativas demostraron efectividad clínica en la disminución de los signos bucales de complicaciones asociadas a la radioterapia. En relación a los parámetros cualitativos, estos fueron evaluados con la aplicación de un instrumento validado que consideró diversos aspectos de la calidad de vida de los pacientes, los individuos que recibieron radioterapia concomitante con la administración de amifostina, refirieron menores molestias y sentirse satisfechos con el tratamiento.^(107, 108)

El efecto de la amifostina sobre la cicatrización de los tejidos irradiados fue evaluado en un estudio experimental con ratones, se evidenció que la incidencia de alteraciones en el proceso de cicatrización fue menor en el grupo que utilizó este fármaco.⁽¹⁰⁹⁾

4.4.2 Otros quimioprotectores

En la búsqueda de disminuir las complicaciones y molestias que se generan a consecuencia de la administración de tratamientos oncológicos se han creado sustancias químicas capaces de proporcionar protección a las células sanas sometidas a quimioterapia y radioterapia. (Tabla 4).⁽¹⁰⁴⁾

Agente	Acción	Uso clínico
Leucovorin	Rellena los folatos intracelulares reducidos	En pacientes que reciben altas dosis de metotrexate, previene la mielosupresión y la mucositis
dexrazoxane	Quelante del hierro	Protege contra la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas
Mesna	Neutraliza las especies reactivas inducidas por ciclofosfamida e ifosfamida	Activa solamente en la vejiga; previene la cistitis hemorrágica

Tabla 4. Agentes citoprotectores.⁽¹⁰⁴⁾

4.5 Oxigenación hiperbárica

La oxigenación hiperbárica es la terapia de inhalación de oxígeno a altas dosis (saturación que se acerca al 100%) por periodos cortos y bajo presión, dentro de una cámara completamente presurizada por encima de 1.5 atmósferas, el

resultado son una serie de efectos físicos, fisiológicos y bioquímicos. La cámara hiperbárica es el medio que se emplea para aplicar esta terapia, ya que de cualquier otra manera el ambiente de tratamiento no podría conformarse. La administración de oxígeno a un área aislada del cuerpo no es oxigenación hiperbárica.⁽¹¹⁴⁾

El efecto principal de la oxigenación hiperbárica es la hiperoxigenación, las altas presiones de oxígeno utilizadas saturan en un 2000% más la sangre del paciente. Esta alta dosis de saturación ayuda a regenerar los tejidos dañados por quemaduras, cortadas, o por enfermedades que puedan causar deficiencias en la oxigenación del cuerpo, tal es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o por ejemplo aquellas que cursan con un compromiso circulatorio importante como la diabetes mellitus.⁽¹¹⁴⁾

La presencia de oxígeno en los tejidos es importante debido a que tiene un papel fundamental en la mayoría de las actividades celulares, en primer lugar se destaca la respiración celular y síntesis de ATP, la cual es necesaria para que las células puedan cumplir con las funciones que le corresponden dentro de los tejidos. Existen mecanismos

compensatorios que suceden en anaerobiosis cuando la saturación de oxígeno esta disminuida, esta capacidad esta presente en algunos tipos de célula para que éstas puedan seguir ejecutando sus actividades, sin embargo estas medidas de emergencia no generan los mismos beneficios biológicos que la respiración celular en aerobiosis.^(16,115)

Los tejidos que se encuentran en proceso de regeneración o cicatrización requieren de oxígeno, por lo tanto en presencia de una oxigenación deficiente el proceso se retarda o se imposibilita, con la hiperoxigenación se subsanan en gran medida los problemas de falta de oxígeno causado por alteraciones en la circulación, edema u otras condiciones que interfieran con el aporte de oxígeno a los tejidos.⁽¹⁶⁾

La hiperoxigenación proporcionada por esta terapia incrementa la formación de capilares y la regeneración de los existentes, estos pequeños vasos sanguíneos son los últimos en la cadena circulatoria del cuerpo humano y distribuyen al organismo el oxígeno y los nutrientes que necesitan para realizar sus funciones vitales, son fundamentales en los procesos de cicatrización y reparación

de los tejidos comprometidos por infecciones, radioterapia y trastornos de circulación.⁽¹¹⁴⁾

Los niveles de saturación de oxígeno fueron cuantificados en la mucosa bucal de 30 pacientes que recibieron TOH como parte del tratamiento para la osteoradionecrosis, a través de la colocación de un electrodo colocado directamente sobre la encía adherida, las mediciones fueron realizadas antes durante y después de TOH y se comparó con los niveles encontrados en voluntarios sanos.⁽¹¹⁶⁾

La saturación de oxígeno se incrementó significativamente en el grupo de estudio después de treinta sesiones de oxigenación hiperbárica en un 50 – 86% sobre el grupo control. Este aumento en los niveles de oxígeno son la base de la angiogénesis y demás beneficios aportados por la TOH.⁽¹¹⁶⁾

Se ha demostrado que la elevada saturación de oxígeno estimula a los osteoblastos para la remodelación de aquellos huesos afectados por fracturas, envejecimiento, descalcificación o infecciones; en base a la evidencia existente la ciencia médica está utilizando la oxigenación

hiperbárica como parte del tratamiento de los pacientes sometidos a radioterapia, a fin de disminuir la incidencia de complicaciones y mejorar la respuesta de los tejidos a procedimientos quirúrgicos.⁽¹¹⁶⁾

4.5.1 Uso del oxígeno hiperbárico en rehabilitaciones bucales de pacientes sometidos a radioterapia externa de cabeza y cuello

La aplicación de radioterapia en la región de cabeza y cuello es efectiva para el tratamiento de neoplasia malignas en esa zona, idealmente las estructuras próximas al tumor deben sufrir el menor daño posible para no comprometer la calidad de vida del paciente, en la practica sin embargo, éste experimenta severas molestias durante y después del tratamiento.⁽¹¹⁷⁾

En algunos casos la radioterapia se acompaña de cirugía radical para la excisión del tumor, lo cual compromete aun más el aporte sanguíneo de la zona y genera además un problema estético y funcional severo que termina por causar trastornos psicológicos.⁽¹¹⁷⁾

Los cambios que sufren los tejidos duros y blandos sometidos a radiaciones ionizantes dificultan la planificación de rehabilitaciones maxilo-faciales y comprometen el pronóstico de las mismas por lo cual se hace necesario el uso de terapias concomitantes que mejoren la capacidad de respuesta de estos tejidos.⁽¹¹⁷⁾

Un estudio realizado en animales de experimentación fué diseñado para evaluar la óseointegración en el hueso irradiado para lo cual realizaron exodoncias en el lado derecho de la mandíbula en 4 perros beagle, nueve meses después colocaron los implantes en el lado irradiado y en el lado no sometido a radiaciones. Posteriormente realizaron una comparación histológica entre ambos lados, se observó óseo integración en la mitad de las zonas irradiadas y la totalidad de las no irradiadas, presencia de micro fracturas y necrosis en áreas que recibieron radiación.⁽¹¹⁸⁾

Otro estudio animal realizado en conejos evaluó histomorfométricamente el uso de implantes de hidroxiapatita en mandíbulas irradiadas, los cuales fueron colocados a los 3, 6 y 12 meses después de la irradiación, posteriormente los conejos fueron sacrificados a los 7, 14,

30, 60, y 90 días de la colocación de los mismos y los resultados fueron comparados con el grupo control.⁽¹¹⁹⁾

La naturaleza osteoconductor de la hidroxiapatita se cree que puede contribuir a la óseo integración de implantes en pacientes irradiados.⁽¹¹⁹⁾

Las características histológicas del proceso de cicatrización fueron evaluadas y cuantificadas según la cantidad de contacto entre el implante de hidroxiapatita y el hueso trabecular, se observó que el contacto era mayor en los individuos del grupo control y que en el grupo de estudio el contacto se incrementaba en la medida que el lapso de tiempo entre la irradiación y la colocación de los implantes era mayor, por lo cual los investigadores sugieren colocar los implantes cuando ha transcurrido un lapso de tiempo que permita la recuperación del tejido.⁽¹¹⁹⁾

Los efectos agudos de la irradiación sobre la vasculatura del hueso alrededor de implantes de titanio, fueron evaluados en un modelo animal con conejos. Este estudio en vivo utilizó una cámara microscópica por un periodo de observación de 4 horas posteriores al trauma

inducido por la administración de una dosis única de 25Gy, donde se observó incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio venular y subsecuente migración al espacio intersticial, y en los capilares disminuye el flujo sanguíneo.⁽¹²⁰⁾

Un estudio histológico y radiográfico comparativo fue realizado en 11 perros beagle de masa y talla similar para evaluar la óseo integración en mandíbulas irradiadas. Tras la extracción de todos los premolares y molares mandibulares, 3 perros fueron implantados sin radioterapia (grupo control), 4 perros fueron irradiados 4 semanas después de implantación y cuatro perros fueron irradiados 8 semanas antes de la implantación. Se colocaron 8 implantes en cada perro (4 de titanio y 4 de hidroxiapatita). Los perros irradiados recibieron 4,3 Gy diariamente durante 10 días y fueron sacrificados 6 meses después de la implantación.⁽¹²¹⁾

Cada mandíbula fue sometida a análisis histológico y microradiográfico. La formación de hueso tuvo lugar alrededor en 85 de 88 implantes y consistió mayoritariamente en depósitos sucesivos de hueso medular y laminar. Ambos grupos irradiados mostraron un obvio

remodelado óseo en el hueso alveolar al igual que en la parte basilar de la mandíbula, sin embargo en el grupo irradiado después de la implantación el fenómeno de resorción fue predominante sobre los de osteogénesis, el equilibrio de estos dos procesos se restauró 8 meses después de finalizada la radioterapia en el grupo irradiado antes de la implantación.⁽¹²¹⁾

A pesar de las lesiones focales de destrucción ósea en algunos perros, se concluye en esta investigación que la óseo integración de implantes dentales es posible en tejidos irradiados.⁽¹²¹⁾

La construcción de diferentes tipos de prótesis sobre el tejido óseo irradiado es una parte complicada de la implantología moderna, por lo cual un estudio experimental en animales comparó la respuesta del tejido óseo alrededor de implantes de titanio cargados con puentes fijos en las mandíbulas de 15 perros irradiados con una dosis total de 40, 50 y 60 Gy.⁽¹²²⁾

Los resultados sugieren que tras la irradiación fraccionada de 40 o 50 Gy los implantes pueden óseo

integrarse, comparado con una irradiación de dosis única, sin embargo una planificación protésica cuidadosa que evalúe el sitio ideal para la colocación de los implantes es indispensable.⁽¹²²⁾

El uso de oxígeno hiperbárico ha sido recientemente aceptado como tratamiento de la osteoradionecrosis y también concomitante a la cirugía reconstructiva y rehabilitadora a fin de mejorar el pronóstico, en este sentido se realizó una investigación con 17 pacientes quienes recibieron protocolos de radioterapia similares, con dosis que oscilaron entre 5500 a 7200 rad y cirugía radical de cuello. Todos los pacientes recibieron 30 horas de oxigenación hiperbárica antes de la cirugía reconstructiva, las cuales fueron divididas en 20 sesiones, y 15 horas posquirúrgicas divididas en 10 sesiones. Cada sesión consistió en respirar durante 90 minutos oxígeno con una saturación de 100% a 2.4 atmósferas de presión.⁽¹²³⁾

Los procedimientos de reconstrucción se realizaron con injerto autógeno en todos los individuos, se presentaron complicaciones del proceso de cicatrización en 2 pacientes, el resto tuvo un postoperatorio satisfactorio y fueron

reintervenidos como parte de la rehabilitación maxilo-facial. En base a estos resultados los investigadores recomiendan el uso de oxigenación hiperbárica de rutina para las reconstrucciones maxilo-faciales.⁽¹²³⁾

La terapia con oxígeno hiperbárico tiene aplicación documentada en la colocación de implantes dentales en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.⁽¹¹⁴⁻¹²³⁾, a los cuales no se les puede devolver la función masticatoria con una prótesis convencional. Implantes dentales han sido colocado satisfactoriamente en tejidos irradiados, la utilización o no de oxígeno hiperbárico en esos casos es controversial.⁽⁴²⁾

Una investigación se realizó simultáneamente en nueve departamentos de rehabilitación maxilofacial, se colocaron 118 implantes Branemark en 24 pacientes que recibieron radioterapia externa en la región de cabeza y cuello, en 7 de ellos se utilizó terapia de oxigenación hiperbárica (TOH) estandarizada y 17 no recibieron TOH. En el grupo que usó TOH se colocaron 34 implantes y en el otro 84 implantes.⁽¹²⁴⁾

Los resultados de esta investigación indican que los implantes colocados en la mandíbula tienen mejor pronóstico que los colocados en el maxilar superior independientemente de la utilización de TOH y que el pronóstico mejora en la medida que se incrementa la longitud del implante, también recomiendan que la rehabilitación con implantes en maxilares irradiados requiere una planificación exhaustiva y extremos cuidados antes, durante y durante la colocación de los mismos.⁽¹²⁴⁾

En otra investigación, 26 pacientes con diagnóstico de osteoradionecrosis tratados con oxigenación hiperbárica fueron evaluados retrospectivamente para determinar la eficacia de la misma. Cada uno recibió de 9 a 84 sesiones de TOH con un promedio de 35, y se observó en un periodo que osciló entre 6 meses a dos años la resolución total del cuadro en 21 sujetos.⁽¹²⁵⁾

El uso de la TOH para el tratamiento de la osteoradionecrosis y concomitante a procedimientos quirúrgicos en tejidos sometidos a radiaciones ionizantes se basa en las características histológicas de hipoxia, hipovascularidad e hipocelularidad presentes en los mismos,

la administración intermitente de oxígeno a concentraciones elevadas, aumenta su saturación en la sangre, lo cual estimula la síntesis de colágeno y proliferación de los fibroblastos.^(126,127)

La administración de oxígeno hiperbárico como única medida terapéutica logra resolver los casos de osteoradionecrosis en los estadios más leves, es decir el 15% de los pacientes aproximadamente, y las razones son muy obvias, este tratamiento no revitaliza el hueso desvitalizado y no revierte la lesión sufrida por los tejidos sometidos a radiación ionizante, por lo cual es necesario la aplicación conjunta de otras medidas como la remoción de los fragmentos óseos no vitales y uso de antibióticos.^(126,127)

La oxigenación hiperbárica ha demostrado ser una herramienta valiosa en la prevención y tratamiento de la osteoradionecrosis, sin embargo su aplicación de rutina no es muy frecuente debido a sus elevados costos.^(126,127) El protocolo de tratamiento más utilizado sigue siendo la combinación de cirugía y antibióticos.⁽¹²⁸⁾

III. DISCUSIÓN

El tratamiento con radioterapia de las neoplasias malignas en la región de cabeza y cuello resulta en numerosos cambios en la cavidad bucal; uno de los más molestos es la xerostomía,⁽³⁰⁻³³⁾ la cual puede incrementar riesgo de desarrollo de caries dental, enfermedad periodontal y mucositis bucal, así como desencadenar serias dificultades para comer, hablar y masticar ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾

La saliva humana regula la salud bucal a través de sus propiedades humectantes, lubricantes, antimicrobianas, por lo tanto los cambios cualitativos y cuantitativos afectan la fisiología de la orofaringe y ecología microbiológica.⁽⁵¹⁾ Sin embargo en una investigación microbiológica se determinó que la flora subgingival de sacos poco profundos en pacientes irradiados en cabeza y cuello son similares a los encontrados en lugares con gingivitis en la población normal, aunque pueden contener bacterias o especies micóticas infrecuentes en sujetos normales.⁽⁵⁹⁾ Por otra parte, un estudio detectó un incremento de 10% en la saliva y placa dental de *Actinomyces* después de la irradiación.

El tejido óseo también es afectado por la radiación aunque se deben considerar las diferencias anatómicas entre el maxilar y la mandíbula como un factor que influye directamente en el comportamiento de éstos ante la irradiación.^(15,70) en primer lugar sucede un daño significativo al componente vascular, que comienza como periarteritis y endarteritis, que luego progresa hasta adelgazamiento de la capa íntima, fibrosis, estrechez y eventual obliteración de la luz del vaso, se genera un estado hipovascular hipocelular e hipóxico^(68,74) lo cual afecta la capacidad de cicatrización ante un trauma e infección.^(15,70)

El peligro de osteoradionecrosis es mayor cuando la radioterapia es seguida por disección radical de cuello ya que se elimina mucho del aporte sanguíneo de la mucosa lingual y el periostio.⁽⁷⁴⁾

La incidencia de osteoradionecrosis en un estudio con 1000 pacientes con cáncer en el área de cabeza y cuello, tratados con radioterapia radical fue de 2.6%, y no se relacionó a una exodoncia previa.⁽⁷¹⁾ Resultados similares se obtuvieron en un estudio con 62 pacientes, a quienes les

realizaron exodoncias previas a la radioterapia; se presentó un caso de osteoradionecrosis y no se relacionó al sitio de exodoncia pre-.radiación Los datos no indican un período crítico de tiempo para la cicatrización entre la exodoncia y el inicio de la radioterapia, sin embargo un periodo mínimo de 14 días debe ser garantizado.^(68,72,79)

De 14 pacientes dentados con osteoradionecrosis y a quienes se le practicó exodoncias, 9 se relacionó al sitio de la misma (post-irradiación), los 5 restantes se produjeron aparentemente de forma espontánea El riesgo es significativamente mayor cuando se hacen exodoncias post-radioterapia comparados con aquellos individuos donde se realizó antes o no se practicó.⁽⁶⁹⁾

Una investigación determinó que el factor de riesgo más importante es la dosis de radiación, particularmente en la mandíbula que es menos vascularizada. La osteoradionecrosis se presento en 85% de los pacientes dentados y 50% de los edéntulos quienes recibieron más de 7500 rad en el hueso.^(69) Resultados similares se obtuvieron de otro estudio en el cual se produjo osteoradionecrosis

espontánea en los pacientes que recibieron las dosis más altas ⁽⁶⁸⁾

En un estudio de experimentación se presentó osteomielitis en doce de trece área dentadas y en solo tres de trece áreas edéntulas de lo cual se concluye que la remoción de los dientes antes de la irradiación disminuye significativamente el riesgo de osteomielitis. Ante esta evidencia surge la interrogante de la relación que se presenta entre la presencia de dientes y el desarrollo de osteomielitis, una hipótesis importante es la presencia del epitelio de unión el cual es delgado y menos resistente que la mucosa masticatoria intacta a la acción de los microorganismos, por otra parte cabe destacar la mayor cantidad de radiación secundaria que se genera en áreas dentadas. El área de epitelio de unión parece ser la más vulnerable región en zonas dentadas irradiadas.⁽⁷⁶⁾

La incidencia de osteoradionecrosis varia en un rango de 2.6 a 38% de los pacientes tratados con altas dosis de radiación, los casos se presentaron en dientes enfermos, sitios de extracciones pre-radiación y post-radiación, teniendo esta última riesgo elevado de fractura patológica,

formación de fístulas intra y extra bucales con posterior. La gran conclusión es que la osteorradionecrosis es un problema de cicatrización de la herida más que un problema de infección.⁽⁶⁸⁾

El factor etiológico primario de la enfermedad periodontal es la placa dental; la radioterapia por si sola no genera enfermedad periodontal, pero si desencadena en la cavidad bucal condiciones que favorecen la acumulación de la placa dental sobre los dientes y los tejidos blandos;⁽⁸⁹⁾ la xerostomía contribuye al depósito de placa dental y favorece el deterioro de la salud periodontal.⁽⁹⁰⁾

El control de placa dental efectivo es suficiente para evitar la aparición de enfermedades periodontales en pacientes irradiados, así se evidenció en 2 investigaciones donde se comparó la salud periodontal de pacientes irradiados e individuos sanos.^(80,89)

Una investigación experimental con 300 ratones reveló al estudio histológico lesiones periodontales a los 100 días de exposición a la radiación, las cuales se caracterizaron por formación de placa dental, recesión gingival,

destrucción periodontal, necrosis y exfoliación.⁽⁸⁷⁾ En otro estudio con animales de experimentación se observó, que cuando la dosis fue de 5000 rad o más se produjo ensanchamiento del espacio correspondiente a la membrana periodontal, así como también resorción ósea en la cresta alveolar.⁽⁷⁶⁾

El efecto de la radioterapia sobre la progresión de la pérdida de inserción fue evaluado en 10 pacientes. La tasa promedio de pérdida de inserción de los dientes incluidos en el volumen de tratamiento fue de 2.81 mm, mientras que en los no irradiados 1.43 mm. Se observó un incremento en el grado de movilidad en los dientes inmersos en el volumen de radiación. En conclusión este estudio muestra que la pérdida de dientes y de inserción es mayor en dientes incluidos dentro del volumen de radiación.⁽⁸⁸⁾

El periodonto es sensible a radiación en altas dosis, los vasos sanguíneos del periostio y periodonto, en particular los del ligamento periodontal se adelgazan, esos cambios en combinación con la disminución de la capacidad ósea de remodelado y reparación resultan en un incremento en el riesgo de la enfermedad periodontal. Un manejo

periodontal no quirúrgico es requerido en estos pacientes. Es necesaria una selección cuidadosa de los casos para posible cirugía periodontal a fin de tomar las medidas necesarias para prevenir complicaciones.⁽⁹¹⁾

El paciente tiende a ingerir una dieta blanda, rica en carbohidratos y con escasas proteínas, lo cual genera un estado de malnutrición que se caracteriza por pérdida de peso, alteración de la respuesta inmunológica que disminuye la resistencia a las enfermedades e incrementa el riesgo a complicaciones posteriores al tratamiento, aumento de la tasa de mortalidad y alteraciones relacionadas a la cicatrización de las heridas.⁽⁹⁴⁾

La radioterapia no puede discriminar entre las células normales y malignas, como resultado, esta terapia oncológica está asociada con reacciones adversas. Para mejorar el índice terapéutico y disminuir los efectos secundarios del tratamiento se utilizan agentes radioprotectores.⁽¹⁰⁴⁾

La amifostina es un fármaco radioprotector cuyo efecto sobre la cicatrización de los tejidos irradiados fue evaluado en un estudio experimental con ratones, se evidenció la incidencia de alteraciones en el proceso de cicatrización fue menor en el grupo que no utilizó este fármaco.⁽¹⁰⁹⁾ Estudios clínicos en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello evidencian una mejoría significativa en la tasa de flujo salival y disminución en la severidad de la mucositis.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾

Otras terapias adyuvantes como el uso de oxigenación hiperbárica para el tratamiento de la osteoradionecrosis y concomitante a procedimientos quirúrgicos en tejidos sometidos a radiaciones ionizantes se basa en el aumento su saturación de oxígeno en la sangre, lo cual estimula la síntesis de colágeno y proliferación de los fibroblastos.^(126,127)

Los tejidos que se encuentran en proceso de regeneración o cicatrización requieren de oxígeno, por lo tanto en presencia de una oxigenación deficiente el proceso se retarda o se imposibilita, el uso de oxígeno hiperbárico incrementa la formación de capilares y la regeneración de

los existentes, estos pequeños vasos sanguíneos son fundamentales en los procesos de cicatrización y reparación de los tejidos comprometidos por infecciones, radioterapia y trastornos de circulación.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾

En tal sentido una investigación cuantificó los niveles de saturación de oxígeno, a través de la colocación de un electrodo directamente sobre la encía adherida de 30 pacientes que recibieron TOH como parte del tratamiento para la osteoradionecrosis, se observó un incremento significativo de un 50 – 86% sobre el grupo control.⁽¹¹⁶⁾

Los cambios que sufren los tejidos duros y blandos sometidos a radiaciones ionizantes dificultan la planificación de rehabilitaciones maxilo-faciales y comprometen el pronóstico de las mismas por lo cual se hace necesario el uso de terapias concomitantes que mejoren la capacidad de respuesta de estos tejidos.⁽¹¹⁷⁾

Estudios realizados en animales de experimentación⁽¹¹⁸⁻¹²²⁾ han demostrado los beneficios de la administración de oxígeno hiperbárico sobre la oseointegración y cicatrización de los tejidos blandos; la colocación de implantes dentales

son hoy en día parte importante de la rehabilitación integral del paciente, quien muchas veces no puede ser portador de una prótesis convencional.⁽¹¹⁷⁾

IV.-CONCLUSIONES

1.-La radioterapia de cabeza y cuello involucra estructuras faciales y bucales, lo cual genera efectos secundarios que disminuyen la calidad de vida del paciente.

2.-Los tejidos sometidos a radiaciones ionizantes se tornan hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos, lo cual disminuye su capacidad de respuesta ante la infección y el trauma, así como también un retardo en el proceso de cicatrización.

3.-La xerostomía y la mucositis siempre se presentan, independientemente de la dosis de radiación administrada, éstas favorecen el depósito de placa dental en la superficie de los dientes y tejidos blandos, y predisponen a la enfermedad periodontal.

4.-Las dosis de radiación superiores a los 5200 rad incrementan el riesgo de osteoradionecrosis, la cual es más frecuente en la mandíbula debido a la poca circulación colateral y mayor absorción de radiación secundaria.

5.-El control de placa dental en pacientes irradiados en cabeza y cuello es indispensable para mantener la salud periodontal.

6.-Realizar las exodoncias indicadas antes de la radioterapia reduce el riesgo de osteoradionecrosis.

7.-El uso de enjuagues bucales de Gluconato de Clorhexidina al 0,12% es eficaz para disminuir la colonización por *candida albicans* y la gingivitis.

8.-Se recomienda el uso de amifostina en pacientes sometidos radioterapia externa de cabeza y cuello, debido a que disminuye la severidad de la xerostomía y la mucositis, y por lo tanto sus complicaciones.

9.-La oxigenación hiperbárica es una herramienta valiosa para mejorar la calidad de los tejidos expuestos a radiaciones ionizantes.

10.-La colocación de implantes en pacientes sometidos a tratamientos con radiaciones ionizantes es controversial, por lo tanto se requieren más investigaciones.

11.-Son necesarias más investigaciones que evalúen el efecto de la radioterapia de cabeza y cuello sobre los tejidos periodontales, a fin de desarrollar alternativas terapéuticas que disminuyan la incidencia de lesiones periodontales en estos pacientes.

V.-REFERENCIAS

- 1.-Antón Friedrich (1991). Riesgo de irradiación y protección contra las radiaciones Radiología Odontológica, en Radiología odontológica. Segunda edición. Ediciones científicas y técnicas. Barcelona-España. Pág. 351-580.
- 2.-Jaramillo J. El cáncer vol 2. Editorial de la Universidad de Costa Rica 1991.
- 3.-Goaz, P y White, S. (1995): Física sanitaria, en "radiología oral. Principios e interpretación". Tercera edición. Mosby-Doyma libros. Madrid-España. Pág.45-58
- 4.-Poyton, G y Pharoah M, Fundamentos de la radiación física en Radiología bucal. Segunda edición. McGraw Interamericana. Ciudad de México-México. Pág.12-17
- 5.-Goaz, P y White, S (1995): Física de la radiación. En radiología oral. Principios e interpretación". Tercera edición. Mosby-Doyma libros. Madrid-españa. Pág.1-22.
- 6.-Sanchez P. Introducción a la física de la radioterapia. Unidad de radiofísica. Hospital Central de Asturias. Octubre 2001
- 7.-Marx R y Johnson R. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1987, 64: 379- 390.
- 8.-Lee R y Doku C, Therapeutic radiology- the modalities and their effects on oral tissues. J.A.D.A. 1976, 92:731-739.
- 9.-Antón Friedrich (1991). Física Radiológica, en Radiología odontológica. Segunda edición. Ediciones científicas y técnicas. Barcelona-España. Pág.1-24.

10.-Hellman S. Principios para el manejo del cáncer: Radioterapia. En: Cancer. Principios y práctica de oncología. Vol 1. Editorial Médica Panamericana y Arán Ediciones. 5^{ta} edición 2000

11.-Rockwell S, Principios de radiobiología en Manual de radioterapia oncológica. Departamento de radiología terapéutica de la escuela de medicina de la Universidad de Yale, Urdaneta N, 1989, 9- 50.

12.- Goaz, P y White, S (1995): biología de la radiación. En "radiología oral. Principios e interpretación". Tercera edición. Mosby-Doyma libros. Madrid-españa. Pág.23-44.

13.- Nath R, Física de las radiaciones, braquiterapia en Manual de radioterapia oncológica. Departamento de radiología terapéutica de la escuela de medicina de la Universidad de Yale, Urdaneta N, 1989, 78-90.

14.-Schulz R, Física de radiaciones,radioterapia externa en Manual de radioterapia oncológica. Departamento de radiología terapéutica de la escuela de medicina de la Universidad de Yale, Urdaneta N, 1989, 91-112.

17.-Silverman S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers: The outcomes, the trends, the challenge. Journal American Dental Association 2001, 132:7s- 11s.

18.-Cruz G, Geros R, Ostroff J, Hay J, Kenigsberg H y Franklin M. Oral cancer Knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. Journal American Dental Association 2002, 133:1064- 1071.

19.-Owen C, Watkinson J, Pracy P y Glaholm J. The psychosocial impact of head and neck cancer. Clinical Otolaryngology 2001, 26:351- 356.

20.-Graeff A, Leeuw J, Ros W, Hordijk G, Bliham G y Winnbst J. A Prospective study on quality of life of patients with cancer of the oral cavity or oropharynx treated with surgery with or without radiotherapy. Oral Oncology 1999, 35:27- 32.

21.-Jansma J, Vissink A, Spijkervet F, Roodenburg J, Panders A, Vermey A et al. Protocol for prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. Cancer 1992, 70:2171- 2180

22.-Son Y, Tumores de cabeza y cuello en Manual de radioterapia oncológica. Departamento de radiología terapéutica de la escuela de medicina de la Universidad de Yale, Urdaneta N, 1989, 130-155.

23.-Spijkevet F, van Saene H, Panders A, Vermey A, van Saene J, Metha D et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1989, 67: 154-161.

25.-Watkinson J y Glaholm J. Conservation surgery in head and neck cancer. Clinical Otolaryngology 1998, 23:385- 387.

26.-Rosenberg S. Principios de tratamiento del cáncer: cirugía oncológica. En: Cancer. Principios y práctica de oncología. Vol 1. Editorial Médica Panamericana y Arán Ediciones. 5^{ta} edición 2000

27.-Colby R. Radiation effects on structures of the oral cavity: a review. Journal American Dental Association 1942, 29:1446- 1451.

28.-Solomon h, y reinhard m.radium and X- rays in treatment of malignant oral lesions. Journal American Dental Association 1937, 24:1595- 1603.

29.-Blum t. osteomielitis of mandible and maxila. Journal American Dental Association 1924, 11:802- 809.

30.-Joyston-Bechal S. Prevention of dental disease following radiotherapy and chemotherapy. International Dental Journal 1992, 42:56-61

31.-Joyston-Bechal S., Management of oral complications following radiotherapy. Dental update 1992, 45:23-29.

32.-Jansma J, Vissink A, Spijkervet F, Roodenburg J, Panders A, Vermey A et al. Protocol for prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. Cancer 1992, 70:2171- 2180.

33.-National institutes of health. Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention y treatment. J.A.D.A 1989, 119:179-183.

34.-Wei W. Surgery for head and neck pathologies: facts and fantasies. Ann. Coll. Surg. H.k 2003, 7:21- 23.

35.-Sonis S, Sonis A y Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignances other than of the head and neck. Journal American Dental Association 1978, 111:468- 472.

36.-Bagessund M, Tilikidis A y Dahllof G. Absorved doses in head and oral cavity during total body irradiation. Oral Oncology 1998, 34:72- 74.

37.-Sixou J, Medeiros-Batista O, Gandemer V y Bonnaure-Mallet. The effect of Chemotherapy on the supragingival plaque of pediatric cancer patients. Oral Oncology 1998, 34: 476- 483.

38.-Ferretti G, Raybould T, Brown A, McDonald J, Greenwood M, Maruyama et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy induced stomatitis: a randomized double-blind trial. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1990, 68:331-338.

39.-Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. Oral Oncology 1999, 35:453- 470.

40.-Spijkervet F, van Saene H, Panders A, Vermey A y Mehta D. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. Journal of Oral Pathology Medicine 1989, 18:167-171

41.-McGuire D. Mucosal tissue injury in cancer therapy. Cancer Practice 2002, 10:179- 191

42.-Ord R y Blanchaert R. Current management of oral cancer: A multidisciplinary approach. Journal American Dental Association 2001, 132:19s- 23s.

43.-Stokman M, Spijkervet F, Burlage F, Timens W, Roodenburg J y Vries E. Quantification of oral mucositis due to radiotherapy by determining viability and maturation of epithelial cells. Journal of Pathology Medicine 2001, 31:153-157.

44.-Makkonen T, Borthen L, Heimdahl A, Joensuu H, Lehtonen O y Nord C. Oropharyngeal colonisation with fungi and gram-negative rods in patients treated with radiotherapy of the head and neck. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1989, 27:334- 340.

45.-Handschel J, Sunderkotter C, Kruse-Losler B, Prött F, Meyer U, Piffko J et al. Late effects of radiotherapy on oral mucosa in humans. European Journal of Oral Sciences. 2001, 109:95- 102.

46.-Ferretti G, Ash R, Brown A, Langent B, Kaplan A y Lillich T. Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. *Journal American Dental Association* 1987, 114:461-467.

47.-Ferretti G, Hansen I, Whittenburg K, Brown A, Lillich T, Ash R. et al. Therapeutic use of chlorhexidine in bone marrow transplant patients: Case studies. *Oral Surgery* 1987, 63:683- 687.

48.-Slatkin N y Rhiner M. Topical ketamine in the treatment of mucositis pain. *Pain Medicine* 2003, 4:298- 303.

49.-Liu R, Fleming T, Toth B y Keene H. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1990, 70: 724-729.

50.-Leung W, Jin L, Yam W y Samaranayake L. Oral colonization of aerobic and facultative anaerobic gram-negative rods and cocci in irradiated, dentate, xerostomic individuals. *Oral Microbiology and Immunology* 2001, 16:1- 9.

51.-Leung K, Dassanayake R, Yau J, Jin L, Yam W y Samaranayake L. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of candida species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. *Journal of Clinical Microbiology* 2000, 38:2219- 2226.

52.-Blom M, Dawidson I, Fernberg J, Johnson G y Angmar-Mansson B. Acupuncture treatment of patients with radiation induced xerostomia. *Oral Oncology* 1996, 3:182- 190.

53.- Dreizen S, Brown L, Thomas E y Drane J. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *Journal Dental Research* 1977, 56:99- 104.

54.-Nagler R. The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the mayor salivary glands. Oral Diseases 2002, 8:141- 146. 27

55.-Eneroth C, Henrikson C y Jakobsson P. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. Cancer 1972, 30:1147- 1153.

56.-Funegard U, Franzén L, Ericson T y Henriksson R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. Oral Oncology, Europe Journal of Cancer 1994, 30B:230- 233.

57.-Nagy K, Szoke I, Sonkodi I, Nagy E, Mari A, Szolnoky G, et al. Inhibition of microflora associated with oral malignancy. Oral Oncology 2000, 36:32- 36.

58.-Brown L, Dreizen S, Handler S y Johnston D. Effect of radiation induced xerostomia on human oral microflora. Journal Dental Research 1975, 54:740- 750.

59.-Leung W, Jin L, Samaranayake L y Chiu G. Subgingival microbiota of shallow periodontal pockets in individuals after head and neck irradiation. Oral microbiol Immunol 1998, 13:1-10.

60.-Llory H, Dammron A, Gioanni M y Frank R. Some population changes in oral anaerobic microorganisms, streptococcus mutans and yeasts following irradiation of the salivary glands. Caries Research 1972, 6:298- 311.

61.-Nagy K, Sonkodi I, Szoke I, Nagy E y Newman H. The microflora associated with human oral carcinomas. Oral Oncology 1998, 34:304- 308.

62.-Spak C, Johnson G y Ekstrand J. Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients. *Caries Reseach* 1994, 28:388- 393.

63.-Frank R, Herdly J y Philippe E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation. *Journal american Dental Association* 1965, 70: 868- 883.

64.-Toljanic J y Saunders V. Radiation therapy and management of the irradiated patient. *The Journal of Prosthetic dentistry* 1984, 52: 852- 858.

65.-Giertsen E y Scheie A. In vivo effects of fluoride, chlorhexidine and zinc ions on acid formation by dental plaque and salivary mutans streptococcus counts in patients with irradiation-induced xerostomia. *Oral Oncology, Europe Journal of Cancer* 1993, 29B:307- 312.

66.-Epstein J, Emerton S, Le N y Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of oral balance gel and biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncology* 1999,35:132-137.

67.-Epstein J, Loh R, Stevenson-Moore P, McBride B y Spinelli J. Chlorhexidine rinse in prevention of dental caries in patients following radiation therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1989, 68: 401-405.

68.-Marx R. Osteorradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *Journal Oral Maxillofacial Surgery* 1983, 41:283- 288.

69.-Morrish R, Chan E, Silverman S, Meyer J, Fu K y Greenspan D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981, 47:1980- 1983.

70.-Papaas G. Bone changes in osteoradionecrosis. A review. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1969, 27: 622-630.

71.-Epstein J, Wong F y Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: Clinical experience and proposal for classification. Journal Oral Maxillofacial Surgery 1987, 45:104- 110.

72.-Carl W. Schaaf N y Sako K. Oral surgery and the patient who has had radiation therapy for head and neck cancer. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1973, 36: 651-657.

73.-Roher M, Kim Y, Fayos J. the effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles oral surg 1979, 48:424

74.-Store G, Boysen M y Skjelbred P. Mandibular osteoradionecrosis: reconstructive surgery. Clinical Otolaryngology 2002, 27:197- 203.

76.-Chambers F,Ng E, Ogden H, Coggs G y Crane J. Mandibular osteomyelitis in dogs following irradiation. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1958, 11: 843- 859.

78.-Page R y Beck J. Risk assessment for periodontal disease. Int Dental Journal 1997, 47:61-87

79.-Epstein J, Emerton S, Lunn R, Le N y Wong F. Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncology 1999, 35:33-39.

80.- Pow E, McMillan A, Leung W, Kwong D y Wong M. Oral health condition in souther chinese after radiotherapy for nasophryngeal carcinoma: extent and nature of the problem. Oral disease 2003, 9:196- 202.

81.-Peterson D, Greenspan D y Squier C. Oral infections in the immunocompromised host. Journal of Oral Pathology Medicine 1992, 21:193- 198.

82.-Slots J y Rams T. New views on periodontal microbiota in special patient categories. Journal Clinical Periodontology 1991, 18:411- 420.

83.-Overholser C, Peterson D, Williams L, Schimpff S. Periodontal infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Prevalence of acute exacerbations. Archives of internal medicine 1982 142:551-554).

84.-Epstein J y Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. Oral Oncology 2001, 37:613- 619.

85.-Van Steenberghe D, Van den Eynde E, Jacobs R y Quiryne M. Effect of a lactoperoxidase containing toothpaste in radiation-induced xerostomia. International Dental Journal 1994, 44:133-138.

86.-Silverman S y Chierici G. Radiation therapy of oral carcinoma. Effects on oral tissues and management of the periodontium. Journal Periodontology 1965, 36:478- 484.

87.-Greulich R y Ershoff B. Delayed effects of multiple sublethal doses of total body x-radiation on the periodontium and teeth of mice. Journal Dental Research 1961, 40:1211- 1224.

88.-Epstein J, Lunn R, Le N, y Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. . Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998, 86:673-679.

89.-Pignanelli M y Masera G. Periodontal conditions in growth age patient treated for leukemia with chemotherapy and radiation therapy protocols.G. Stomatol Ortognatodonzia 1989, 8:43-45.

90.-Markitziu A, zafiropoulos G, Tsalikis L, Cohen L. Gingival health and salivary function in head and neck irradiated patient. A five year follow up. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992, 73:427-433.

91. Epstein, corbett, galler, stevenson-moore. Surgical periodontal treatment in radiotherapy treated head and neck cancer patient.

92.-The American Academy of periodontology. Position Paper: Periodontal Considerations in the Management of the Cancer Patient. Journal of Periodontology 1997__ 791-801

93.-Toljanic J y Saunders V. Radiation therapy and management of the irradiated patient. The Journal of Prosthetic dentistry 1984, 52: 852- 858.

94.-Larsson M, Hedelin B y Athlin E. Lived experiences of eating problems for patients with head and neck cancer during radiotherapy. Journal of Clinical Nursing 2003, 12:562-570.

95.-Chencharick J y Mossman K.Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. Cancer 1983, 51:811-815.

96.-Marx R, Complications of head and neck cancer. Clin. North America, 2:583-591.

97.-Martin M, Irradiation mucositis: a Review.Oral. Oncol. Eur. J. Cancer. 29:1-12

98.-Fleming T. Cambios y tratamiento en los tejidos bucales por la radiación oncológica. Clin. Odont. Norteamerica. 1990, 34:213-225.

99.-Amdur R, Parson J, Mendehall W, y Cassisi N. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complication. Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phhys 1:25-36.

100.-Marx R, A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. J. Maxillofac Surg. 41:351-357.

101.-Mackie A, Epstein J, Wu J y Stevenson-Moore P. Nasopharyngeal carcinoma: the role of dentist in assessment, early diagnosis and care after cancer therapy. Oral Oncology 2000, 36:397- 403.

102.-Sciubba J. Oral cancer and its detection: History-Taking and the diagnosis phase of management. Journal American Dental Association 2001, 132:12s- 18s.

103.-Jones A, Fenton J y Husband D. Performance data and survival in head and neck cancer. Clinical Otolaryngology 2000, 25:396- 403.

104.-Schuchter L, Meropol N y Glick J. Protectores de radiación y quimioterapia. En: Cancer. Principios y práctica de oncología. Vol 2. Editorial Médica Panamericana y Arán Ediciones. 5^{ta} edición 2000.

105.-The use of ETHYOL (Amifostine) in head and neck cancer: providing protection against radiation induced toxicity. ETHYOL Cd- Room monograph. Schering Plough

106.-Takahashi I, Nagai T, Miyaishi K, Niibe H. Clinical study of the radioprotective effects of amifostine on chronic

radiation injury. International journal radiat oncol biol phys. 1986, 12:935-938.

107.-Buntzel J, Kuttner K, Frohlich D y Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. Annals of Oncology 1998. 9:505-509.

108.-Bourhis J, Rosine D, Radioprotective effect of amifostine in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Semin Oncol. 2002 Dec;29(6 Suppl 19):61-62.

109.-Atakan A y Borcu C. Effects of amifostine on healing of microvascular anastomoses, flap survival, and nerve regeneration with preoperative or postoperative irradiation. Microsurgery 2004, 24:392-399.

110.-Rades D, Fehlaue F, Bajrovic s, Mahlmann B, Richer E. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. Radiother Oncol. 2004 Mar;70(3):261-4.

111.-Chao KS, Ozyigit G, Thorsdad WL. Toxicity profile of intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma and potential role of amifostine. Semin Oncol. 2003. Dec; 30: 101-108

112.-Wilson D, Boehme S. Amifostine- induced fever:case report and review of the literature. Pharmacotherapy 24:155-158.

113.-Rades D, Fehlaue F, Bajrovic A, Mahlmann B. Serious Adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. Radiother Oncol 70:261-4

114.-Eckert S, Desjardins R, Keller E y Tolman D. Endosseous implants in a irradiated tissue bed. The Journal of Prosthetic Dentistry 1996, 76:45- 49.

115.-Keller E. Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol without adjunctive Hyperbaric oxygen. Journal Oral maxillofacial Surgery 1997, 55:972- 980.

116.-Torn J, Kallehave F, Westergoard P, Hasen E y Gottrup F. The effect of hyperbaric oxygen on irradiated oral tissues: transmucosal oxygen tension measurement. Journal Oral Maxillofacial Surgery 1997, 55:1103- 1107.

117.-Grantrom G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. Periodontology 2000, 2003,33:145-162.

118.-Schweiger J. Titanium implants in irradiated mandibles. The Journal of Prosthetic Dentistry 1989, 62:201- 205.

119.-Matsui Y, Ohno K, y Tachikawa T. Histomorphometric examination of healing around hydroxylapatite implants in ⁶⁰Co-irradiated bone. Journal Oral Maxillofacial Surgery 1994, 52:167-172.

120.-Jacobsson M y Turesson I. Acute Microvascular Reactions to Ionizing Irradiation in Bone-Anchored Titanium Implants: A Vital Microscopic Study. International Journal of oral and maxillofacial implants 1987, 4:193-196.

121.-Brogniez V, Nyssen-Behets C, Reychler H y Lengelé B. Implant osseointegration in the irradiated mandible. Clinical Oral Implant Research 2002,13: 234- 242.

122.-Asikanen P, Klemetti E, Kotilainen R, Vullemin T, Sutter F, Voipio H-M et al. Osseointegration of dental implants in

bone irradiated with 40, 50 or 60 Gy doses. *Clinical Oral Implants Research* 1998, 9: 20- 25.

123.-Marx R. Y Ames J., the use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient

124.-Niimi A, Fujimoto T, Nosaka Y y Ueda M. A Japanese Multicenter Study of Osseointegrated Implants Placed in Irradiated Tissues: A Preliminary Report. *International Journal of oral and maxillofacial implants* 1997,12:259- 264.

125.-McKenzie M, Wong F, Epstein J y Lepawsky W. Hyperbaric oxygen and postradiation osteonecrosis of the mandible. *Oral Oncology, Europe Journal of Cancer* 1993, 29B:201- 207.