



**FLUJO SALIVAL Y CARIES DENTAL POST-RADIOTERAPIA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

*Trabajo de investigación  
Requisito para optar al grado de  
Licenciado en Odontología*

**Alumnos:** Carla Alarcón Castro  
Pablo Fuentes Díaz  
Catalina Guerra Parker

**Docente Guía:** Prof. Dra. Issis Luque Martínez

Valparaíso - Chile  
2021

## **DEDICATORIA**

Para Riffa, abandonaste este mundo muy pronto dejando un espacio en la facultad que no podrá ser llenado ni reemplazado, pero tus risas, historias, apoyo y motivación para continuar, formarán parte de nuestra formación como odontólogos y personas por siempre.

Este trabajo es para ti, por siempre saber que decir cuando más lo necesitábamos y acompañarnos, desde aquellos días en que no nos imaginábamos lo que sería estudiar Odontología.

## **AGRADECIMIENTOS**

Carla:

A mi familia en general por acompañarme en cada etapa de la vida universitaria, ofreciéndose siempre a ser pacientes, oyentes y consejeros. De forma especial a mi abuela, quien ha sido un apoyo incondicional y ha debido escuchar las millones de reuniones que permitieron realizar este trabajo: A mis padres y hermana que siempre me impulsaron a creer en mi y en que el esfuerzo trae recompensas, celebrando cada paso de este camino; A mi prometido por siempre motivarme a ser yo misma, seguir mis sueños y nunca dudar de mis decisiones. A todos mis tíos y primos, mis suegros, vecinos y a toda persona que fue mi paciente, por confiar en mi y contribuir a que pudiera llegar hasta aquí llevando grandes recuerdos. Finalmente a mi querido grupo de tesis, sin ustedes este trabajo hubiera sido cuesta arriba y habrían faltado las risas.

Pablo:

A mis padres, son todo para mí, gracias a su cariño y apoyo he logrado sacar adelante la carrera; a mi grupo cercano de amigos, son los hermanos que nunca tuve, gracias por la contención y cariño; A mis compañeras de tesis por su paciencia y amistad; a la Dra. Luque por la entrega que demostró para con nosotres; al Dr. Godoy y al Riffa por extenderme una mano amiga en la facultad y a mi perrito Junior que me hizo compañía en sus últimos días mientras trabajaba en este proyecto.

Catalina:

A mi familia especialmente, por creer en mí de forma incondicional desde siempre y quienes junto a mi pareja me han apoyado en todo momento desde que empecé este largo camino, y me han ayudado a surgir como una mejor persona. A mis amigos, futuros colegas, y pacientes que me han visto crecer y han confiado en mí para llegar hasta este punto de mi carrera siendo quien soy y en lo que creo; y a todo el equipo que hizo posible este arduo proyecto, incluso en las condiciones en las que se encontraba el mundo cuando lo dimos por finalizado. Lo hicimos.

## ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Marco teórico	4
Objetivos	19
Materiales y métodos	20
Resultados	25
Discusión	39
Conclusiones	43
Sugerencias	44
Referencias bibliográficas	45

## RESUMEN

**Introducción:** La radioterapia es uno de los tratamientos más utilizados contra el cáncer de cabeza y cuello, pero por sus efectos indirectos puede afectar tejido sano, generando consecuencias inmediatas y crónicas como alteraciones del flujo y composición salival pudiendo relacionarse con la incidencia de caries post-radioterapia

**Objetivo General:** Evaluar a través de una revisión sistemática de la literatura, la asociación entre alteraciones del flujo salival y la aparición de lesiones de caries posterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

**Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible en las bases de datos de PubMed, Scopus, Proquest, Web of Science, Lilacs y Google Scholar considerando como último ingreso el día 4 de Diciembre 2020. Se filtraron las publicaciones según título, resumen y criterios de elegibilidad, luego se realizó un análisis de calidad de forma individual y grupal, para posteriormente realizar un análisis estadístico tipo metaanálisis.

**Resultados:** Se incluyeron 19 estudios: 6 ECAs, 6 cohortes, 4 series de casos, 1 estudio clínico transversal, 1 revisión sistemática y 1 casos y controles. A partir del análisis cualitativo los estudios de alta calidad, fueron Hey J. (ECAs), Almstahi A. (cohorte), Beer K. (cohorte) y Escoda J. (serie de casos).

**Conclusión:** Existe una relación positiva entre la presencia de caries dental y alteraciones del flujo salival posterior a radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pero es necesario contar con nuevos estudios centrados en el análisis de calidad salival para confirmar su importancia.

## INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) es reconocida como uno de los tratamientos más utilizados para tratar el cáncer de cabeza y cuello <sup>1</sup>. Esta terapia utiliza altas dosis de radiación, es decir, energía llevada por un flujo de partículas u ondas, para lograr destruir las células cancerosas de las lesiones tumorales <sup>1</sup>. Lamentablemente, como consecuencia del efecto terapéutico de la radioterapia, esta también puede perjudicar los tejidos sanos localizados en el campo de radiación, afectando indirectamente, en el caso del cáncer de cabeza y cuello, los tejidos adyacentes a la cavidad oral como los dientes y las glándulas salivales <sup>2</sup>.

Entre los efectos indirectos observados en la cavidad oral de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, debido a la radiaciones ionizantes, se encuentran consecuencias inmediatas y crónicas, como cambios disfuncionales en las glándulas salivales, que resultan en alteraciones del flujo y cambios en la composición de la saliva (concentración de electrolitos, inmunoglobulinas y modificaciones del pH). Estas alteraciones contribuyen a la superpoblación de microorganismos cariogénicos, gracias al aumento en la acidez y microflora fúngica, incluso dentro de las primeras semanas de radioterapia <sup>3</sup>. Estos efectos perjudiciales se incrementan con el aumento de las dosis de radiación <sup>4</sup>.

La saliva está compuesta por un 98% de agua y solo un 2% de electrolitos, además de mucina, inmunoglobulinas, enzimas y productos nitrogenados, en base a esto es que resulta posible comprender cómo cambios generados sobre esta podrían afectar el microambiente de la cavidad oral <sup>5</sup>. Estos interactúan en la modulación del pH y la capacidad buffer que brinda la saliva a la cavidad oral; además, las proteínas macromoléculas y las mucinas contribuyen al metabolismo de la placa dental. Por otro lado, los minerales de calcio y fosfato presentes, modulan la desmineralización y remineralización en la superficie del diente; y finalmente las inmunoglobulinas, proteínas y enzimas también proporcionan acción antibacteriana <sup>6,7</sup>. Por lo que cambios generados sobre cualquiera de sus componentes de esta podrían afectar el microambiente de la cavidad oral, como el proceso de desmineralización/remineralización que precede a las lesiones de caries dental <sup>7,8</sup>.

La literatura describe que las afecciones en las glándulas salivales pueden ser permanentes en pacientes post-radioterapia, ya que la radiación provoca daños en la membrana plasmática y el ADN de las células acinares, reduciendo su capacidad secretora derivando muchas veces en xerostomía <sup>9</sup>. Esto afecta negativamente al ambiente bucal general, que sumado a otros factores propios del paciente irradiado, como cambios en la dieta e inmunosupresión, podría estar relacionado con la aparición de lesiones en tejidos duros y la incidencia de caries post-radioterapia <sup>10</sup>.

Sin embargo, pese a que las consecuencias negativas de la radioterapia han sido ampliamente estudiadas en el tiempo, se desconoce si existe una asociación efectiva entre las alteraciones del flujo salival y la aparición de lesiones de caries post-radioterapia. Además de ello, una reciente revisión crítica de la literatura mostró la magnitud de estudios y reportes clínicos presentes sobre pacientes bajo radioterapia en la región oro-facial y las consecuencias a nivel oral, lo que hace necesario y oportuno responder este vacío de información a través de una revisión sistemática, como más alto nivel de evidencia. Para ello, en el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre las alteraciones del flujo salival y la aparición de lesiones de caries posterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello?

Para responder esta pregunta, la revisión sistemática se basará en estudios clínicos de seres humanos, publicados hasta Noviembre 2020, sin restricción de idiomas, revisiones sistemáticas y metaanálisis, cuyas variables de efectos impliquen el estudio o uso de radioterapia, por sí sola o en combinación con quimioterapia, además de alteraciones del flujo salival y caries dental en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Cáncer cabeza y cuello

Corresponde a un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan las superficies mucosas del tracto aerodigestivo superior, incluyendo la cavidad oral, glándulas salivales mayores y menores, faringe, laringe, senos paranasales y tiroides <sup>11</sup>.

Es considerado uno de los diez cánceres más comunes a nivel mundial con una prevalencia mundial del 4% y su incidencia ha aumentado gradualmente en las últimas 3 décadas, llegando a representar el 30% de los cánceres <sup>12</sup>. Se caracteriza por una progresión agresiva, manteniendo un alto perfil de morbilidad y mortalidad <sup>13</sup>.

Entre sus factores etiológicos más comunes se encuentran el consumo de tabaco y alcohol, además del contagio de virus Epstein Barr y Papiloma humano, siendo este último importante específicamente en cánceres de orofaringe <sup>14,15</sup>. También se incluyen como factores de riesgo la genética, exposición a agentes tóxicos, dieta y factores ambientales <sup>16</sup>.

#### 1.1. Tratamientos para cáncer cabeza y cuello

Un manejo óptimo dependerá del progreso que presenta el cáncer, diferenciándose entre aquellos que se encuentran en estadios tempranos y los localmente avanzados, requiriendo un enfoque multidisciplinario y personalizado, el cual generalmente se encuentra compuesto por acciones quirúrgicas y radioterapia de forma combinada para lograr un resultado óptimo <sup>12,15</sup>. Esto debido a que con la extirpación quirúrgica del tumor de forma macroscópica se busca eliminar la principal fuente de falla de la irradiación, mientras que la radioterapia busca esterilizar la diseminación microscópica del tumor más allá de los márgenes quirúrgicos, la cual es la principal fuente de recurrencia post cirugía <sup>17</sup>.

A pesar de la experiencia técnica que existe actualmente sobre estas modalidades de tratamiento las tasas de supervivencia se han mantenido sin cambios en el tiempo, diferenciándose según estadio del cáncer, presentándose un 80% en estadios I y del 60% en estadios II, pero debe considerarse que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados (III y IV)

cuyas tasas de supervivencia a los 5 años son de 40% y 20% respectivamente <sup>11</sup>. Es por este bajo número que recientemente la quimioterapia ha tomado un papel emergente e importante en el tratamiento de pacientes en estadio IV, introduciéndose la combinación de quimioterapia y radioterapia para aumentar el control tumoral y preservar la integridad de los órganos, logrando un aumento de 8% en la supervivencia a los 5 años con esta combinación, en comparación al uso de radioterapia solo <sup>18</sup>.

## **2. Radioterapia**

Es una modalidad de tratamiento cuyo objetivo principal es el control local del tumor mientras se minimiza el daño a órganos críticos, se considera una modalidad de tratamiento extremadamente compleja para pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pues sus campos de radiación, dosis y fraccionamiento apropiado dependerá de la extensión del tumor primario, linfadenopatía del cuello y hallazgos patológicos <sup>12</sup>.

Ha presentado grandes evoluciones en la última década gracias a los avances en física de la radiación, tecnología informática y de imágenes, sumado a mejoras en instalaciones de radioterapia, impactando drásticamente en la planificación del tratamiento y administración de radioterapia, la cual presenta diferencias en las técnicas conformadas e intensidad modulada, existiendo variaciones considerables en la práctica de las instituciones <sup>19</sup>.

Uno de los principales avances en radioterapia es la radioterapia de intensidad modulada, la cual utiliza una planificación de tratamiento inversa optimizada por computadora y un colimador de múltiples hojas controlado por computadora, generando que la intensidad de radiación pueda modularse, logrando administrar dosis de radiación más altas a los objetivos con una cobertura de volumen adecuada, reduciendo a su vez la dosis destinada a tejidos normales circundantes <sup>20</sup>.

Esto busca preservar la mayor cantidad posible de órganos y funciones críticas, generando menos complicaciones y mejorando a su vez la calidad de vida, en comparación a técnicas de radioterapia convencionales <sup>21</sup>.

### **3. Complicaciones de la radioterapia**

La aplicación de radioterapia afecta tanto a células malignas objetivo, como células normales, las cuales poseen un alto nivel de replicación aumentando la posibilidad de producir efectos colaterales en las áreas involucradas <sup>22</sup>.

La mayoría de los efectos son dependientes de la dosis de radiación y duración de la terapia, sin embargo también pueden verse condicionados por características de los pacientes a considerar, como lo son la higiene oral, condición de los tejidos orales, tabaquismo y consumo de alcohol, inmunidad y rigurosidad en consultas con cirujano-dentista <sup>23</sup>.

Los cuales pueden ser temporales o agudos si ocurren durante el tratamiento de radioterapia, entre los cuales se encuentran la radiodermatitis, mucositis, xerostomía, pérdida del gusto y candidosis, los cuales generalmente son reversibles. También pueden ser tardíos o permanentes si afectan a los pacientes durante tiempo posterior al tratamiento de radiación, como caries de radiación y osteorradionecrosis, los cuales llegan a ser irreversibles, disminuyendo considerablemente la calidad de vida del paciente <sup>24</sup>.

## **4. Saliva**

El líquido salival es una secreción exocrina que humedece la cavidad bucal, es producido por todas las glándulas salivares, específicamente en un 93% por las glándulas salivales mayores emparejadas y en un 7% por los cientos de glándulas salivales menores ubicadas en la submucosa a lo largo de toda la cavidad oral, a excepción de las encías y de la parte anterior del paladar duro <sup>25, 26</sup>. En un principio, al ser secretada es estéril, sin embargo, deja de serlo inmediatamente al mezclarse con el fluido crevicular, restos alimenticios, microorganismos y células descamadas de la mucosa oral <sup>26</sup>.

### **4.1 Composición de la saliva**

La saliva es una secreción mixta, al ser una mezcla de los fluidos provenientes de las glándulas salivales mayores, de las glándulas salivares menores y del fluido crevicular <sup>27</sup>.

Está conformada por agua, mucina, proteínas, sales, enzimas, bacterias, células planas producto de la descamación del epitelio bucal, linfocitos y granulocitos degenerados llamados corpúsculos salivales los cuales provienen principalmente de las amígdalas <sup>26</sup>. Los componentes interactúan y son responsables de las diversas funciones atribuidas a la saliva <sup>25</sup>. Aunque se comprende el propósito de muchos de estos componentes, hay otros cuya función aún se desconoce <sup>27</sup>.

Empíricamente está conformada por un componente seroso y uno mucinoso, la proporción de estos componentes y la consistencia de la saliva varía dependiendo de la glándula salival que la secreta <sup>27</sup>. Las parótidas, secretan principalmente saliva serosa, las submandibulares secretan saliva tanto mucosa como serosa, las linguales junto a las glándulas salivales menores secretan solo saliva mucinosa <sup>27</sup>.

La saliva es rica en minerales, específicamente sodio, potasio, calcio, hidrógeno, bicarbonato, fosfato, zinc, magnesio, entre otros <sup>27</sup>. Junto a las proteínas salivales crean un gradiente osmótico, entre las células y los conductos extracelulares, el cual es la fuerza que impulsa el líquido intracelular por los canales transmembranosos hacia los conductos glandulares <sup>27</sup>.

La composición salival también varía dependiendo del sitio de la boca, la saliva parotídea es alta en iones de bicarbonato y amilasa, mientras que la

secreción de la glándula submandibular es alta en mucina y calcio. Su composición también varía de acuerdo a diferentes circunstancias, como lo puede ser la hora del día o la proximidad de las comidas <sup>26</sup>. Además sus propiedades son afectadas por el nivel de hidratación y la salud general del individuo <sup>26</sup>.

#### **4.2 Control de la secreción salival**

En reposo, sin estimulación exógena o farmacológica, existe un pequeño flujo salival continuo, denominado secreción basal no estimulada, la cual se hace presente en forma de película que recubre, hidrata y lubrica los tejidos bucales, su tasa de producción se encuentra entre 800 y 1500 mL por día o 0,3 y 0,4 mL por minuto, y procede sobre todo de las glándulas submandibulares y sublinguales <sup>25</sup>, <sup>27</sup>. Su producción es el resultado de la estimulación autónoma de bajo nivel por parte de los centros superiores, incluida la corteza orbitofrontal y la amígdala del cerebro que funcionan a través de los centros salivales, los cuales se encuentran dentro de los núcleos del tracto solitario en el tronco encefálico para actuar sobre las glándulas salivales <sup>28</sup>.

El flujo salival es un proceso continuo en humanos conscientes que está regulado por un reflejo principalmente estimulado por el gusto y la masticación, y en menor medida por el olfato <sup>28</sup>. La saliva estimulada se produce frente a algún estímulo mecánico, gustativo, olfativo o farmacológico, contribuyendo a alrededor del 80% al 90% de la producción salival diaria <sup>25</sup>. La masticación de alimentos estimula los receptores en el ligamento periodontal, sin embargo, esta estimulación es nula ante la masticación vacía, es decir, el bruxismo <sup>28</sup>. El mayor volumen salival se produce antes, durante y después de las comidas, alcanza su pico máximo alrededor del mediodía y disminuye de forma muy considerable por la noche, durante el sueño, donde los estímulos de los centros superiores decrecen, razón por la cual disminuye el flujo salival a 0.1mL por minuto, aumentando la susceptibilidad de los dientes a los microorganismos que siempre se encuentran presentes en nuestra boca <sup>26,28</sup>.

Los nervios autónomos parasimpáticos y simpáticos regulan la actividad de secreción de las glándulas salivales, y a diferencia del resto del cuerpo ambas partes trabajan en conjunto en lugar de forma antagónica <sup>28</sup>. Los impulsos nerviosos parasimpáticos producen una saliva de alto flujo y baja en proteínas,

por otro lado la inervación simpática produce una saliva de bajo flujo y alta en proteínas <sup>28</sup>.

### **4.3 Funciones de la saliva**

Los componentes proteicos e iónicos presentes en la saliva convierten una solución que es 99% agua en una solución viscoelástica capaz de muchas funciones <sup>25, 28</sup>.

#### **4.3.1 Lubricación.**

Además del agua, la presencia de la mucina y de glicoproteínas ricas en prolina, contribuyen con las propiedades lubricantes <sup>26</sup>. Las Mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular con una estructura alargada que contribuyen significativamente al comportamiento viscoelástico de la saliva <sup>28</sup>. Pueden autoagregarse para formar estructuras muy grandes, lo que lleva a la naturaleza viscosa de la saliva <sup>28</sup>. Estas aportan variadas funciones a la saliva, entre ellas se encuentra la de capturar agua en la mucosa oral, ser un agente lubricante y actuar como capa protectora de los tejidos duros y blandos de la boca <sup>26</sup>. Lubrica la mucosa, protegiéndola del daño químico y por fricción. Recubre alimentos permitiendo que se forme el bolo alimenticio y que sean ingeridos de manera segura, además permite la sensación de gusto <sup>27</sup>. Rodea los dientes protegiéndolos de la desmineralización y el daño mecánico <sup>26</sup>. También modulan selectivamente la adhesión de los microorganismos a las superficies de los tejidos orales, lo que contribuye al control de la colonización de bacterias y hongos <sup>26</sup>.

#### **4.3.2 Capacidad amortiguadora o buffer.**

La capacidad buffer consiste en la habilidad que tiene la saliva para contrarrestar los cambios del pH, de esta manera ayuda a proteger los tejidos orales de los ácidos provenientes del biofilm o los alimentos, por lo tanto es capaz de reducir el potencial cariogénico del ambiente y limitar la desmineralización de los dientes <sup>25, 26</sup>. Los amortiguadores funcionan convirtiendo las soluciones débilmente ionizadas, es decir que liberan pocos H + o OH <sup>26</sup>. El pH oral permanece en un rango de 6.0 a 7.0 principalmente gracias a la presencia del bicarbonato, su concentración varía de acuerdo al flujo salival, así también el fosfato y las proteínas ayudan como amortiguadores salivales <sup>26</sup>. La acción buffer que ejerce el bicarbonato se produce principalmente cuando hay un flujo salival

estimulado <sup>26</sup>. Mientras que la acción buffer del fosfato tiene un rol importante en situaciones de flujo salival bajo, por encima de un pH 6 la saliva se encuentra sobresaturada de fosfato con respecto a la Hidroxiapatita, cuando el pH disminuye por debajo del pH crítico (5,5) la Hidroxiapatita comienza a disolverse, los fosfatos liberados tratan de restablecer el orden perdido, el éxito de esto dependerá del contenido de iones fosfato y calcio presentes en el medio circundante <sup>26</sup>. También participan, aunque en menor medida, otros componentes de la saliva en la regulación del pH, proteínas como las histatinas o la sialina, algunos productos alcalinos generados por la actividad metabólica de las bacterias sobre los aminoácidos, los péptidos, las proteínas y la úrea <sup>26</sup>. Además el rango del pH permite la activación de la amilasa salival, enzima que inicia la hidrólisis de almidón en azúcares <sup>27</sup>. Gracias a la estabilidad del pH se mantiene equilibrada la microbiota oral, evitando el crecimiento excesivo de Candida y otros organismos <sup>27</sup>.

#### **4.3.3 Acción antibacteriana de la saliva**

El sistema inmunitario se encuentra presente en la saliva, en la glándula parótida se encuentran células B y células plasmáticas, estas excretan Inmunoglobulina A salival, la cual se une a la mucinas que recubren la mucosa, y a su vez se une a bacterias, hongos y virus bloqueando la unión microbiana con la mucosa <sup>27</sup>. La IgG y otras inmunoglobulinas derivadas del surco gingival están también presentes en saliva, sin embargo, es poca la fijación que existe para ésta <sup>26</sup>. Otras sustancias que se encuentran en la saliva que aportan a limitar las concentraciones de microbios orales son histatinas, lactoperoxidasa, lactoferrina y el inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora <sup>27</sup>.

#### **4.3.4 Formación de película adquirida**

Gracias a la presencia de proteínas ricas en prolina, se forma esta película salival que se deposita sobre la superficie de los dientes y la mucosa, la cual pueden crear superficies cargadas e influenciar las uniones microbianas, además de crear una capa de lubricación de protección contra el exceso de humedad, la penetración de ácidos y una débil barrera a la salida de minerales <sup>26</sup>. Las cistatinas también están relacionadas con la formación de película adquirida y con

el equilibrio del cristal de hidroxiapatita. Debido a sus propiedades inhibitoras de proteinasas, se supone que actúan para controlar la actividad proteolítica<sup>25</sup>.

#### **4.3.5 Aclaramiento Salival**

Consiste en la eliminación de una sustancia presente en la saliva en un tiempo determinado<sup>26</sup>. Permite diluir los substratos bacterianos y azúcares ingeridos, y está directamente relacionado con la tasa de flujo salival<sup>25, 26</sup>. Es más rápido en las zonas de la boca cercanas a los conductos de las glándulas salivares mayores<sup>26</sup>.

#### **4.3.6 Remineralización**

La saliva tiene un rol importante en la mantención de la integridad físico-química del esmalte mediante la modulación y remineralización<sup>25, 26</sup>. Los dientes al momento de erupcionar terminan su maduración gracias al aporte mineral de la saliva, habiendo que la superficie dental sea más dura y menos permeable al medio bucal<sup>26</sup>. El proceso de remineralización dental depende del pH y de la super saturación de iones calcio y fosfato en la saliva con respecto a los cristales de hidroxiapatita aportando a su desarrollo durante el proceso carioso<sup>25, 26</sup>.

La presencia de fluoruros en la saliva incluso a niveles fisiológicos bajos es fundamental para la estabilidad de los minerales dentales, su concentración es dependiente de su consumo<sup>26</sup>. Además durante una disminución de pH la presencia de estos iones reduce la pérdida mineral disminuyendo así la solubilidad de la hidroxiapatita haciéndola más resistente a la desmineralización<sup>26</sup>. También el fluoruro disminuye la producción de ácidos en la biopelícula<sup>26</sup>.

#### **4.3.7 Función digestiva**

Gracias a la enzima digestiva  $\alpha$ -amilasa presente en la saliva se inicia la digestión inicial del almidón, la cual favorece la formación del bolo alimenticio<sup>25, 26, 27</sup>. Esta es secretada mayoritariamente por las glándulas parótidas en un 80% y el resto por las glándulas submandibulares<sup>25, 26</sup>. Su acción se limita a la boca ya que es inactivada por los ácidos del tracto digestivo<sup>26</sup>.

#### **4.3.7 Reparación de tejido**

Cuando la saliva se mezcla experimentalmente con la sangre el tiempo de coagulación se acelera en gran medida, esto ocurre debido al factor de

crecimiento epidérmico que contiene al ser secretado por las glándulas submandibulares <sup>25, 26</sup>.

## **5. Hiposalivación y Xerostomía.**

Existe gran controversia en la definición de xerostomía e hiposalivación, ya que pese a que han sido y son usados como sinónimos, son en verdad dos entidades distintas. Por un lado la hiposalivación es la reducción objetiva del flujo salival y por el otro la xerostomía es la sensación subjetiva de boca seca <sup>27, 29</sup>. Una disminución en la producción de saliva en un 50% generalmente dará como resultado una sensación de sequedad en la boca, sin embargo, la xerostomía también puede ocurrir en pacientes con un flujo salival normal <sup>27</sup>.

### **5.1 Hiposalivación**

Dentro de su diagnóstico objetivo se encuentran las pruebas de sialométricas, donde un flujo salival estimulado igual o menor a 0,5 a 0,7 mL por minuto y un flujo no estimulado por debajo de 0.1 mL por minuto es considerado anormal <sup>26, 30</sup>. El 20% de los pacientes de 65 años o más presentan algún tipo de anomalía en las glándulas salivales <sup>26</sup>. La hiposalivación inducida por medicamentos es la causa más común entre los pacientes adultos mayores, ya que la mayoría de ellos consume algún medicamento producto de condiciones crónicas, y el 80% de los medicamentos recetados con mayor frecuencia causan hiposalivación <sup>26</sup>. La incidencia y severidad de la hiposalivación son directamente proporcionales al número de medicamentos que está tomando el paciente <sup>26</sup>.

Las otras causas más comunes son el síndrome de Sjögren avanzado y la radiación en la cabeza y el cuello, en ambos casos la prevalencia de disfunción salival es cercana al 100% <sup>26</sup>. El síndrome de Sjögren, es una enfermedad autoinmune en la cual el sistema inmunológico del cuerpo ataca los tejidos de las glándulas salivales dañados o inactivados <sup>26, 31</sup>.

La radioterapia es uno de los tratamientos principales del cáncer de cabeza y cuello, esta busca provocar la apoptosis de las células tumorales, sin embargo, cuando las glándulas salivales se encuentran dentro del campo de radiación, se daña el acinar celular y la población de células madre generando una degeneración permanente de las glándulas salivares, estas se atrofian y se vuelven no funcionales y fibróticas <sup>26, 31</sup>. Esto ocurre normalmente cuando las dosis de radiación superan los 60 Gy, y en el 63-93% de los pacientes sometidos a esta terapia <sup>26, 31</sup>.

## 5.2 Xerostomía

Se presenta en el 5,5% al 46% de la población mundial, y en la población chilena tiene una prevalencia del 10% <sup>30,32</sup>. Es más común en mujeres y su prevalencia es mayor en la sexta década, probablemente por el aumento en la ingesta de medicamentos producto de las enfermedades sistémicas, ya que tanto el uso de medicamentos como la edad aumentan de forma independiente la probabilidad de desarrollar xerostomía <sup>32</sup>. Se ha informado que no solo el tipo de fármaco, sino también el número de fármacos que se toman aumenta la probabilidad de desarrollar xerostomía <sup>32</sup>. Además se le asocian otras causas, entre ellas condiciones psicológicas como estrés y ansiedad, desórdenes de la glándula salival como el síndrome de Sjögren y la radioterapia de cabeza y cuello <sup>29, 32</sup>. Es importante destacar que la xerostomía no supone una entidad clínico-patológica específica, sino más bien un síntoma subyacente a cuadros patológicos concretos y al tratamiento local o sistémico de los mismos <sup>29</sup>.

La sensación de sequedad bucal trae muchos efectos en la salud bucal y puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes <sup>29, 32</sup>. Quienes suelen consultar por sensación de ardor, sabor anormal, disartria, disfagia, disgeusia, halitosis y falta de retención de prótesis removibles <sup>32</sup>. El examen clínico puede mostrar sequedad oral, espesamiento de la saliva, evidencia de infección por *Candida* fisuración y depapilación de la lengua, caries cervical y halitosis <sup>32</sup>.

## **6. Caries dental**

La caries dental es un proceso infeccioso, dinámico, y transmisible de origen multifactorial, que se desarrolla en la estructura dentaria de un huésped susceptible, producto factores propios alterados, como una dieta cariogénica, falta de higiene y consiguiente acumulación de biofilm dental, que, sumado al metabolismo de fermentación microbiana de bacterias específicas, genera subproductos ácidos (que disminuyen el oxígeno local junto al pH oral y que por ende favorecen la tasa y progresión de la desmineralización del tejido calcificado del diente, varias veces en el día según la ingesta de carbohidratos fermentables <sup>33</sup>. Mientras a su vez, se genera la remineralización de estos mismos tejidos dentales a medida que el pH oral vuelve a aumentar gracias al efecto buffer que tiene la saliva <sup>34</sup>. Se genera un ciclo de desmineralización–remineralización en equilibrio, que, en el tiempo, si no hay intervención en ninguno de los factores mencionados que se encuentran alterados, produce la cavitación del diente <sup>34</sup>.

A nivel mundial se ha observado una disminución de la prevalencia y la gravedad de la caries dental en dientes permanentes en países desarrollados <sup>34</sup>. Sin embargo, su prevalencia aún varía entre el 49 al 83% independientemente de la edad <sup>33</sup>. Considerando como poblaciones de mayor riesgo, a adultos mayores, personas en situación de pobreza, bajo nivel educacional, bajo nivel socioeconómico, personas pertenecientes a etnias minoritarias, personas con discapacidad del desarrollo, con SIDA y personas que recientemente han emigrado a otro país; quienes serán susceptibles a desarrollar este proceso infeccioso durante toda su vida <sup>34</sup>.

### **6.1 Alteraciones salivales y disbiosis oral**

Existen razones para creer que los cambios que generan una reducción en la tasa de secreción salival, que trae consigo cambios en su composición y pH, promueven el desarrollo de microorganismos (Estreptococos Mutans, Lactobacillus y Cándidas) asociados a las patologías más comunes de la cavidad oral, es decir, periodontitis, gingivitis, candidiasis y la caries dental <sup>35</sup>.

Los principales componentes inorgánicos de la saliva (sodio, potasio, cloruro, calcio, fosfato, bicarbonato) son los que brindan el acceso, al calcio y fosfato para los tejidos dentarios, jugando un papel importante para el proceso de remineralización de las superficies dentales, luego de un ataque ácido <sup>35</sup>. Por otro

lado, el bicarbonato y el fosfato en conjunto contribuyen a brindarle a la saliva su capacidad buffer <sup>35</sup>. En la hiposalivación causada por radiación, se ha encontrado que la concentración de calcio se ve reducida en comparación a una secreción salival normal, lo que muy posiblemente perjudica el proceso de remineralización de los tejidos dentales <sup>35</sup>. Entendiéndose que, en ausencia o disminución de saliva, es más probable que ocurra desmineralización y también es más difícil detenerla o revertirla <sup>36</sup>.

Se debe considerar, la posibilidad de que el motivo causal del desarrollo de hiposalivación, influya en conjunto con la tasa de secreción generada, en las concentraciones de los componentes inorgánicos en la saliva <sup>35</sup>.

## **6.2 Desmineralización del diente**

Se entiende por desmineralización a la pérdida de material calcificado de la estructura dental <sup>37</sup>. Este es un proceso químico que puede estar mediado por biofilm dental, como en el proceso de caries, o por otro lado mediado químicamente, como sucede en la erosión por fuentes de ácido exógenas o endógenas <sup>37</sup>.

El proceso de desmineralización ocurre durante el metabolismo de las bacterias presentes en la cavidad oral y resguardadas por el biofilm dental, donde producen ácidos orgánicos, como ácido láctico, acético, propiónico, butírico y succínico, capaces de liberar hidrogeniones (H<sup>+</sup>) al medio de la biopelícula y a la saliva lo que disminuye el valor del pH <sup>38</sup>.

Los (H<sup>+</sup>) liberados se difunden hacia el esmalte y allí reaccionan con los iones fosfato (PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>), para formar fosfatos primarios (HPO<sub>4</sub><sup>-2</sup>), fosfatos secundarios (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-1</sup>) y ácido fosfórico, también reaccionan con los iones hidroxilo (OH<sup>-</sup>), formando agua <sup>38</sup>. La disminución abrupta de la concentración de los iones (PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>) y (OH<sup>-</sup>) define el estado de subsaturación, que favorece una mayor salida y pérdida de otros iones desde los cristales de hidroxiapatita del esmalte <sup>38</sup>. Lo que se traduce en la pérdida de minerales que se conoce como desmineralización, que, de continuar en el tiempo, provocará una lesión de caries visible en el esmalte dental <sup>38</sup>. Además, el calcio (Ca<sup>+2</sup>) liberado del esmalte por la pérdida de (PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>) e (OH<sup>-</sup>) es capturado por proteínas del biofilm y de la saliva, lo que contribuye a la disminución total de todos los iones que conforman

la estructura de los cristales de hidroxiapatita, por lo tanto, mantiene las condiciones de subsaturación y desmineralización<sup>38</sup>.

## 7. Caries asociada a radioterapia

Se cree que la caries asociada a radiación tiene su causa en la disminución del pH oral que modifica la microbiota, con un aumento de microorganismos cariogénicos, y en el cambio que se genera en la composición enzimática de la saliva, que promueve un ambiente ácido, posterior al tratamiento con radiación en la zona de cabeza y cuello <sup>39</sup>.

A diferencia de la caries dental no asociadas a radioterapia, el proceso de caries por radiación se conoce como una complicación tardía de la radioterapia debido a sus efectos principalmente indirectos <sup>24</sup>. La xerostomía posterior a radioterapia, por ejemplo, se encuentra relacionada a una aplicación de dosis moderadas de radiación (30 Gy) que exceden el límite de tolerancia de las glándulas salivales, generando esta caries secundaria a la terapia <sup>40</sup>. Puede desarrollarse clínicamente de 3 a 6 meses posteriores al tratamiento con radiación <sup>39</sup>.

Se presenta de forma distinta, afectando las superficies lisas en una primera instancia y llegando a desarrollar lesiones radiculares e incisales con un mayor grado de avance en el mismo período de tiempo <sup>24</sup>. Se destacan patrones de desmineralización, el más común afecta la zona cervical de los dientes y se extiende a lo largo de la unión amelocementaria, como una lesión circunferencial, en otros casos se genera la desmineralización en todas las superficies de los dientes y el patrón menos común se presenta como cambios de color en la dentina, tornándose marrón oscuro, además se puede ver un desgaste oclusal e incisal importante <sup>36</sup>. Sin embargo, el patrón de desmineralización producido por caries es el mismo en pacientes que han sido irradiados y en pacientes que no, por lo que esta diferencia en la afección se les adjudica a los efectos indirectos, como lo es la hiposalivación <sup>24</sup>.

También se ha encontrado que la caries relacionada a la radioterapia puede estar ligada a un efecto directo de la misma, producto de un daño generado a dosis más altas (sobre 60 Gy), ya que, se han visto cambios en las propiedades físicas de los dientes expuestos, como lo es la disminución de la microdureza de la dentina, y la alteración de la unión entre esta y el esmalte, sin embargo, el daño directo por sí solo no es suficiente explicación para entender la aparición de caries posterior a radioterapia, en dientes que no se encuentran en el área irradiada <sup>40</sup>.

Las causas de esta enfermedad multifactorial podrían estar ligadas a importantes factores, que se reflejan en cambios provocados en las glándulas salivales, saliva, flora bucal, aparición de mucositis bucal, cambios en la dieta y disminución del estándar de higiene bucal, posterior a un proceso de radioterapia

41.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

- Evaluar a través de una revisión sistemática de la literatura, la asociación entre alteraciones del flujo salival y la aparición de lesiones de caries posterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

### **Objetivos específicos:**

- Identificar a través de una revisión sistemática de la literatura, los tipos de alteraciones salivales presentes en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, posterior a la radioterapia.
- Determinar a través de una revisión sistemática de la literatura la prevalencia e incidencia de las alteraciones salivales presentes en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, posterior a la radioterapia.
- Determinar a través de una revisión sistemática de la literatura la prevalencia e incidencia de las lesiones de caries en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, posterior a la radioterapia.
- Evaluar si existe asociación entre las alteraciones salivales y lesiones de caries en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, posterior a la radioterapia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio de investigación, se encuentra registrado en la plataforma PROSPERO, y consiste en una revisión sistemática de la literatura que busca responder la pregunta:

¿Existe asociación entre las alteraciones del flujo salival y la aparición de lesiones de caries posterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello?.

Para ello, se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas de PubMed, Scopus, Proquest, Web of Science, Lilacs y Google Scholar, considerando como último ingreso el día 4 de Diciembre de 2020, con llaves de búsqueda desarrolladas a partir de los dominios extraídos de la referida pregunta de investigación (Tabla I). Esta llave, mantuvo el orden de dominios clave y fue adaptada para ser utilizada en cada una de las bases de datos antes citadas (Tablas II, III, IV, V y VI), exceptuando Google Scholar donde se realizó una búsqueda manual.

Una vez aplicadas las llaves de búsqueda, se eliminaron los duplicados y se filtraron los artículos según título, abstract y criterios de elegibilidad, obteniendo así el número final de publicaciones a incluir en este estudio.

Posteriormente se realizó el análisis de calidad de dichas publicaciones con el fin de determinar heterogeneidad y nivel de sesgo presente, esto fue realizado en una fase inicial de forma individual por cada uno de los autores, para en una segunda fase realizar una revisión grupal de los aspectos de cada publicación a incluir logrando así que cada publicación fuera revisada por mínimo dos autores en dos ocasiones separadas en el tiempo. Además se realizó un análisis estadístico tipo metanálisis para determinar el nivel de sensibilidad y aplicabilidad de los estudios incluidos.

### Definiciones operacionales de variables:

A partir de la pregunta de investigación y los criterios P.I.C.O.S, se identificaron las siguientes variables, las cuales fueron extraídas de cada artículo que resultó seleccionado de la búsqueda sistemática de la literatura (Tabla I).

**Tabla I.** Operacionalización de variables que serán extraídas de la literatura.

<i>Variable</i>	<i>Tipo</i>	<i>Dimensión</i>	<i>Escala de medición</i>
<b>Radioterapia</b>	Independiente	Cuantitativa Discreta	Gray (Gy)
<b>Cáncer</b>	Independiente	Cualitativa Ordinal	Estadios del cáncer (I al IV)
<b>Alteraciones salivales</b>	Dependiente	Cualitativa Nominal	Xerostomía, Hiposalivación, Sialorrea
<b>Caries</b>	Dependiente	Cualitativa Ordinal	Número de dientes permanentes cariados, obturados y perdidos por caries (COPD)

## Estrategias de búsqueda según bases de datos utilizadas:

**Tabla II.** Llave de búsqueda aplicada en PubMed.

<b>Estrategia de búsqueda para Medline vía Pubmed</b>
(((((("Cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "oral cancer"[Title/Abstract]) AND "radiotherapy"[Title/Abstract]) OR "radiation therapy"[Title/Abstract] OR "radiation effects"[Title/Abstract] AND "Saliva"[Title/Abstract]) OR "Salivation"[Title/Abstract] OR "Salivary"[Title/Abstract] OR "xerostomia"[Title/Abstract] OR "hyposalivation"[Title/Abstract] OR "salivary gland diseases"[Title/Abstract]) AND "dental caries"[Title/Abstract]) OR "dental caries susceptibility"[Title/Abstract] OR "tooth demineralization"[Title/Abstract]))

**Tabla III.** Llave de búsqueda aplicada en Scopus.

<b>Estrategia de búsqueda para Scopus</b>
TITLE-ABS-KEY ( <i>cancer</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>neoplasm</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>"oral cancer"</i> ) AND TITLE-ABS-KEY ( <i>radiotherapy</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>"radiation therapy"</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>"radiation effects"</i> ) AND TITLE-ABS-KEY ( <i>saliva*</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>xerostomia</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>hyposalivation</i> ) AND TITLE-ABS-KEY ( <i>"dental caries"*</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>"tooth demineralization"</i> )

**Tabla IV.** Llave de búsqueda aplicada en LILACS y BBO.

<b>Estrategia de búsqueda para LILACS y BBO</b>
MH: cancer OR cancer OR neoplasia OR neoplasm OR "cancer de cabeza y cuello" AND radioterapia OR radiotherapy OR "Radiação Ionizante" OR "Radiation, Ionizing" OR "radiacion ionizante" OR "Efeitos da Radiação" OR "Radiation Effects" OR "efectos de la radiacion" AND "Doenças das Glândulas Salivares" OR "Salivary Gland Diseases" OR "Enfermedades de las Glandulas Salivales" OR xerostomia OR hyposalivation OR hiposalivacion OR Salivação OR salivation OR salivacion OR sialadenite OR sialadenitis

**Tabla V.** Llave de búsqueda aplicada en WOS.

<b>Estrategia de búsqueda para Web of Science</b>
TS=(TOPIC: (TOPIC: (cancer) OR TOPIC: (neoplasm) OR TOPIC: ("oral cancer") ) AND TOPIC: (radiotherapy) OR TOPIC: ("radiation therapy") OR TOPIC: ("radiation effects") ) AND TS=(saliva*) OR TS=(xerostomia) AND TS=(caries)

**Tabla VI.** Llave de búsqueda aplicada en Proquest.

<b>Estrategia de búsqueda para Proquest</b>
(ft(Cancer) OR ft(neoplasm) OR ft("oral cancer")) AND (ft(radiotherapy) OR ft("radiation therapy") OR ft("radiation effects")) AND (ft(Saliva) OR ft(Salivation) OR ft(Salivary) OR ft(xerostomia) OR ft(hyposalivation) OR ft("salivary gland diseases")) AND (ft("dental caries") OR ft("dental caries susceptibility") OR ft("tooth demineralization"))

## **Criterios de Elegibilidad:**

*Serán incluidos en la presente revisión sistemática:*

- Estudios clínicos aleatorizados controlados y no controlados realizados en humanos.
- Estudios clínicos cohorte y caso control en humanos.
- Estudios de reportes de caso y series de casos clínicos.
- Estudios que incluyan las variables principales (Tabla I).
- Estudios cuyo tratamiento sea radioterapia por sí sola o en combinación con quimioterapia.
- No existirá restricción temporal ni de idioma.

*Serán excluidos de esta revisión:*

- Estudios que no expongan todos los hallazgos o resultados encontrados.
- Estudios cuyo tratamiento sea una combinación de radioterapia y cirugía.
- No serán incluidas revisiones narrativas ni de la literatura, cartas al editor, ni reportes parciales de casos.

## RESULTADOS

### Selección de publicaciones:

Al aplicar la llave de búsqueda en PubMed (Tabla II) se obtuvieron 1.737 publicaciones, en Scopus (Tabla III) 324, en Lilacs & BBO (Tabla IV) 382, en Web of Science (Tabla V) 446, en Proquest 1.366 (Tabla VI) y en Google Scholar 119, obteniendo un total de 4.374 publicaciones (Figura I).

Posteriormente se realizó la eliminación de artículos duplicados, generando un total de 3.627 artículos, a partir de los cuales se eliminaron 3.289 por presentar títulos no congruentes con la pregunta de investigación, 262 por no abordar las variables principales dentro de sus resúmenes y 57 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Dando como resultado un total de 19 estudios a incluir en la presente revisión sistemática de la literatura.

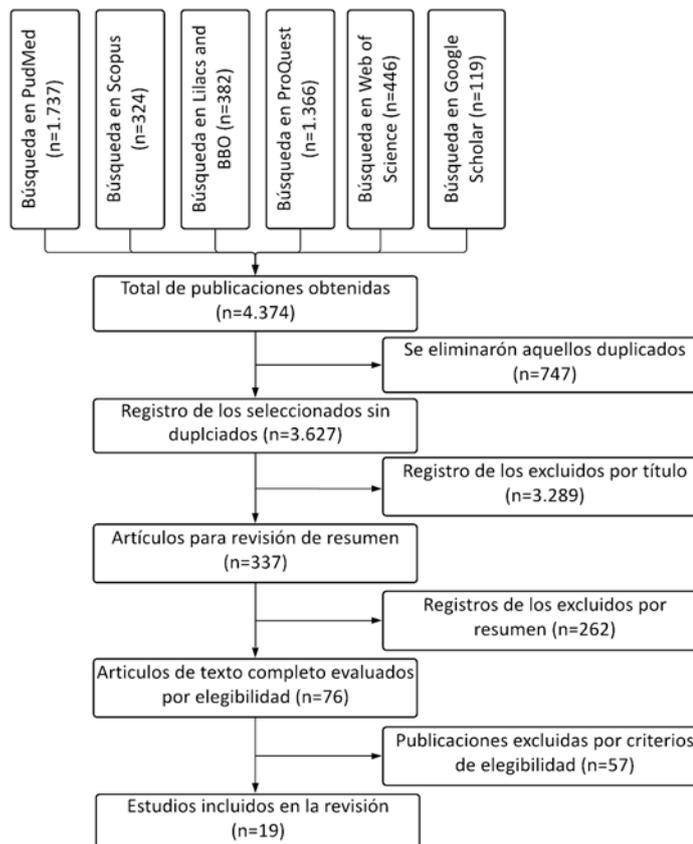


Figura I. Flujograma de estrategia PRISMA.

### **Análisis cualitativo:**

Al leer por extenso y analizar la metodología de cada uno de los 19 artículos seleccionados, se clasificaron según su diseño metodológico en: Ensayos clínicos aleatorizados [ECAs] (6 artículos), estudios de cohorte (6 artículos), series de casos (4 artículos), estudio clínico transversal (1 artículo), revisión sistemática (1 artículo) y casos y control (1 artículo).

Estos estudios fueron analizados en cuanto a su calidad y nivel de sesgo, a partir de los criterios de evaluación de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) disponibles en la base de datos Medline a través de la plataforma PUBMED, los cuales fueron aplicados para cada diseño de estudio <sup>42</sup>.

Como resultado de este análisis cualitativo, se obtuvieron gráficos de tipo semáforo (Figura II, III, IV, V y VI). Este tipo de diseño esquemático permite observar cuando cada uno de los dominios evaluados en los artículos está desarrollado de forma adecuada en el reporte clínico (signo verde positivo), cuando está ausente (signo rojo negativo), e incluso cuando no queda esclarecido totalmente (signo amarillo interrogante). Este tipo de gráfico, permite observar de manera esquemática las diferencias en cuanto a calidad y riesgo de sesgo entre los artículos, según tipo de estudio.

Autor y año	<sup>1</sup> Secuencia	<sup>2</sup> Asignación	<sup>3</sup> Cegamiento	<sup>4</sup> Datos	<sup>5</sup> Resultados
Daveshwar, S 2020	+	-	-	+	+
Muller, V. J. 2019	+	-	-	+	-
Hey J 2013	+	+	+	+	+
Spak CJ 1994	+	-	+	+	+
Brown, L 1978	+	-	-	+	+
Brown L 1975	+	-	-	+	+

<sup>1</sup>Secuencia: ¿Existió generación adecuada de secuencia?.

<sup>2</sup>Asignación: ¿Existió asignación oculta de forma adecuada?.

<sup>3</sup>Cegamiento: ¿Existió cegamiento adecuado del evaluador?.

<sup>4</sup>Datos: ¿Se evaluaron datos de resultados incompletos?.

<sup>5</sup>Resultados: ¿El estudio estuvo libre de resultados selectivos informados?.

**Figura II.** Gráfico de análisis cualitativo tipo semáforo de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados.

Los dominios llave seleccionados para este tipo de estudio fueron los referentes a secuencia, cegamiento y resultados. A partir de la figura II, es posible observar que el diseño de estudio ECAs con la mejor calidad de evidencia según la pregunta de investigación planteada, es el realizado por Hey J., ya que además de cumplir con los dominios clave, cumple igualmente con el resto de criterios de evaluación, siendo además un referente para la modulación y determinación de la respuesta a la pregunta de investigación <sup>43</sup>. En cuanto al resto de los estudios de igual metodología, se aprecia un mediano nivel de sesgo, ya que en todos existió al menos la generación adecuada de secuencia aleatoria para los participantes del estudio, evaluación completa de datos en relación a los objetivos planteados en el estudio, y resultados libres de selectividad al ser informados, a excepción del realizado por Spak que pese a que cumple con todos los dominios llave, al evaluar el estudio en su totalidad resulta evidente que su nivel de calidad es inferior al realizado por Hey J. Respecto a Muller V. este cumplió sólo con el criterio llave de secuencia, otorgándole un bajo nivel de calidad <sup>44,45,46,47,48</sup>.

Autor y año	<sup>1</sup> Pregunta	<sup>2</sup> Población	<sup>3</sup> Participación	<sup>4</sup> Selección	<sup>5</sup> Muestra	<sup>6</sup> Análisis	<sup>7</sup> Plazo	<sup>8</sup> Exposición	<sup>9</sup> Validez	<sup>10</sup> Evaluación	<sup>11</sup> Resultados	<sup>12</sup> Cegamiento	<sup>13</sup> Pérdidas	<sup>14</sup> Variables
Mougeot, J. 2019	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-
Kapoor, S. 2018	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-
Almstahi, A. 2018	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	?	+	+
Sun, H. B. 2010	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-
Beer K. 2002	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+
Schwarz, E. 1999	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Keene, H. 1981	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-

<sup>1</sup>Pregunta: ¿Se expresó claramente la pregunta de investigación u objetivo en este documento?

<sup>2</sup>Población: ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio?

<sup>3</sup>Participación: ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%?

<sup>4</sup>Selección: ¿Todos los sujetos fueron seleccionados de la misma población o de poblaciones similares?, ¿Se pre especificaron y aplicaron criterios de inclusión y exclusión?

<sup>5</sup>Muestra: ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de varianza y efecto?

<sup>6</sup>Análisis: Para los análisis en este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de que se midieran los resultados?

<sup>7</sup>Plazo: ¿Fue suficiente el plazo para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado si existiera?

<sup>8</sup>Exposición: Para exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿examinó el estudio diferentes niveles de exposición en relación con el resultado?

<sup>9</sup>Validez: ¿Las medidas de exposición estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?

<sup>10</sup>Evaluación: ¿Se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo?

<sup>11</sup>Resultados: ¿Las medidas de resultado estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?

<sup>12</sup>Cegamiento: ¿Los evaluadores de resultados estaban cegados al estado de exposición de los participantes?. Esto fue considerado como llave cuando los resultados correspondían a una variable principal.

<sup>13</sup>Pérdidas: ¿Las pérdidas durante el seguimiento después del inicio del estudio fueron del 20% o menos?

<sup>14</sup>Variables: ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave para determinar su impacto en la relación entre exposición y resultado?

**Figura III.** Gráfico de análisis cualitativo tipo semáforo de los estudios de cohorte y transversales seleccionados.

Los dominios llave seleccionados para la evaluación de la calidad de estos estudios fueron aquellos referidos a la selección, plazo, evaluación y resultados. A partir de la figura III es posible observar que para los estudios clínicos poblacionales de tipo cohorte y transversal, los reportes con altos niveles de calidad según la herramienta aplicada y dominios llave seleccionados fueron los de Almstahi A. y Beer K., debido a que cumplen con todos los dominios, otorgándoles un bajo nivel de sesgo <sup>49,50</sup>.

En base a los dominios llave seleccionados, entre los estudios con bajo nivel de calidad se encuentran los realizados por Mougeot J y Keene H, mientras que el resto de los estudios presentan un mediano nivel de calidad, cumpliendo principalmente con el dominio llave de plazo, además de otros criterios reportados favorablemente como lo son pregunta, población, participación, análisis y pérdidas <sup>51,52,53,54,55</sup>.

Autor y año	<sup>1</sup> Pregunta	<sup>2</sup> Criterios de elegibilidad	<sup>3</sup> Búsqueda	<sup>4</sup> Revisión	<sup>5</sup> Análisis calidad	<sup>6</sup> Enumeración	<sup>7</sup> Sesgo	<sup>8</sup> Heterogeneidad
Lieshout, H 2014	-	+	+	+	+	+	-	-

<sup>1</sup>Pregunta: ¿La revisión se basa en una pregunta focalizada que está adecuadamente formulada y descrita?.

<sup>2</sup>Criterios de elegibilidad: ¿Los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos y excluidos fueron pre-definidos y especificados?.

<sup>3</sup>Búsqueda: ¿La estrategia de búsqueda de literatura utilizó un enfoque integral y sistemático?.

<sup>4</sup>Revisión: ¿Se revisaron los títulos, resúmenes y artículos de texto completo, de forma doble e independiente para su inclusión y exclusión a fin de minimizar el sesgo?.

<sup>5</sup>Análisis calidad: ¿La calidad de cada estudio incluido fue calificada de forma independiente por dos o más revisores mediante un método estándar para evaluar su validez interna?.

<sup>6</sup>Enumeración: ¿Se enumeraron los estudios incluidos junto con las características y resultados importantes de cada estudio?.

<sup>7</sup>Sesgo: ¿Se evaluó el sesgo de publicación?.

<sup>8</sup>Heterogeneidad: ¿Se evaluó la heterogeneidad?.

**Figura IV.** Gráfico de análisis cualitativo tipo semáforo del estudio tipo revisión sistemática seleccionado.

Los dominios llave seleccionados para este tipo de estudio fueron los referentes a criterios de elegibilidad, análisis de calidad y heterogeneidad. A partir de la figura IV es posible observar que el estudio tipo revisión sistemática de Lieshout H. presenta un mediano nivel de calidad, pues el único dominio llave que no cumple es el de heterogeneidad. Pese a esto y en base al resto de los criterios, posee una buena estructura y desarrollo metodológico para un estudio de estas características, sin embargo no especifica claramente su pregunta de investigación ni evalúa la presencia de sesgo de publicación <sup>56</sup>.

Autor y año	<sup>1</sup> Pregunta y objetivo	<sup>2</sup> Población	<sup>3</sup> Casos consecutivos	<sup>4</sup> Sujetos	<sup>5</sup> Descripción intervención	<sup>6</sup> Medidas de resultado	<sup>7</sup> Seguimiento	<sup>8</sup> Métodos estadísticos	<sup>9</sup> Resultados
Bekta, K 2013	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Escoda, J 2011	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Gu, MF 2012	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Karmiöl, M 1975	-	+	-	-	-	-	-	-	+

<sup>1</sup>Pregunta/objetivo: ¿Se expresó claramente la pregunta o el objetivo del estudio?.

<sup>2</sup>Población: ¿Se describió la población de estudio de forma clara y completa, incluida una definición de caso?

<sup>3</sup>Casos consecutivos: ¿Fueron los casos consecutivos?.

<sup>4</sup>Sujetos: ¿Fueron los sujetos comparables?.

<sup>5</sup>Descripción intervención: ¿Se describió claramente la intervención?.

<sup>6</sup>Medidas de resultado: ¿Las medidas de resultado estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?.

<sup>7</sup>Seguimiento: ¿Fue adecuada la duración del seguimiento?.

<sup>8</sup>Métodos estadísticos: ¿Estaban bien descritos los métodos estadísticos?.

<sup>9</sup>Resultados: ¿Fueron bien descritos los resultados?.

**Figura V.** Gráfico de análisis cualitativo tipo semáforo de los estudios tipo series de casos seleccionados.

Los dominios llave seleccionados para este tipo de estudio fueron población, sujetos y resultados. Según la información que entrega la Figura V se determinó que el estudio realizado por Escoda J. presenta un alto nivel de calidad dentro de los estudios tipo serie de casos, pues cumple con todos los dominios llave, mientras que el estudio realizado por Bektas K. presenta un riesgo de sesgo medio pues el único dominio llave que no cumple es el de resultados <sup>57,58</sup>. En cuanto al resto de los estudios revisados en base a la totalidad de los criterios estos presentan un bajo nivel de calidad, siendo el realizado por Karmiöl M. el que tuvo menos criterios de evaluación correctos cumpliendo únicamente con aquellos de descripción de la población y resultados <sup>59,60</sup>.

Autor y año	<sup>1</sup> Pregunta o objetivo	<sup>2</sup> Población	<sup>3</sup> Muestra	<sup>4</sup> Controles	<sup>5</sup> Selección	<sup>6</sup> Casos	<sup>7</sup> Aleatorización	<sup>8</sup> Controles concurrentes	<sup>9</sup> Exposición	<sup>10</sup> Medidas exposición	<sup>11</sup> Cegamiento	<sup>12</sup> Variables de confusión
Brown, L 1981	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+

<sup>1</sup>Pregunta/objetivo: ¿La pregunta de investigación o el objetivo de este documento fueron claramente establecidos y apropiados?.

<sup>2</sup>Población: ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio?.

<sup>3</sup>Muestra: ¿Los autores incluyeron una justificación del tamaño de la muestra?.

<sup>4</sup>Controles: ¿Se seleccionaron o reclutaron controles de la misma población o de una población similar que dio lugar a los casos?.

<sup>5</sup>Selección: ¿Las definiciones, los criterios de inclusión y exclusión, los algoritmos o los procesos utilizados para identificar o seleccionar casos y controles fueron válidos, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?.

<sup>6</sup>Casos: ¿Fueron los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?.

<sup>7</sup>Aleatorización: Si menos del 100 por ciento de los casos y / o controles elegibles fueron seleccionados para el estudio, ¿los casos y / o controles fueron seleccionados al azar entre los elegibles? ¿Se utilizaron controles concurrentes?.

<sup>8</sup>Controles concurrentes: ¿Pudieron los investigadores confirmar que la exposición / riesgo ocurrió antes del desarrollo de la condición o evento que definió a un participante como caso?.

<sup>9</sup>Exposición: ¿Pudieron los investigadores confirmar que la exposición / riesgo ocurrió antes del desarrollo de la condición o evento que definió a un participante como caso?.

<sup>10</sup>Medidas exposición: ¿Las medidas de exposición / riesgo estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?.

<sup>11</sup>Cegamiento: ¿Los evaluadores de exposición / riesgo estaban cegados al estado de caso o control de los participantes?.

<sup>12</sup>Variables de confusión: ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave en los análisis? Si se utilizó la correspondencia, ¿los investigadores tuvieron en cuenta la correspondencia durante el análisis del estudio?.

**Figura VI.** Gráfico de análisis cualitativo tipo semáforo del estudio tipo casos y controles seleccionado.

Los dominios llave seleccionados fueron población, selección, exposición y variables de confusión. En la figura VI se observa que el estudio tipo casos y controles de Brown L. presenta una mediana calidad, pues cumple con todos los dominios llave a excepción del de selección, reflejando un estudio bien desarrollado, ya que la pregunta de investigación fue bien definida, al igual que la población estudiada, y se ajustaron las variables de confusión. En base al resto de los criterios el estudio no especificó cómo se reclutaron a los controles ni como fue el proceso de selección, y pese a definir las exposiciones y sus tiempos, no especifica quién realizó las mediciones, ni en qué condiciones <sup>61</sup>.

A partir de la lectura y análisis de cada estudio, se generaron tablas resumen con la información extraída y más relevante, respecto a las variables principales asociadas a la pregunta de investigación y hallazgos reportados, clasificándolos según tipo de estudio. (Tabla VII, VIII, IX, X y XI).

**Tabla VII. Resumen de estudios seleccionados tipo ECAs**

ID	Autor Año	Ev. y Seg.	Grupos	Tto	Rx	Flujo salival		Lesiones de Caries		Resultados variable principal
						Med.	FS/ Grupo	Med.	Sev/Act	
1	Daveshwar S 2020	Pre y post radioterapia	I: 13 (Cáncer oral) - IA: Muestra pre RT - IB: Muestra post RT II: 13 (Cáncer laríngeo) - IIA: Muestra pre RT - IIB: Muestra post RT	Radioterapia convencional bidimensional	60 Gy	Flujo salival en reposo	I: Velocidad y tasa de flujo salival se redujeron significativamente post radioterapia, el flujo salival medio pre radioterapia fue de 7,6667 y 1,6889 post radioterapia. II: Se redujo significativamente post radioterapia, pasando de un flujo salival medio pre radioterapia de 7,6529 a 1,6471 post radioterapia.	-	-	El estudio aporta como relevancia clínica el papel de la radioterapia en la reducción de la salivación y su pH, aumentando la cariogenicidad que conduce al desarrollo de caries desentrenada inducida por radiación, por lo que se vuelve fundamental alejar a los pacientes en tratamiento con radioterapia realizar controles dentales regulares y explicar el riesgo de desarrollo de caries.
2	Muller V 2019	Pre RT: 38 días, 156 días, 257 días y 390 días post RT.	- Grupo examen: 11 pacientes irradiados el área de cabeza y cuello debido a cáncer de cabeza y cuello. - Grupo control: 19 voluntarios sin compromisos.	Radioterapia de intensidad modulada	-	Flujo salival en reposo y estimulado	Antes de la radioterapia: No estimulada: - G C: 0,55 ± 0,31 - G EX: 0,40 ± 0,21 Estimulada: - G C: 1,55 ± 0,75 - G EX: 1,36 ± 0,67 A los 38 días post radioterapia: No estimulada: - G C: 0,57 ± 0,33 - G EX: 0,19 ± 0,10 Estimulada: - G C: 1,82 ± 0,93 - G EX: 0,88 ± 0,35	COPD	G EX en su primera visita: 19,3. G EX después del control de la fuente Infecciosa dental antes de la radioterapia: 21,2.	Los principales hallazgos son una caída en el pH salival, que probablemente haya sido contribuido por un aumento concomitante en los niveles de lactobacilos, pero no tan evidentemente por estreptococos mutans. El número desproporcionadamente mayor de lactobacilos en comparación con los estreptococos mutans es un hallazgo relevante en la caries radicular en comparación con la caries del esmalte, a la que los pacientes mayores son más propensos. Este cambio en la ecología de la cavidad bucal puede hacer que los pacientes irradiados tengan un mayor riesgo de desarrollar caries. Clínicamente, la masticación de parafina durante el tiempo de radioterapia aumenta el pH y el flujo salival, lo que puede reducir los síntomas por hiposalivación.
3	Hey J 2013	Pre RT, 1 mes, 6 meses, 12 meses, y 24 meses post RT	A: 30 B: 18 C: 22	Radioterapia conformada 3D y Radioterapia de intensidad modulada	A: 21,2 ± 11,04 Gy B: 26,5 ± 11,59 Gy C: 33,9 ± 9,93 Gy	Flujo salival estimulado	A → En (ml/5min): - Pre RT: 6,00 - 1 mes post RT: 3,23 - 6 meses post RT: 3,03 - 12 meses post RT: 3,53 - 24 meses post RT: 3,92 B → En (ml/5min): - Pre RT: 6,10 - 1 mes post RT: 1,79 - 6 meses post RT: 2,43 - 12 meses post RT: 2,51 - 24 meses post RT: 2,28 C → En (ml/5min): - Pre RT: 5,76 - 1 mes post RT: 1,95 - 6 meses post RT: 1,12 - 12 meses post RT: 2,49 - 24 meses post RT: 2,85	Evaluación de toxicidad de la (RTOG / EORTC) modificada	- Grupo A: en Grado 0 (sin efectos en tejidos duros) - Grupo B: en Grado 1-2 (lesiones cariosas esporádicas) - Grupo C: en Grado 3-4 (lesiones cariosas generales, con caries desentrenada)	El flujo salival estimulado (SFR) disminuyó en todos los grupos después de la RT, viéndose que en el grupo A y C, este alcanza sus valores mínimos a los 6 meses, estableciéndose una relación significativa en este periodo con los efectos en los tejidos duros dentales, y pese a que en todos los grupos el SFR aumentó ligeramente a los 24 meses, no regresó a sus valores iniciales. Pese a esto los autores consideran que la tasa de flujo salival no es un parámetro muy confiable, ya que en individuos sanos se ha visto que puede variar hasta en un 44% a lo largo del tiempo. Green que es necesario enfocar los estudios mayoritariamente a la calidad de la saliva, que a la cantidad. Sin embargo concluyen que la dosis media en la glándula parótida preservada, así como el flujo salival completo estimulado, afectan la extensión del daño por radiación en el tejido duro dental.
4	Spak C 1994	Pre RT, 6 meses y 12 meses post RT	A: 28 pacientes que aplicación de gel de flúor (0,42% una vez al día por un año desde el comienzo de la radioterapia B: 27 pacientes que aplicación de gel de flúor 1,23% una vez al día por 4 semanas desde el comienzo de la radioterapia hasta 2 semanas después del término del periodo de irradiación, seguido del uso de 0,42% gel de flúor una vez al día por un año después del inicio de la terapia.	Radioterapia	64 y 50 Gy dentro de ambos grupos	Flujo salival en reposo y estimulado	- A: No estimulado: pre radioterapia (0,38±0,34) (n=28), 6 meses (0,07±0,08) (n=19) y 12 meses (0,09±0,10) (n=18) post radioterapia Estimulado: pre radioterapia (1,79±1,28) (n=28), 6 meses (0,54±0,60) (n=19) y 12 meses (0,61±0,61) (n=18) post radioterapia. - B: No estimulado: pre radioterapia (0,29±0,26) (n=27), 6 meses (0,06±0,10) (n=22) y 12 meses (0,06±0,10) (n=19) post radioterapia Estimulado: pre radioterapia (1,69±1,18) (n=27), 6 meses (0,53±0,56) (n=22) y 12 meses (0,48±0,45) (n=19) post radioterapia	- Número total de nuevas lesiones - Número total de nuevas lesiones en superficies de raíz.	- A: Número total de nuevas lesiones: 6 meses (2,8±7,1) (n=19) y 12 meses (4,3±8,6) (n=18) post radioterapia Número total de nuevas lesiones en superficies de raíz: 6 meses (1,5±3,6) (n=19) y 12 meses (2,0±4,1) (n=18) post radioterapia - B: Número total de nuevas lesiones: 6 meses (2,9±6,7) (n=22) y 12 meses (5,3±8,8) (n=19) post radioterapia Número total de nuevas lesiones en superficies de raíz: 6 meses (1,9±5,1) (n=22) y 12 meses (3,7±7,2) (n=19) post radioterapia	Hubo diferencia estadística con respecto al número de nuevas lesiones y lesiones de superficie radicular cuando se utilizó el flujo salival no estimulado para discriminar entre los grupos. Cuando se utilizó el flujo salival estimulado para discriminar entre los grupos hubo solo una diferencia estadísticamente significativa con respecto al número total de nuevas lesiones. El estudio determinó que el flujo salival se puede utilizar como prueba de diagnóstico para la evaluación del riesgo de caries. Cuando se utilizó como criterio diagnóstico < 0,1 ml/min de saliva no estimulada, el valor predictivo positivo fue del 80%, y cuando se utilizó < 0,5 ml/min de saliva no estimulada, el valor fue del 84%.
5	Brown L 1978	Pre RT 2 veces a la semana, en RT 1 vez a la semana y post RT c/ 3 meses en 1º año y c/6 meses hasta los 30 meses.	42 pacientes totales, grupo 1 y 2 con igual cantidad de participantes 1: Higiene bucal + gel tóxico 1% NaF 2: Higiene bucal + gel de flúor + sacarosa dietética restringida 3: Higiene bucal + gel s/ fluoruro	Radioterapia convencional	Más de 50 Gy	Flujo salival estimulado y en reposo	Basado en los resultados del estudio anterior.	COPD y COPS	Pre radioterapia: Ambos grupos con experiencia similar de caries Post radioterapia: - 23 pacientes c/ nuevas lesiones o 88% en primeros 12 meses post radioterapia. o 81% en grupo de gel sin flúor - 13 mantuvieron lesiones inactivas durante el estudio. Medio acumulada CPOS en pacientes con gel de flúor: 4,8 Medio acumulada CPOS en pacientes con gel sin flúor: 27,5 La caída en los incrementos de CPOS después de 12 meses de postradioterapia coincidió con reemplazo del gel sin flúor.	Se determinó que la redistribución de la microflora oral relacionada a la xerostomía post radioterapia produjo un desequilibrio en la relación bacterias/saliva/caries favoreciendo la actividad de caries. Demostrándose la importancia de la saliva en el mantenimiento de un equilibrio microbiano que suprime la aparición de microorganismos potencialmente patógenos. La pérdida de los poderes protectores de la saliva junto con los cambios subsiguientes en los microorganismos y el estilo de vida del paciente hacen un desafío de caries extremadamente potente que se compensa con el uso del gel que contiene flúor.
6	Brown L 1975	Pre RT 2 veces a la semana, en RT 1 vez a la semana y post RT c/ 3 meses en 1º año y c/6 meses hasta los 30 meses.	1: 15 pacientes para uso de gel con flúor 2: 15 pacientes para uso de gel sin flúor	Radioterapia convencional	Más de 50 Gy	Flujo salival estimulado y en reposo	- Pre RT: Media de de 1,3 ml / min - 2 semanas post RT: Media de 0,5 ml / min - 3 meses post RT: Media de 0,08 ml / min	-	-	Los niveles de radiación utilizados en el tratamiento de los pacientes produjeron cambios en sus glándulas salivales, generando una reducción pronunciada y persistente del flujo salival, generando xerostomía que estuvo acompañada de cambios pronunciados en componentes microbianos específicos de la microflora oral, siendo los más pronunciados el predominio de una microflora altamente acidógena. Además se demostró que los microorganismos implicados en el proceso de caries reemplazaron rápidamente a muchos de los microorganismos no cariogénicos antes del inicio de la caries clínica. Todo esto se atribuye a una pérdida de las propiedades amortiguadoras, diluyentes, antibacterianas, lubricantes y limpiadoras de la saliva en los pacientes tratados con radioterapia.

Ev. y Seg.: Tiempos de evaluación y seguimiento. Grupos: Materiales y cantidades. Tto: Tipo de tratamiento anticáncer recibido por los pacientes. Rx: Tipo de radioterapia recibida y dosis en Gy.

Med Flujo salival: Método de medición. FS/ Grupo: Datos de flujo salival por grupo. Med. Caries: Método de medición de lesiones de caries. Sev/act: Características de severidad y actividad en lesiones de caries. Resultado variable principal: Respuesta que dan los autores a la pregunta de investigación planteada en esta revisión sistemática

**Tabla VIII. Resumen de estudios seleccionados tipo cohorte y transversales**

ID	Autor Año	Ev y Seg	Cáncer	Grupos	Edad	Tto	Rx	Flujo salival		Lesiones de Caries		Resultado variable principal
								Med.	FS/ Grupo	Sev/Act	Sev/Act	
7	Mougeot, J. 2019	Pre RT (T0), a los 6 meses (T6) y a los 18 meses post RT (T18).	Carcinoma de células escamosas (SCC)	31 pacientes: en conjuntos (1 y 2) y subconjuntos (A, B, C y D)	24-84	IMRT (Radioterapia de intensidad modulada)	54 - 72 Gy	Flujo salival estimulado (SSFR)	T0 a T6 la media según se agruparon en: COPD (+) → 1,41 / 0,21 (ml/min) COPD (-) → 1,16 / 0,35 (ml/min) T0 a T18: COPD (+) → 1,16 / 0,49 (ml/min) COPD (-) → 1,00 / 0,36 (ml/min)	No hubo diferencias significativas en la línea de base (T0) en la puntuación COPD entre los grupos de pacientes COPD (+) y COPD (-).	La diferencia de microbioma basal es un factor importante que puede explicar el resultado de la caries dental. El estudio sugiere un papel cariogénico de P. melaninogénica y un papel protector potencial de ciertas especies bacterianas como A. defectiva, sin embargo, se necesitan estudios más detallados para la confirmación.	
8	Kapoor, S 2018	Pre RT y 6 semanas post RT	Oral y Laringeo	30 pacientes	-	Tto de radioterapia no especificado	60 Gy	Flujo salival no estimulado	-	-	Post radioterapia, hubo una reducción del flujo salival que condujo a un aumento en S. sobrinus, lo que representa un mayor riesgo cariogénico, debido a que es un organismo altamente formador de ácido.	
9	Almstahi, A 2018	Pre RT, durante RT y post RT a los 6 meses, 1 y 2 años	De amígdalas, base de lengua, colitis tumoral, paladar blando, mesofaringe, nasofaringe y lengua	33 pacientes	43-76	Radioterapia convencional o IMRT combinada con quimioterapia	-	Secreción de glándulas salivales menores y Flujo salival total estimulado	Gl. salivales menores: - Media ligeramente mayor durante RT que pre RT Gl. Labial menor: - Aumentó secreción en RT - 2 años post RT secreción similar a pre RT Glándula bucal: - Secreción menor a 6 meses y 2 años post RT, en comparación con pre RT. Secreción salival estimulada: - Menor 6 meses post RT en comparación con pre RT - Correlación significativa negativa con lactobacilos durante RT y 6 meses post RT, correlación positiva con Neisseria 1 año post RT.	2 años post tratamiento: Media de nuevas lesiones de 2,1 ± 5,9  - 25% c/ lesiones tratadas en 1-4 superficies - 12% c/ lesiones tratadas en > 4 superficies - 67% se enjuagaba con fluoruro 1 vez al día. - 63% no poseían nuevas lesiones que requirieran restauración. - 72% no tenía nuevas lesiones de caries.  No se encontró asociación significativa entre caries dental y estado salival o microbiano.	Los resultados del estudio sugieren que la radiación no tiene efectos severos sobre la secreción de la glándula labial menor, debido a una menor dosis de radiación en el labio en comparación con la mucosa bucal, cuyas glándulas menores poseen una secreción marcadamente menor post radioterapia. Los resultados indicaron que a pesar de la mejora en la radioterapia y el uso de IMRT aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán hiposalivación persistente, lo cual puede aumentar el riesgo de caries e infecciones de mucosas afectando su calidad de vida, aunque no se encontró correlación estadísticamente significativa entre el estado de caries y tasa de secreción salival, lo cual puede deberse a que 3/5 de los pacientes se enjuagaban diariamente con 0,2% de fluoruro.	
10	Sun, H. B. 2010	Pre RT, luego de 20 Gy de RT, al finalizar la RT, 1 y 6 meses post RT	Carcinoma nasofaríngeo	20 pacientes	45-65	Tto de radioterapia no especificado	60Gy	Prueba de Schimer modificada	En mm/ min: - Pre-radiación: 41,75 ± 9,32 - 20 Gy de radiación: 25,70 ± 8,51 - Al finalizar el total de 60 Gy: 20,30 ± 4,60 - 1 mes después de la radiación: 17,65 ± 4,31 - 6 meses después de la radiación: 16,15 ± 5,15	Se encontraron nuevas lesiones cariosas en dos pacientes, 6 meses después de la finalización de la radioterapia.	Los resultados mostraron que cuando los pacientes recibieron 20 Gy de irradiación, todos desarrollaron xerostomía en diversos grados, por lo que los autores consideran que esta alteración en el flujo salival es algo inevitable y que no fue reversible en el tiempo, debido al daño que se genera, sobre todo, en la glándula parótida. Los autores reconocen que la disminución del flujo salival aumenta el riesgo de caries y atribuyen los resultados de baja incidencia de caries en el estudio a 3 causas, el tiempo de seguimiento, que fue de sólo 6 meses, la prevención y la instrucción de higiene oportuna en los pacientes.	
11	Beer, K 2002	Pre Rt, semanalmente durante la RT y una vez después de completar el tratamiento	Cáncer de cabeza y cuello	20 pacientes	26-73	Radioterapia por sí sola, en combinación con quimioterapia o cirugía.	-	Tasa de flujo salival estimulado.	Tratados unilateralmente: Pasó de una media de 1,7 ml/min pre RT a 1,0 ml/min post RT. Tratados bilateralmente: Pasó de 1,66 ml/min a 0,28 ml/min.  En cada paciente la disminución del flujo comenzó en la 1ª semana de tratamiento y siguió exponencialmente hasta el final del tratamiento, 6 semanas post RT la disminución continuó en ambos grupos, pero en menor medida en los tratados unilateralmente.	-	En todos los aspectos medidos de la salud bucal, el grupo tratado unilateralmente fue superior al irradiado bilateralmente, por lo tanto la preservación de las glándulas salivales mayores contralaterales tiene un efecto beneficioso sobre la salud bucal, medido por el flujo salival, pH, capacidad buffer y colonización de Streptococcus mutans. Deben valorarse las técnicas de planificación tridimensional, IMRT y modalidades de haz a disposición para minimizar el deterioro de la salud bucal, en particular el desarrollo de caries inducidas por radioterapia.	
12	Schwarz, E. 1999	3,6 ± 3,1 años post radioterapia	Carcinoma nasofaríngeo	33 pacientes	35-74	Tto de radioterapia no especificado	67,5 ± 6 Gy.	Flujo salival estimulado	Promedio: 0,04 ± 0,04 ml/min Fue menor de 0,2 ml / 5 min en casi tres cuartas partes de los sujetos.	15% no tuvieron caries pos tratamiento. El promedio COPD fue de 8,03±6,11, con 3,8±3,8 dientes con caries, 2,97±4,8 dientes perdidos y 1,2±1,8 dientes obturados. 58% mostraron caries de superficie radicular activa, con un rango de 1 a 7 raíces por persona. El promedio de caries de la superficie radicular no tratadas fue 1,4±1,7. El promedio de lesiones de caries radicular restauradas fue 1,2±3,3.	Se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre los dos recuentos bacterianos, entre la caries de la corona y la caries de la raíz y entre el pH y el flujo salival, mientras que la tasa de flujo de saliva total estimulada no se correlacionó significativamente con el número de dientes obturados cariados. En un análisis separado, se encontró que el número de meses desde la finalización de la radioterapia se correlacionó positivamente con el número de dientes obturados cariados.	
13	Keene, HJ 1981	Pre y desde 1 a 13 años post RT	Tumores radiosensibles de la cabeza y el cuello	34 Pacientes (+ pacientes adicionales no reportados)	16-77	Radiación ionizante	>50 Gy	-	-	Paciente sano - Pre RT: 29 pacientes - Post RT: 0 pacientes Pacientes con caries - Pre RT: 4 pacientes - Post RT: 9 pacientes Pacientes sin caries - Pre RT: 1 paciente - Post RT: 25 pacientes (COPD (<5) = 5 pacientes y COPD (puntuación de 5 a 20) = 20 pacientes)	La relación inversa entre varias de las mediciones de S. mutans empleadas en este estudio y el número de años después de la radioterapia, es un hallazgo intrigante que sugiere que entre los pacientes xerostómicos, los que cooperan en el régimen de prevención de caries pueden limitar la propagación y/o reducir el grado de infección por S. mutans durante varios años.	

Ev. y Seg.: Tiempos de evaluación y seguimiento. Cáncer: Tipo de cáncer. Grupos: Materiales y cantidades. Edad: Edad de participantes (Rango). Tto: Tipo de tratamiento anticáncer recibido por los pacientes. Rx: Tipo de radioterapia recibida y dosis en Gy. Med Flujo salival: Método de medición. FS/ Grupo: Datos de flujo salival por grupo. Sev/act: Características de severidad y actividad en lesiones de caries. Resultado variable principal: Respuesta que dan los autores a la pregunta de investigación planteada en esta revisión sistemática.

**Tabla IX. Resumen de estudios seleccionados tipo Revisiones sistemáticas**

ID	Autor Año	Ev y Seg	Cáncer	Grupos	Edad	Tto	Rx	Flujo salival	Lesiones de Caries	Resultado variable principal
								FS/ Grupo	Med.	
18	Lieshout H 2014	Esta revisión buscaba comprender más sobre la causa de la destrucción de los dientes después de la radioterapia.	Tumores en la región de la cabeza y el cuello	25 artículos incluidos en la RS	Estudios publicados entre enero de 1980 y diciembre de 2011	Radiación para estudios in vitro, in situ e in vivo	- Dosis Única 70 Gy - Irradiación Fraccionada <70 Gy - <31,5 Gy - Diferentes Esquemas De Irradiación	La principal destrucción de la estructura dental con una irradiación de 30 - 60 Gy fue causado por la pérdida de los efectos protectores de la saliva y el flujo, pero apoyado por el daño inicial del tejido dental duro. (Walker, 2011)	Se muestra una gran cantidad de cambios y daños en todos los niveles de los tejidos dentales duros, esmalte, unión dentina-esmalte y dentina. Estos hallazgos corroboran la idea de que la formación de patrones recurrentes y atípicos de caries dental en dientes irradiados no solo se debe a la pérdida de saliva, sino a una combinación de hiposalivación y efectos directos sobre el tejido dental duro. Además, la formación de caries atípicas aumenta debido a la mala higiene bucal, el aumento de sustancias blandas y ricas en carbohidratos y los cambios de la microflora y proteínas bacterianas	Los resultados muestran una gran cantidad de cambios y daños en todos los niveles de los tejidos dentales duros (esmalte, unión esmalte-dentina y dentina). Estos hallazgos corroboran la idea de que la formación de patrones recurrentes y atípicos de caries dental en dientes irradiados no solo se debe a la pérdida de saliva, sino a una combinación de hiposalivación y efectos directos sobre el tejido dental duro. Además, la formación de caries atípicas aumenta debido a los cambios de la microflora y proteínas bacterianas.

Ev. y Seg.: Tiempos de evaluación y seguimiento. Cáncer: Tipo de cáncer. Grupos: Materiales y cantidades. Edad: Edad de participantes (Rango). Tto: Tipo de tratamiento anticáncer recibido por los pacientes. Rx: Tipo de radioterapia recibida y dosis en Gy. FS/ Grupo: Datos de flujo salival por grupo. Med. Caries: Método de medición de lesiones de caries. Resultado variable principal: Respuesta que dan los autores a la pregunta de investigación planteada en esta revisión sistemática.

**Tabla X. Resumen de estudios seleccionados tipo Series de caso**

ID	Autor Año	Ev y Seg	Cáncer	Grupos	Tto	Rx	Flujo salival	Lesiones de Caries	Resultado variable principal
							Diag.	Sev/Act	
14	Bektas K 2013	Seguimiento de 48 meses en caso 1, 24 meses en caso 2 y 12 meses en caso 3, luego c/ uno tuvo seguimiento cada 6 meses	Carcinoma nasofaríngeo Caso 1: Grado III Caso 2: Grado IVC Caso 3: Grado IVB	3 pacientes	Radioterapia o Radioterapia + Quimioterapia	Caso 1: 66 Gy Caso 2: 70 Gy Caso 3: 68 Gy	Xerostomía	Caso 1: Caries activa post radioterapia, las cuales fueron restauradas con CIV (Clase I de Black en dientes 1.4, 1.6, 2.4 y 2.6, Clase II en 3.4 y 3.5, Clase IV en 4.2 y 4.3, Clase V en 3.4, 3.5, 4.4 y 4.5) Caso 2: Caries activa post radioterapia las cuales fueron restauradas con CIV (Clases II en 1.4 y 2.2, Clase III en 4.6 y Clase V en 1.4, 1.5, 1.7, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 3.5, 3.6, 3.7, 4.6 y 4.7) Caso 3: Caries activas severas post radioterapia, restauradas con CIV (Clase I de Black en 1.4 y 4.6, Clase II en 2.4, 2.5, 3.6 y 3.5, Clase IV en 1.1, 2.1 y 4.1, Clase V en 4.3 y 4.4)	Se condice con la literatura la relación entre dosis de RT superiores a 40 Gy y recuperación no satisfactoria de glándulas salivales, en este estudio los 3 pacientes tenían NPC y fueron tratados antes de que estuviera en uso la IMRT, por lo que se aplicó EBRT, la cual se sabía provoca xerostomía grave siendo todas las dosis mayores a 40 Gy para glándulas parótidas. El tamaño y estadio del tumor, además del volumen de glándula salival irradiada también actúan sobre la hiposalivación. Esta hiposalivación no solo afecta la mucosa oral y funciones como hablar, masticar y tragar, sino que también la dentición severamente, pudiendo ocurrir caries por radiación, generalmente en superficies cervicales e incisales. En este caso el tratamiento con los pacientes fue consistente con la literatura, pues se enfatiza la importancia de los procedimientos dentales para la atención de apoyo al cáncer, buscando una supervivencia con mejor calidad de vida.
15	Escoda J 2011	-	Carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma	22 pacientes	Radioterapia	-	Xerostomía	2 pacientes presentaron caries posterior a la radioterapia (16.6%)	El artículo reconoce la relación entre la hiposalivación y las caries citando otros estudios "La xerostomía puede producir una modificación patogénica de la flora oral y aumenta el riesgo de caries dental", sin embargo, no genera una relación a partir de los datos que obtuvo.
16	Gu MF 2012	Antes de 3DCRT, en 3DCRT, ~ 1 año después de 3DCRT, ~ 3 años después de 3DCRT, ~ 5 años después de 3DCRT y > 5 años después	Carcinoma nasofaríngeo (NPC)	511 pacientes divididos según: - Los recién confirmados sin ningún tratamiento - Los que recibieron 3DCRT - Los supervivientes sin cáncer que alguna vez recibieron el tratamiento con 3DCRT. - Los que no recibieron tratamiento	Radioterapia y Radioterapia + Quimioterapia	Dosis nasofaríngea: 60-80 Gy/día Dosis de cuello: 46-76 Gy/día.	Xerostomía	Los pacientes que estaban bajo 3DCRT informaron puntuaciones más altas que aquellos después de 3DCRT en xerostomía, caries, pérdida de audición y resopidos.	La 3DCRT tuvo un impacto significativo en la mayoría de las complicaciones, tales como xerostomía y caries, en estas dos variables incluso se pudo ver un efecto prolongado. Además la xerostomía se veía aumentada cuando la glándula parótida era dañada. Los autores sin embargo no establecen una relación entre ambas complicaciones
17	Karmioli M 2012	-	Carcinoma Epidermoide	5 pacientes	Radioterapia (teleterapia) en todos los casos, y sólo en el cuarto, además se realizó una cirugía de disección	Paciente 1: 55 Gy Paciente 2: 60 Gy Paciente 3: 60 Gy Paciente 4: 50 Gy, un año después se administraron 40 Gy adicionales por recurrencia Paciente 5: 69,5 Gy	-	<i>Pre-radioterapia:</i> Paciente: 1. No se detectaron lesiones cariosas 4. Caries de ambos primeros molares inferiores hipoplásicos. Todos los demás dientes estaban libres de caries. <i>Post-radioterapia</i> 1. 8 meses después: Se describe pérdida de esmalte en todas las superficies dentales restantes y dentina blanda → No se describe caries 2. 6-8 meses después: destrucción de esmalte, radiotransparencia coronal en radiografías, consistencia gomosa y invasión cariosa generalizada, en su mayoría superficial, de la dentina sin áreas definidas de cavitación 3. 11 meses después: caries por radiación fue generalizada y severa con grandes áreas de pérdida de esmalte 4. 2 años después: había algo de caries cervical junto con múltiples lesiones cariosas pequeñas puntiformes en las superficies oclusales de los dientes posteriores. 5. 4 años después: lesiones anulares cervicales afectaron a casi todos los dientes y la dentina, que estaba profundamente teñida y ablandada, quedó expuesta.	Como resultado post RT se produce una desmineralización rápida y generalizada, además de la pérdida de estructura dental incluso en superficies dentales "inmunes" a la caries. Los autores creen que esto se puede explicar debido a la irradiación que sufren las glándulas salivales y por lo tanto, a las reducciones drásticas resultantes del flujo salival, cambios en su composición, combinados con una dieta blanda, alta en carbohidratos y una mala higiene bucal, producirían grandes acumulaciones de placa bacteriana altamente acidógena y, por lo tanto, cariogénica.

Ev. y Seg.: Tiempos de evaluación y seguimiento. Cáncer: Tipo de cáncer. Grupos: Materiales y cantidades. Tto: Tipo de tratamiento anticáncer recibido por los pacientes. Rx: Tipo de radioterapia recibida y dosis en Gy. Med Flujo salival: Método de medición. Diag.: Diagnóstico salival por grupo. Sev/act: Características de severidad y actividad en lesiones de caries. Resultado variable principal: Respuesta que dan los autores a la pregunta de investigación planteada en esta revisión sistemática.

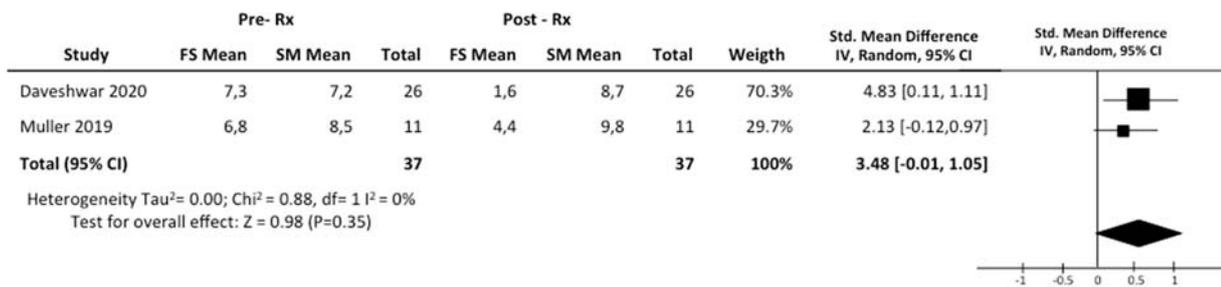
**Tabla XI. Resumen de estudios seleccionados tipo Casos y Controles**

ID	Autor Año	Ev y Seg	Grupos	Edad	Masc.	Flujo salival			Lesiones de Caries	Resultado variable principal
						Med.	Diag.	Comp.	Sev/Act	
19	Brown L 1981	2 veces antes de la RT, una vez por semana durante la RT, a intervalos de 3 meses durante el 1º año post RT y cada 6 meses a partir de entonces.	Casos: 36 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento con RT Controles: 16 Pacientes sin cáncer, con experiencia de caries y presencia intraoral de S Mutans y Lactobacillus sp.	Casos: 17,4 a 86,5 Control es: 22 a 56	Casos: 65% Control es: 50%	Flujo salival estimulado y en reposo	“36 pacientes con cáncer xerostómico”	Casos: Poseen mayor nivel de cepas de S. mutans y L fermenti previo a la radioterapia, a partir de la segunda semana de radioterapia S sanguis y L fermento aumentan y alcanzan su punto máximo a los 6 meses post radioterapia. - Los pacientes se dividieron en IgA sobre la media o bajo la media de la población total, el grupo de IgA alta es de 14 pacientes y el de IgA es de 22 pacientes, siendo significativamente menores que los del grupo de IgA alta y mostraron un aumento gradual con el tiempo, mientras que los de IgA alta aumentaron dos veces durante la radioterapia, manteniéndose elevados a partir de entonces. - S. Sanguis y L fermenti mostraron patrones similares a los niveles de IgA. Grupo Sin caries: Poseían niveles significativamente más altos de IgA (p<0,001), se determina que el CPOS aumenta en pacientes con IgA baja. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IgG en saliva entre los grupos con y sin caries.	Los pacientes se agruparon en Sin caries o Con caries según actividad posterior a la radioterapia. Grupo Sin caries: 13 pacientes Grupo con caries: 23 pacientes que desarrollaron un promedio de 17,6 nuevas lesiones post radioterapia, yendo desde 1 a 77 nuevas lesiones por individuo.	A partir de los resultados lo más importante es que los niveles de IgA en saliva y los títulos de aglutinación de saliva contra S. mutans se relacionaron inversamente con los recuentos de S mutans en placa y actividad de caries después de la irradiación. El hecho de que los pacientes con cáncer fueran considerablemente mayores que el grupo de control puede explicar algunas de las diferencias inmunológicas entre los grupos. Independientemente del régimen de prevención de caries, todos los sujetos que no desarrollaron caries demostraron una mayor respuesta inmunológica a S. mutans posterior a la irradiación que aquellos con caries activas a pesar del extenso daño por radiación a las glándulas salivales principales. Finalmente el nivel significativamente mayor de IgA en saliva y títulos de aglutinación de saliva en los pacientes con caries inactivas después de la irradiación no es evidente.

Ev. y Seg.: Tiempos de evaluación y seguimiento. Grupos: Materiales y cantidades. Edad: Edad de participantes (Rango). Masc.: % de participantes de sexo masculino. Med Flujo salival: Método de medición. Diag.: Diagnóstico salival por grupo. Comp. Saliva: Componentes encontrados en la saliva como IgG, proteínas y bacterias. Sev/act: Características de severidad y actividad en lesiones de caries. Riesgo cariog: Riesgo cariogénico pre y post Rx. Resultado variable principal: Respuesta que dan los autores a la pregunta de investigación planteada en esta revisión sistemática

## Análisis cuantitativo

Se realizó una metanálisis de los estudios tipo ECAs realizados por Daveshtar S. y Muller V., ya que la similitud de sus metodologías permitía comparar los hallazgos obtenidos según las variables. A partir del análisis estadístico no se obtuvieron diferencias en los OR de los estudios (Gráfico X), por lo cual el metanálisis no arrojó resultados de distinción, demostrando una amplia variedad de estudios, sin diferencias significativas respecto al riesgo.



**Figura VII.** Grafico tipo Forest Plot para test de Metanálisis.

Pre-Rx: Previo a la radioterapia

Post-Rx: Posterior a la radioterapia

FS: Flujo salival

SM: Streptococcus Mutans

Std: Estadística

## DISCUSIÓN

Esta es una de las primeras revisiones sistemáticas en abordar la presencia de alteraciones del flujo salival y caries dental posterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. A partir de toda la información analizada, es posible determinar que existen estudios suficientes y de calidad adecuada para responder de forma favorable a la pregunta de investigación, confirmando la existencia de una relación entre las variables principales.

El ensayo clínico aleatorizado (ECAs) realizado por Hey J. es considerado un referente dentro de esta revisión sistemática, debido a su alto nivel de calidad. En cuanto a la pregunta de investigación responde de forma favorable, pues confirma la relación entre variaciones en el flujo salival completo estimulado y el daño por radiación en los tejidos duros dentales. Pero uno de los alcances más importantes que realiza es la importancia de enfocar los estudios a la evaluación de la calidad de la saliva, más que en las variaciones de cantidad pues este último puede ser un parámetro no confiable, ya que en individuos sanos esta podría variar hasta en un 44% en el tiempo. A pesar de esto, el estudio concluye que las variaciones en el flujo salival completo estimulado afectan la extensión del daño por radiación en el tejido duro dental, respondiendo de forma favorable a la pregunta de investigación <sup>43</sup>.

A partir del alcance realizado por el estudio de Hey J, se vuelve importante analizar el eje central de los 19 estudios incluidos en esta revisión sistemática, de los cuales se determinó que la mayoría se centró solo en el estudio de la cantidad de saliva, midiendo tanto flujos salivales estimulados como no estimulados, mientras que menos de la mitad (47.3%) abordaron además aspectos asociados a la calidad de la saliva, entre los cuales, 9 abordaron los tipos de colonias bacterianas presentes en la saliva (ID: 1, 2, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 19), 4 abordaron el pH salival (ID: 1, 2, 11, 12) y solo 2 estudios abordaron las inmunoglobulinas, específicamente la IgA en la saliva (ID: 5, 19) <sup>44,48,46,47,49,50,55,52,61</sup>.

Entre los principales hallazgos de los estudios tipo ECAs de mediana calidad, se encuentran las consecuencias que genera la radioterapia en la cavidad oral, de las cuales se destacan alteraciones en la saliva tanto en su cantidad como su calidad. Por ejemplo, en el estudio de Daveswar S. se observa que posterior a la radioterapia existió una reducción de la salivación y su pH <sup>45</sup>, esto concuerda con lo planteado por Brown L. en sus dos estudios, donde se describe que la microflora oral altamente

acidógena relacionada a la xerostomía post radioterapia produce un desequilibrio en la relación de las bacterias con la saliva y la caries <sup>46,47</sup>. En base a lo anterior se puede determinar la existencia de un mayor riesgo de desarrollar caries posterior a la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, considerándolo un desafío extremadamente potente.

Dentro de los estudios tipo cohorte que se centran tanto en el análisis de la cantidad como la calidad de la saliva se encuentran aquellos que a su vez presentan un alto nivel de calidad en cuanto a los dominios llave, como lo son los realizados por Almstahi A. y Beer K. <sup>49,50</sup>. De los cuales, si bien en el primero no se encontró correlación estadísticamente significativa entre el estado de caries y la tasa de secreción salival, esto se atribuye a que la radiación fue recibida en relación a las glándulas labiales menores, que aportan un menor caudal salival respecto a las glándulas bucales. Además, los pacientes en que se realizaron las mediciones fueron consistentes con un tratamiento de enjuague fluorado al 0.2% posterior a la radioterapia, lo que pudo disminuir su riesgo cariogénico <sup>49</sup>.

En cuanto al estudio de Beer K., este reporta que posterior a la radioterapia los pacientes presentan una disminución del flujo salival que puede llevar a un aumento en las lesiones de caries respondiendo positivamente a la pregunta de investigación. Además, se determinó que aquellos pacientes que reciben tratamiento unilateral poseen mejores condiciones de flujo salival, pH, capacidad buffer y niveles de *Streptococcus mutans* respecto a aquellos que son irradiados de forma bilateral, sumado a esto se considera que la preservación de la glándula parótida tendrá un efecto beneficioso para contrarrestar esta alteración y sus consecuencias <sup>50</sup>.

En cuanto a los estudios tipo cohorte de mediana calidad, si bien evaluaron aspectos diferentes, todos se basan en que posterior a la radioterapia los pacientes presentan una disminución en el flujo salival. Según Sun H. esto resulta inevitable una vez que la dosis de radiación supera los 20 Gy, momento en que los pacientes desarrollarán xerostomía en diversos grados, siendo una alteración que parece persistir en el tiempo <sup>54</sup>. Respecto al estudio realizado por Schwarz E., este reporta una correlación estadísticamente significativa entre los recuentos bacterianos, caries, pH y flujo salival, además de una relación directamente positiva entre el número de meses transcurridos desde la finalización de la radioterapia y el número de COPD <sup>55</sup>.

Todo lo anterior se condice con lo visto en la revisión narrativa de la literatura, realizada por Kielbassa et al. donde se describe que posterior a la radioterapia por

cáncer de cabeza y cuello, el tejido de las glándulas salivares de los pacientes irradiados responde de forma aguda, disminuyendo rápidamente y en los primeros días la tasa del flujo salival, llegando eventualmente a menos del 10% del valor inicial. Además, reporta que la radioterapia en estos pacientes da como resultado un cambio en la composición salival y aumento de microorganismos acidogénicos, debido al cambio en el flujo, disminución de la capacidad buffer y del pH, generando un ambiente cariogénico, con dificultad de generar remineralización en los tejidos duros y por lo tanto, favoreciendo el proceso de desmineralización y caries <sup>62</sup>. Esto es consistente con lo descrito en un estudio de revisión por Schweyen et al. que indica que los cambios generados en la sialoquímica posterior a radioterapia, son también responsables de la disminución del flujo salival, y de la pérdida de componentes protectores que propician la colonización patógena de la microflora oral, y por ende el desarrollo de la desmineralización de los tejidos duros, especialmente en zonas como el límite esmalte-dentina y la dentina <sup>63</sup>.

En cuanto a los artículos tipo serie de casos incluidos en este estudio, el realizado por Escoda J., presenta alto nivel de calidad, mientras que el realizado por Bektas K. presenta riesgo de sesgo medio. Ambos aportan relaciones entre la presencia de xerostomía o hiposalivación y modificaciones patogénicas de la flora oral que aumentan el riesgo cariogénico cuando se aplican dosis de radioterapia sobre los 40 Gy, además de relacionar estas variaciones del flujo salival con la calidad de vida de los pacientes, quienes pueden ver afectadas funciones como habla, la masticación y deglución <sup>57,58</sup>.

Es por esto que los resultados de esta revisión sistemática adquieren una implicancia importante en el tratamiento dental clínico de los pacientes irradiados con cáncer de cabeza y cuello, quienes al aumentar su riesgo de desarrollar caries dental, deben tomar medidas orientadas por un profesional para el cuidado de su salud bucal. Al-dakkak et al. refuerza esta idea, otorgándole un alto nivel de relevancia al tratamiento de radiación frente a la aparición de caries dental, ya que en su revisión sistemática pudo verificar que de los distintos tratamientos de radioterapia que reciben los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, generan índices de COPD más altos, debido a la xerostomía asociada al daño producido en las glándulas salivales, y que incrementa de forma significativa el riesgo de aparición de caries post-radioterapia en estos pacientes

<sup>64</sup>.

En cuanto al único estudio tipo casos y controles incluido en esta revisión, el cual corresponde al realizado por Brown L., este presenta un mediano riesgo de sesgo y entre sus principales hallazgos está la determinación de que los niveles de IgA en saliva y los títulos de aglutinación de saliva contra *S. mutans*, se relacionan inversamente con los recuentos de *S. mutans* en placa y actividad de caries después de la irradiación. Además, apuntó a que los pacientes con cáncer poseían mayor nivel de cepas de *S. mutans* y *L. fermenti* previo a la radioterapia, y que a partir de la segunda semana de radioterapia aumentaban y alcanzaban su punto máximo a los 6 meses post radioterapia. En cuanto a las IgA, el estudio determinó que el índice COPS aumentaba en los pacientes con IgA baja, encontrándose niveles significativamente más altos entre los pacientes que no presentaron caries <sup>61</sup>.

A partir de la información revisada, rescatada y analizada en esta revisión, cobra vital importancia la motivación de los pacientes, quienes deben recibir instrucciones intensivas en higiene bucal y consejos dietéticos con el fin de generar cambios en sus hábitos alimenticios, como lo son, la reducción de la frecuencia de la ingesta de azúcar e ingerir más alimentos fibrosos. Los pacientes deben ser citados a intervalos regulares durante y después del tratamiento, recomendando administración de un enjuague bucal con flúor para reducir el riesgo de caries dental, mientras que para la xerostomía, se pueden administrar sustitutos salivales. De esta manera se logra prevenir la aparición de caries, reducir la necesidad de extracciones dentales después de la radioterapia y minimizar el riesgo de osteorradionecrosis, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes <sup>49,53</sup>.

Entre las limitaciones de esta revisión sistemática se encuentra la presencia de tiempos de seguimiento variables, diferentes tipos de cáncer de cabeza y cuello, junto a una gran variedad de tratamientos, en cuanto a tipo de radioterapia, dosis administradas y combinación o no con quimioterapia. Además, muchos de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que fueron seleccionados vieron disminuida su calidad, debido a que las características de tratamiento de estos pacientes, vuelven difícil generar una muestra que permita cumplir con los criterios de evaluación de aleatorización y cegamiento, por lo que se ve favorecida la selección por conveniencia de la muestra.

Sumado a lo anterior, el hecho de que solo se encontrara y seleccionara una revisión sistemática relacionada con la pregunta de investigación, la cual corresponde a la realizada por Lieshout H., indica una falta de estudios de este tipo en la literatura. El estudio mencionado presenta un mediano nivel de calidad y a la vez sus resultados

responden favorablemente a la pregunta de investigación, indicando que existe relación entre las alteraciones del flujo salival y la presencia de caries dental en pacientes con cáncer de cabeza y cuello posterior a la radioterapia, lo cual se relaciona con cambios en la microflora y proteínas bacterianas presentes en la saliva, apoyando los hallazgos realizados por Hey J., en su ensayo clínico respecto a la importancia de la evaluación de la calidad de la saliva <sup>56,43</sup>.

## CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática demostró que existe una relación positiva entre la presencia de caries dental y alteraciones del flujo salival, posterior al tratamiento de radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Además de una relación entre las variables principales mencionadas, con cambios en la microflora y proteínas bacterianas presentes en la saliva, estableciéndose una correlación estadísticamente significativa entre los recuentos bacterianos, caries, pH y flujo salival.

En base a lo anterior y a lo revisado en este estudio, es que cobra vital importancia la motivación, instrucción en higiene bucal y generación de cambios en hábitos alimenticios, que reciben los pacientes por sus tratantes, junto a las citas regulares durante y después del tratamiento, en el proceso que viven al ser sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello. De esta manera se logra prevenir la aparición de caries después de la radioterapia y minimizar el riesgo de osteorradionecrosis, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

Es necesario contar con nuevos estudios clínicos centrados en el análisis de la calidad de la saliva, con el fin de confirmar la importancia de esta en la aparición de caries post-radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, para proporcionar nuevo sustento literario que permita desarrollar revisiones sistemáticas con nuevos enfoques y mayor grado de especificidad.

## **SUGERENCIAS**

A modo de sugerencia, es importante para futuros estudios abordar y observar más de cerca aspectos asociados a la calidad de la saliva después de la radioterapia. En primer lugar, porque la calidad de la saliva puede ser de mayor importancia para evitar la aparición de caries que la tasa de flujo salival y en segundo lugar, debido a que no existe certeza de que la medición del flujo salival sea útil para determinar el estado funcional de las glándulas salivales post radioterapia <sup>43</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhide SA, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *Br J Radiol*. 2012 May; 85(1013):487-94. DOI: 10.1259/bjr/85942136
2. Jham BC, da Silva AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Sep-Oct 72(5):704-8. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)31029-6
3. Chua DT, Tian Y, Wei WI. Late oral complications following radiotherapy for head and neck cancers. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007 Sep; 7(9):1215-1224. DOI: 10.1586/14737140.7.9.1215
4. Goncalves LM, Palma RG, Paula FW, Oliveira HF, Nelson P, Silva LA, et al. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *J Dent*. 2014 Aug; 42(8):986-92. DOI: 10.1016/j.jdent.2014.05.011
5. Scannapieco FA, Torres G, Levine MJ. Salivary  $\alpha$ -Amylase: Role in Dental Plaque and Caries Formation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1993, 4(3), 301–307. doi:10.1177/10454411930040030701
6. Gornowicz A, Bielawska A, Bielawski K, Grabowska S, Wójcicka A, Zalewska M, et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(4):711–6
7. Yang TY, Zhou WJ, Du Y, Wu ST, Yuan WW, Yu Y, et al. Role of saliva proteinase 3 in dental caries. *Int J Oral Sci*. 2015 Sep; 7(3):174–178. DOI: 10.1038/ijos.2015.8.
8. Bardow A, Lykkeaa J, Qvist V, Ekstrand K, Twetman S, Fiehn NE. Saliva composition in three selected groups with normal stimulated salivary flow rates, but yet major differences in caries experience and dental erosion. *Acta Odontol Scand*. 2014 Aug; 72(6):466-73. DOI: 10.3109/00016357.2013.860621.
9. Germano F, Melone P, Test D, Arcuri L, Marmioli L, Petrone A, et al. Oral complications of head and neck radiotherapy: prevalence and management. *Minerva Stomatol*. 2015 Aug; 64:189-202.
10. Sim C, Walker GD, Manton DJ, Soong YL, Wee J, Adams GG, et al. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Aust Dent J*. 2019 Mar; 64(1):47-54. DOI: 10.1111/adj.12658.
11. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar; 67(2):122-137. DOI: 10.3322/caac.21389
12. Purohit S, Bhise R, Lokanatha D, Govindbabu K. Systemic therapy in head and neck cancer: changing paradigm. *Indian J Surg Oncol*. 2013 Mar; 4(1):19-26. DOI: 10.1007/s13193-012-0197-4
13. Jou A, Hess J. *Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer*. *Oncol Res Treat*. 2017;40(6):328-332. doi: 10.1159/000477127.

14. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Mar;91(3):386-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017.
15. Kaidar-Person O, Gil Z, Billan S. Precision medicine in head and neck cancer. *Drug Resist Updat.* 2018 Sep;40:13-16. doi: 10.1016/j.drug.2018.09.001.
16. Cohen N, Fedewa S, Chen A. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018 Nov;30(4):381-395. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.001.
17. Hartmann S, Grandis JR. Treatment of head and neck cancer in the elderly. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Oct;17(14):1903-21. doi: 10.1080/14656566.2016.1220540. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27643444.
18. Karam SD, Raben D. Radioimmunotherapy for the treatment of head and neck cancer. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):e404-e416. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30306-7.
19. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, Enderling H, Kim S, Rishi A, Moros EG, Harrison LB. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):e266-e273. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30252-8.
20. Yeh SA. Radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Plast Surg.* 2010 May;24(2):127-36. DOI: 10.1055/s-0030-1255330.
21. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2019 Jun;46(3):233-245. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.002.
22. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, Corry J, Mendenhall WM, Smee R, Rinaldo A, Ferlito A. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017 Sep;59:79-92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003.
23. Caudell JJ, Torres JF, Gillies RJ, Enderling H, Kim S, Moros EG, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):266-273. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30252-8.
24. González WA, Santos AR, Carvalho MA, De Andrade ER, Ajudarte LM. Criterios de Evaluación Odontológica Pre-Radioterapia y Necesidad de Tratamiento de las Enfermedades Orales Post-Radioterapia en Cabeza y Cuello. *Int. J. Odontostomat.* 2010 Dic;4(3):255-266 doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2010000300008>
25. Azevedo L, De Lima A, Machado M, Grégio A, de Almeida P. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice.* 2008;9(3):72-80.
26. Hernández AA, Moya GC. Características y propiedades físico-químicas de la saliva: Una revisión. *UstaSalud.* 2012;11(2):102-112. doi: <https://doi.org/10.15332/us.v11i2.1123>
27. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia. *Dent Clin N Am.* 2016 Apr;60(2):435-443. doi: 10.1016/j.cden.2015.11.003.

28. Carpenter GH. The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annu Rev Food Sci and Technol*. 2013;4(1):267-276. doi: 10.1146/annurev-food-030212-182700
29. Pila K, Papas A. Xerostomía: etiología y manejo clínico. *Nutr Clin Care*. 2001; 4: 15-21
30. Millsop J, Wang E, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics in Dermatology*. 2017;35(5):468-476.
31. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. 2017;66:64-74.
32. Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz. oral res*. 2017 Jan 16;31(14). doi: 10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0014
33. Rathee M, Sapra A. *Dental Caries*. StatPearls Publishing. 2020 Jan.
34. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet*. 2007 Jun 6-12;369(9555):51-59. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2
35. Almståhl A, Wikström M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Arch. Oral Biol*. 2003 May; 48(5):337-344. doi:10.1016/S0003-9969(02)00200-5
36. Aguiar GP, Jham BC, Magalhães CS, Sensi LG, Freire AR. A Review of the Biological and Clinical Aspects of Radiation Caries. *J Contemp Dent Pract* 2009 July; (10)4:083-089.
37. Longbottom CL, Huysmans MC, Pitts NB, Fontana M. Glossary of Key Terms. *Monographs in Oral Science*. 2009 Jun; 21:209-216. doi: 10.1159/000224225
38. Castellanos JE, Marín LM, Úsuga MV, Castiblanco GA, Biermann SM. La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental. *Univ Odontol*. 2013 Jul-Dic;32(69):49-59.
39. Gomez AS, Lopez CA, Fuentes LE, Caballero GQ. Consecuencias de la radioterapia en las afecciones de cabeza y cuello. *AMC*. 1998;2(1)
40. Chang DT y Sandow PL Commentary: How radiation damages teeth: Getting to the root of the problem. *Practical Radiation Oncology*. 2011; 1(3), 149–151.
41. de Barros da Cunha SR, Ramos PAM, Nesrallah ACA, Parahyba CJ, Fregnani ER, Aranha ACC. The Effects of Ionizing Radiation on the Oral Cavity. *J Contemp Dent Pract* 2015;16(8):679-687.
42. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. *Nhlbi.nih.gov*. 2021 [cited 27 February 2021]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
43. Hey J, Seidel J, Schweyen R, Paelecke-Habermann Y, Vordermark D, Gernhardt C et al. The influence of parotid gland sparing on radiation damages of dental hard tissues. *Clinical Oral Investigations*. 2012;17(6):1619-1625.
44. Spak C, Johnson G, Ekstrand J. Caries Incidence, Salivary Flow Rate and Efficacy of Fluoride Gel Treatment in Irradiated Patients. *Caries Research*. 1994;28(5):388-393.

45. Daveswar S, Kapoor S, Daveswar M. Quantitative polymerase chain reaction analysis of cariogenic streptococcus mutans in saliva of oral and laryngeal cancer patients undergoing radiotherapy: A clinical study. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2020;10(2):91-96.
46. Brown L, Dreizen S, Daly T, Drane J, Handler S, Riggan L et al. Interrelations of Oral Microorganisms, Immunoglobulins, and Dental Caries Following Radiotherapy. *Journal of Dental Research*. 1978;57(9-10):882-893.
47. Brown L, Dreizen S, Handler S, Johnston D. Effect of Radiation-Induced Xerostomia on Human Oral Microflora. *Journal of Dental Research*. 1975;54(4):740-750.
48. Müller V, Belibasakis G, Bosshard P, Wiedemeier D, Bichsel D, Rücker M et al. Change of saliva composition with radiotherapy. *Archives of Oral Biology*. 2019;106.
49. Almståhl A, Finizia C, Carlén A, Fagerberg-Mohlin B, Alstad T. Explorative study on mucosal and major salivary secretion rates, caries and plaque microflora in head and neck cancer patients. *International Journal of Dental Hygiene*. 2018;16(4):450-458.
50. Beer K, Zehnder D, Lussi A, Greiner R. Sparing of contralateral major salivary glands has a significant effect on oral health in patients treated with radical radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol*. 2002;178(12): 722–726.
51. Mougeot J, Stevens C, Almon K, Paster B, Lalla R, Brennan M et al. Caries-associated oral microbiome in head and neck cancer radiation patients: a longitudinal study. *Journal of Oral Microbiology*. 2019;11(1).
52. Keene H, Daly T, Brown L, Dreizen S, Drane J, Horton I et al. Dental Caries and Streptococcus mutans Prevalence in Cancer Patients with Irradiation-Induced Xerostomia: 1–13 Years after Radiotherapy. *Caries Research*. 1981;15(5):416-427.
53. Kapoor S, Daveswar S, Sheth K, Daveswar M, Batra R, Agrawal V. Effect of Radiotherapy on Cariogenic Organism Streptococcus sobrinus in Saliva in Head and Neck Cancer: A Clinical Study. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19(8):929-932.
54. Sun H, Gao X, Deng J, Li N, Lu H. Progress of oral sequelae during head-neck radiotherapy. *Chin J Dent Res*. 2010;13(1):51-55.
55. Schwarz E, Chiu G, Keung Leung W. Oral health status of southern Chinese following head and neck irradiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Dentistry*. 1999;27(1):21-28.
56. Lieshout H, Bots C. The effect of radiotherapy on dental hard tissue—a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2013;18(1):17-24.
57. Escoda J, Rodriguez A, Perez S, Gargallo J, Gay C. Dental implications in oral cancer patients. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2011;16(4):508-513.
58. Bektas K, Ozbek C, Yazicioglu O, Karagöz G, Altun M, Meral R et al. Long-term maxillofacial effects of radiotherapy in young nasopharyngeal carcinoma patients: report of 3 cases. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;37(4):407-410.

59. Gu M, Su Y, Chen X, He W, He Z, Li J et al. Quality of Life and Radiotherapy Complications of Chinese Nasopharyngeal Carcinoma Patients at Different 3DCRT Stages. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(1):75-79.
60. Karmiol M, Walsh R. Dental caries after radiotherapy of the oral regions. *The Journal of the American Dental Association*. 1975;91(4):838-845.
61. Brown L, O'Neill P, Dreizen S, Handler S, Riggan L, Perkins D. Relationship Between Saliva and Serum Agglutination Titers and Post-irradiation Caries Activity in Cancer Patients. *Journal of Dental Research*. 1981;60(1):10-15.
62. Kielbassa A, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncology*. 2006;7(4):326-335.
63. Schweyen R, Hey J, Fränzel W, Vordermark D, Hildebrandt G, Kuhnt T. Radiogene Karies: Ätiologie und Möglichkeiten der Prävention. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011;188(1):21-28.
64. Al-dakkak I. The association between cancer treatments and oral diseases. *Evid Based Dent*. 2011;15(1):15-16.