



Facultad de Odontología  
Programa de Especialidad en Patología y Medicina Oral

## **“Mucositis oral y disgeusia asociada a radioterapia y quimioterapia”**

Verónica Peña y Lillo Zumelzu

Prof. Dr. René Martínez Flores  
Tutor de Monografía

Prof. Dr. Wilfredo González Arriagada  
Coordinador Patología y Medicina Oral

Dr. Rodrigo Fuentes Cortés  
Cuerpo Académico

Dr. Ricardo Moreno Silva  
Cuerpo Académico

Dra. Karina Cordero Torres  
Cuerpo Académico

**Valparaíso, Chile  
2017**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis docentes de la especialidad por su vocación, dedicación y apoyo constante. Gracias por transmitirme su pasión por la patología, por confiar en mí y guiarme en este largo camino.

A mi familia por acompañarme durante todo este tiempo, por apoyarme en mis decisiones e incentivarme a seguir adelante a pesar de las dificultades. Muchos de mis logros se los debo a ustedes. Siempre les estaré agradecida.

A mi marido Francisco por su amor y apoyo incondicional. Gracias por motivarme día a día y estar conmigo en los momentos más difíciles; por enseñarme a superar los obstáculos y mostrarme que con voluntad y esfuerzo todo es posible.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. RESUMEN.....   | 7  |
| 2. INTRODUCCIÓN.....  | 8  |
| 3. MARCO TEÓRICO .....  | 10 |
| 3.1 RADIOTERAPIA.....   | 10 |
| 3.1.1 RADIOTERAPIA INTERNA.....   | 11 |
| 3.1.2 RADIOTERAPIA EXTERNA .....  | 12 |
| 3.1.3 RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO.....  | 14 |
| 3.1.4 DOSIS DE RADIACIÓN Y FRACCIONAMIENTO EN CABEZA Y CUELLO.....  | 16 |
| 3.2 QUIMIOTERAPIA.....  | 17 |
| 3.2.1 QUIMIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO .....  | 19 |
| 3.3 CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO.....   | 21 |
| 3.4 TRASPLANTE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS.....   | 21 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS.....  | 22 |
| 5. COMPLICACIONES ORALES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.....   | 22 |
| 5.1 MUCOSITIS ORAL.....   | 23 |
| 5.1.1 DEFINICIÓN Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN .....  | 23 |
| 5.1.2 PREVALENCIA.....  | 24 |
| 5.1.3 FISIOPATOLOGÍA.....   | 24 |
| 5.1.4 FACTORES DE RIESGO.....   | 28 |
| 5.1.4.1 FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE.....  | 28 |
| 5.1.4.2 FACTORES RELACIONADOS CON LA TERAPIA CITOTÓXICA.....  | 30 |
| 5.1.5 MUCOSITIS CAUSADA POR RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO.....  | 31 |
| 5.1.6 MUCOSITIS CAUSADA POR QUIMIOTERAPIA .....   | 32 |
| 5.1.7 MUCOSITIS ASOCIADA AL ACONDICIONAMIENTO PREOPERATORIO EN<br>TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS ..... | 32 |
| 5.1.8 COMPLICACIONES DE LA MUCOSITIS ORAL .....   | 33 |

|  |    |
|--|----|
| 5.1.9 ESTRATEGIAS DE MANEJO .....                                | 33 |
| 5.2 DISGEUSIA.....   | 37 |
| 5.2.1 ASPECTOS GENERALES DEL GUSTO .....                         | 37 |
| 5.2.2 DEFINICIÓN Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN .....                   | 38 |
| 5.2.3 CAUSAS.....  | 40 |
| 5.2.4 DISGEUSIA CAUSADA POR RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO..... | 41 |
| 5.2.5 DISGEUSIA CAUSADA POR QUIMIOTERAPIA.....                   | 42 |
| 6. CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A MUCOSITIS ORAL Y DISGEUSIA.....    | 45 |
| 7. DISCUSIÓN.....  | 47 |
| 8. CONCLUSIONES .....  | 49 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA.....   | 51 |

## **1. RESUMEN**

El tratamiento del cáncer ha evolucionado significativamente en términos de radioterapia y quimioterapia en los últimos años, sin embargo, ambas modalidades de tratamiento tienen un alto potencial de producir efectos tóxicos sobre la mucosa oral generando diversas complicaciones orales como la mucositis y la disgeusia. Ambas representan efectos secundarios tempranos de la terapia oncológica. La prevalencia de la mucositis oral oscila entre un 20% y un 100%, y su aparición y severidad depende de factores relacionados con el paciente y con la terapia citotóxica. Se desarrolla a partir de dosis de radiación acumuladas de aproximadamente 10 Gy y/o con la administración de algunos fármacos quimioterapéuticos, resolviéndose generalmente en un periodo de 2 a 4 semanas. Aunque se han propuesto múltiples tratamientos para la mucositis oral, todavía no existe un Gold standard para su manejo terapéutico. La prevalencia de la disgeusia, en cambio, fluctúa entre un 45% y un 95%, sin embargo, al no ser evidente clínicamente, es escasamente informada. La disgeusia habitualmente no se observa hasta que se administran dosis de 20 Gy. Generalmente es reversible, pero podría continuar indefinidamente. Su desarrollo también se ha asociado a ciertos fármacos antineoplásicos, sin embargo, su estudio en esta área es todavía limitado. Pese a ser un efecto secundario frecuente, actualmente no se ha establecido un consenso sobre su tratamiento preventivo o terapéutico. Ambas complicaciones pueden conducir a alteración del apetito, pérdida de peso y malnutrición, afectando seriamente la calidad de vida del paciente y el pronóstico del cáncer. El rol del odontólogo es fundamental dentro del equipo de salud para prevenir, tratar y monitorear las complicaciones orales inmediatas y tardías propias de la terapia oncológica, y de esta forma aliviar la sintomatología del paciente y prevenir la postergación o el abandono del tratamiento.

## **2. INTRODUCCIÓN**

Según las estimaciones de la OMS para el año 2011, el cáncer actualmente causa más muertes que todas las enfermedades coronarias o accidentes cerebrovasculares. A nivel mundial, según los últimos registros de GLOBOCAN en 2012 (un proyecto de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)), hubo 14,1 millones de nuevos casos de cáncer y 8,2 millones de muertes, con una proyección de 20 millones de nuevos casos de cáncer para el año 2025. Los cánceres más diagnosticados fueron pulmón, mama y colorrectal, siendo el cáncer de pulmón la causa más común de muerte por cáncer. (1)

En Chile, las neoplasias malignas son la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, con 24.592 fallecidos en 2013 (25,6% del total de muertes). Según información proveniente de los registros poblacionales de cáncer entre 2003 y 2007, la tasa de incidencia anual de cáncer en Chile fue de 216,9 por 100.000 habitantes, lo que equivale a aproximadamente 35.000 casos nuevos al año, siendo los más frecuentes estómago, pulmón, vesícula y vías biliares, colon, mama, próstata y cervicouterino. (2)

Respecto del cáncer de cabeza y cuello (CyC) a nivel mundial, éste corresponde al sexto cáncer más frecuente con una incidencia aproximada de 600.000 casos al año. (3) La incidencia de cáncer de labio y cavidad oral en el mundo para el 2012 fue de 4,0 casos nuevos por 100.000 habitantes: 5,5 casos nuevos por 100.000 hombres y 2,5 por 100.000 mujeres. La tasa de mortalidad, en cambio, fue de 2,9 por 100.000 habitantes: 2,7 por cada 100.000 hombres y 1,2 por cada 100.000 mujeres. (4) Las principales causas de cáncer de cabeza y cuello son el uso de tabaco y alcohol, y el virus papiloma humano (VPH). El tabaco causa la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello, y el alcohol aumenta sinérgicamente el riesgo. Históricamente, aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de CyC tienen un historial de consumo de tabaco. Entre los consumidores de tabaco, el riesgo de desarrollar cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe aumenta de 4 a 5 veces, y el de desarrollar cáncer de laringe aumenta 10 veces. Además, las

personas que fuman dos o más paquetes de cigarrillos y beben más de cuatro bebidas alcohólicas por día, el riesgo de desarrollar cáncer de CyC aumenta más de 35 veces. Respecto al cáncer de CyC VPH positivo, se produce principalmente en orofaringe y tiene su origen en los tejidos linfoides de las amígdalas palatina y lingual. Sólo el 20% o menos de las neoplasias malignas VPH positivas son detectadas en otros sitios anatómicos de CyC. El VPH 16 es el genotipo asociado con mayor frecuencia al cáncer de CyC (90%). (5)

En Chile, los registros poblacionales de cáncer de cavidad oral son escasos e incluyen únicamente tres regiones: Antofagasta, Bío y Bío y Los Ríos. En el período 2003-2007, la incidencia de cáncer de la cavidad oral y faringe fue de 3,2 casos nuevos por 100.000 hombres y de 1,2 casos nuevos por 100.000 mujeres. En el periodo 2002-2010, la tasa bruta de mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile fluctuó en un rango de 1,11 a 1,25 por 100.000 habitantes, siendo más alta en hombres que en mujeres: 1,69 por 100.000 hombres y 0,71 por 100.000 mujeres. Del total de fallecidos por cáncer oral y faríngeo un 70,08% correspondió a hombres y un 29,92% a mujeres, mientras que el grupo de 55 años y más fue el más afectado. Los sitios anatómicos más frecuentes de muerte fueron lengua, orofaringe y glándulas salivales mayores. (4) Según un estudio del Instituto Nacional del Cáncer del año 2011, en el que se evaluaron a 137 pacientes con cáncer oral, la supervivencia a los 5 años fue de 56,9% y a los 10 años de 46,3%. La principal ubicación del tumor primario fue la lengua (40,1%), seguido del piso de boca (26,3%) y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma espinocelular (84,7%). (6)

Las modalidades de tratamiento de cáncer actuales están basadas principalmente en cirugía, quimioterapia (QT), radioterapia (RT), terapia hormonal, terapias biológicas (inmunoterapia, terapia génica y terapia molecularmente dirigida), trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o una combinación de estos tratamientos. (7,8) A su vez, si bien la radioterapia de cabeza y cuello, la quimioterapia o una combinación de ambas (RT-QT) contribuyen al control local de la enfermedad y a la supervivencia del paciente, tienen un alto potencial de producir

daño a la mucosa oral debido a su alta tasa de renovación celular (entre 7 a 14 días) (9), provocando efectos tóxicos sobre las células sanas y por ende, dando lugar a diversas complicaciones orales.

El objetivo de esta revisión es proporcionar una actualización de la literatura sobre dos de las principales complicaciones orales, mucositis oral y disgeusia, que afectan significativamente los hábitos alimenticios y la nutrición, generando un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. (10)

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 RADIOTERAPIA**

La radioterapia es una modalidad de tratamiento basada en el uso de rayos de alta energía o sustancias radiactivas para dañar células tumorales y detener su división y crecimiento. Se estima que aproximadamente 2/3 de todos los pacientes con cáncer recibirán RT como tratamiento único o como parte de un protocolo terapéutico más complejo. La radioterapia se basa en el uso de dos tipos principales de radiación: la electromagnética y la particulada. La primera está representada por los rayos X y por los rayos gamma, y la segunda por electrones, neutrones y protones. (11)

La radioterapia se emplea como terapia local o locorregional y se utilizan habitualmente dos métodos terapéuticos para la entrega de esta radiación: la radioterapia interna (braquiterapia), donde la fuente de radiación está en contacto con el tumor, y la radioterapia externa (o teleterapia) donde la fuente de radiación está alejada del paciente. (12) En general, la modalidad de tratamiento que se utilizará (braquiterapia y/o teleterapia), dependerá de la localización del tumor, el tamaño y el tipo de cáncer. (11)

### **3.1.1 RADIOTERAPIA INTERNA**

La radioterapia interna consiste en introducir isótopos radiactivos (como iridio-192, cesio-137, yodo-125 y oro-198) directamente en el sitio del tumor o cerca de éste, de forma temporal o permanente. Se administran altas dosis de radiación a cortas distancias, por lo que se reduce la radiación recibida a los tejidos sanos circundantes al implante. (12)

Según la técnica de implantación y dependiendo del tamaño del tumor y localización, la braquiterapia (BT) puede clasificarse en 4 tipos:

- **BT intersticial:** se indica cuando el tumor está bien localizado y puede implantarse de manera directa en el volumen a tratar en forma de agujas, alambres o semillas. (13)
- **BT intracavitaria:** consiste en la colocación y posicionamiento de aplicadores (dispositivos diseñados especialmente para portar fuentes radiactivas) en una cavidad natural del cuerpo en estrecha proximidad con el tejido blanco, como el útero. (14)
- **BT intraluminal:** las fuentes son aplicadas mediante sondas en una luz, como tráquea o esófago, o incluso dentro de los vasos sanguíneos. (14)
- **BT de contacto:** la fuente radiactiva es puesta en contacto de manera superficial, como en tratamientos oftalmológicos y lesiones de piel o mucosas. (14)

La braquiterapia también puede clasificarse según los rangos de tasas de dosis (baja, media y alta), es decir, según un promedio de radiación otorgada en un tiempo determinado. La BT de baja tasa de dosis (*LDR*) administra de 0.4 a 2 Gy/h, la de

media tasa de dosis (*MDR*) provee de 2 a 12 Gy/h y las tasas de dosis mayores a 12 Gy/h corresponden a alta tasa de dosis (*HDR*). (13)

### **3.1.2 RADIOTERAPIA EXTERNA**

La radioterapia externa emplea varios tipos de radiaciones, de las cuales las más utilizadas en cáncer de cabeza y cuello son el cobalto-60, capaz de emitir energía en forma de rayos gamma, y los aceleradores lineales de partículas (*LINAC*), capaces de suministrar rayos X de alta energía. (11, 12) Desde su introducción en la década de 1950, las máquinas de cobalto 60 eran el agente dominante en la teleterapia, pero fueron superadas por los aceleradores lineales en los años 70 y 80. La base de la máquina cobalto-60 es una fuente sellada de alta actividad que produce rayos gamma de 1,17 MeV y 1,33 MeV. (15) Un acelerador lineal, en cambio, utiliza ondas electromagnéticas de alta frecuencia para acelerar partículas cargadas, generalmente electrones a altas energías. Este haz de electrones puede ser utilizado para tratar tumores superficiales o puede ser dirigido a un blanco (típicamente tungsteno). Esta interacción entre electrones y tungsteno genera rayos X, llamados fotones, (16) con energías que usualmente oscilan entre 6 MV y 20 MV. (15)



**Figura 1. Durante la simulación y el tratamiento de radioterapia, el paciente se inmoviliza en posición supina con una máscara termoplástica a medida. (17)**



**Figura 2. Acelerador lineal. Emite electrones o fotones para su uso en radioterapia externa. (17)**

Entre las modalidades de radioterapia externa, nos referiremos a las dos más utilizadas actualmente: la radioterapia conformada 3D (*3D-CRT*) y la radioterapia de intensidad modulada (*IMRT*).

- **Radioterapia conformada tridimensional:** la *3D-CRT* utiliza imágenes 3D del tumor y los órganos circundantes obtenidas mediante un TAC de diagnóstico en un proceso de planificación anticipada, con el objetivo de que múltiples haces de radiación de una misma intensidad converjan en el sitio del tumor evitándose al máximo las estructuras normales. Esto es posible utilizando colimadores multiláminas que permiten configurar el haz de radiación de forma similar al tumor como sea posible. Una vez dispuestos los campos de radiación, se utilizan algoritmos avanzados para medir la dosis que recibirá cada estructura incluyendo el volumen *target* y las estructuras normales. (16, 18)
- **Radioterapia de intensidad modulada:** la *IMRT* es una modalidad avanzada de radioterapia 3D de alta precisión que utiliza una planificación inversa, es decir, los criterios de distribución de dosis deseados se establecen antes de determinar las disposiciones óptimas de los haces de radiación. La *IMRT* utiliza múltiples haces no uniformes, los cuales han sido optimizados para irradiar al máximo el *target*, minimizando la radiación a las estructuras normales circundantes. Los colimadores multiláminas configuran el haz de radiación para adaptarse a las formas complejas del *target* como cuando el tumor envuelve una estructura crítica. La *IMRT* permite la modulación del haz de radiación, de tal manera que la intensidad de la dosis de radiación es más alta dentro del tumor, mientras que la intensidad en las estructuras críticas es la más baja, por lo tanto, aplica diferentes dosis para diferentes objetivos simultáneamente. Esto se realiza mediante un software de planificación de tratamiento, que divide el haz de radiación en un gran número de haces pequeños y determina la intensidad óptima de cada uno. (16)

Los factores diferenciadores entre la *IMRT* y la *3D-CRT* son la modulación de la intensidad del haz de radiación y la conformación dinámica de éste. (16)

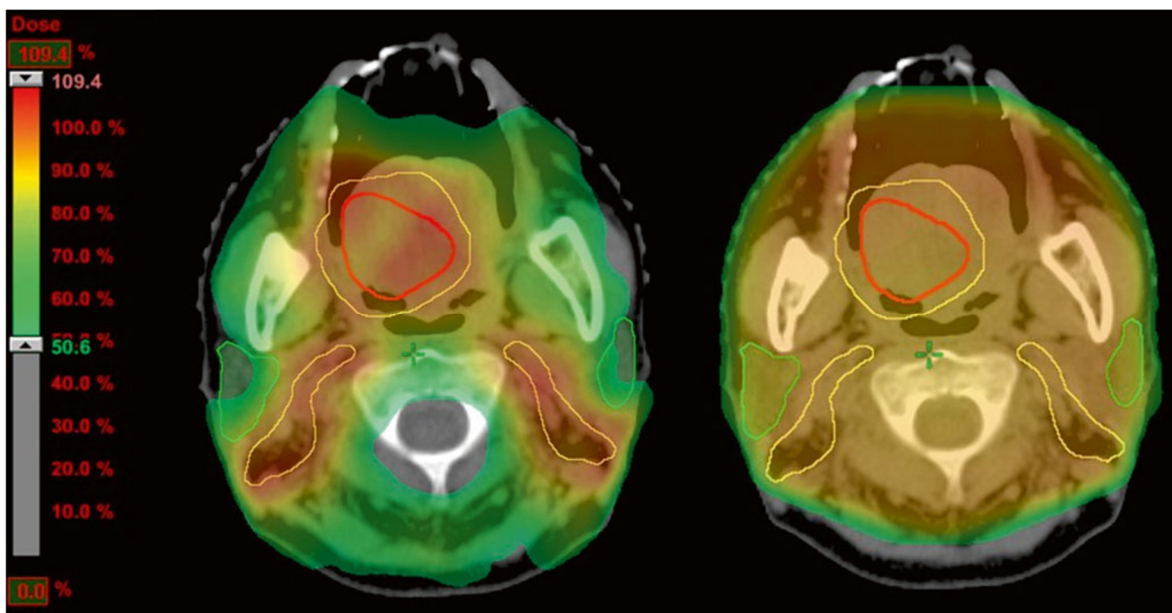


Figura 3. Comparación de las distribuciones de dosis entre *IMRT* (izquierda) y *3D-CRT* (derecha). Las imágenes corresponden a ejemplos de los campos de irradiación para un CEC de lengua derecha (T4N2M0). La *IMRT* se utilizó exitosamente para administrar la dosis al volumen blanco clínico y evitar los órganos en riesgo. Volumen tumoral macroscópico (GTV) en rojo, volumen blanco clínico (CTV) en amarillo y glándulas parótidas en verde. (17)

### 3.1.3 RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO

Según el objetivo terapéutico, la radioterapia de cabeza y cuello se puede clasificar en 4 tipos:

- **RT preoperatoria o neoadyuvante:** asociada o no a quimioterapia, se emplea en tumores de rápido crecimiento o con posibilidad de resección limitada. La respuesta mejora las posibilidades de resección quirúrgica con mayor control local. (14)

- **RT postoperatoria o adyuvante:** mejora el control local y elimina la enfermedad microscópica residual. (14) La indicación de radioterapia de cabeza y cuello en pacientes que ya han recibido cirugía depende del riesgo de recidiva tumoral local y/o del riesgo de metástasis linfática. La radioterapia iniciada antes de las primeras 6 semanas postoperatorias tiene mejor control local y mejor sobrevida en comparación a un inicio tardío. Si es iniciada posterior a 6 semanas, es posible mantener el beneficio siempre que se complete la terapia antes de las 12 semanas posteriores a la cirugía. Fuera de este plazo, la tasa de control local disminuye de forma significativa. (3)
- **RT radical o exclusiva:** se refiere al empleo de radiación como única modalidad de tratamiento, aunque actualmente son escasos los tumores que son tratados con RT única, predominando actualmente los tratamientos mixtos. En mucosa oral, lengua y piso de boca, la radioterapia interna exclusiva se podría utilizar en tumores T1-T2N0, sin embargo, un problema fundamental de su uso exclusivo es su incapacidad para tratar la enfermedad oculta del cuello, reportándose un aumento de la tasa de recurrencia tardía en linfonodos. Respecto de la radioterapia externa exclusiva, se podría emplear en la enfermedad temprana o avanzada cuando el paciente es intolerante a la cirugía debido a un mal estado general o comorbilidades. (19)
- **RT paliativa:** se utiliza para ayudar a los pacientes a controlar los síntomas del cáncer localmente avanzado y metastásico (incurable) con el fin de mejorar su calidad de vida. En cabeza y cuello, la radioterapia paliativa puede ser eficaz para controlar el dolor, hemorragia, disfagia o la dificultad respiratoria. (20)

### **3.1.4 DOSIS DE RADIACIÓN Y FRACCIONAMIENTO EN CABEZA Y CUELLO**

Los factores más importantes considerados para determinar la dosis total de radiación son la localización anatómica del tumor, el tipo histológico, el volumen tumoral total, el aspecto macroscópico del tumor, el grado de oxigenación tumoral y la cinética de proliferación. (14) Otros factores incluyen la tolerancia de los tejidos circundantes, el propósito de la radiación (tratamiento curativo o paliativo), la presencia de enfermedad macroscópica y/o microscópica, entre otras. (16)

La dosis óptima de radiación depende del tamaño tumoral, localización del tumor primario y de si existe compromiso de los linfonodos del cuello. En general, tumores primarios y linfadenopatías requieren un total de 70 Gy o más. La radiación en regiones nodales del cuello de bajo riesgo de enfermedad microscópica requiere un total de 50 Gy o más. En la radioterapia postoperatoria que trata la enfermedad microscópica, generalmente se requieren dosis de radiación de 60-66 Gy. Respecto del fraccionamiento, ningún esquema de fraccionamiento individual ha demostrado ser óptimo para todos los cánceres de cabeza y cuello. (21)

Dentro de los tipos de fraccionamiento se encuentran los siguientes:

- **Fraccionamiento convencional o estándar:** es el más utilizado y consiste en la administración de una fracción diaria de 2 Gy, 5 veces a la semana, de lunes a viernes, por 5 a 7 semanas con fines curativos. (12)
- **Hiperfraccionamiento:** entrega dos o más fracciones diarias con dosis más pequeñas y mantiene el tiempo de tratamiento total o lo reduce ligeramente. Por lo tanto, se administra una dosis biológicamente efectiva más alta al tumor y aumenta la tolerancia de los tejidos normales con respuesta tardía, pero muestra toxicidades agudas similares o mayores a los esquemas de fraccionamiento convencional. (21)

- **Hipofraccionamiento:** consiste en un número reducido de sesiones, pero con dosis mayores por sesión, por lo que se disminuye la dosis total y el tiempo de tratamiento. Se recomienda con fines paliativos o en pacientes con pobre estado funcional. (13)
- **Fraccionamiento acelerado:** consiste en disminuir el tiempo de tratamiento con la misma dosis total. La reducción en el tiempo de tratamiento total disminuye la oportunidad de regeneración de las células neoplásicas durante el curso del tratamiento, (21) pero a su vez aumenta la toxicidad aguda. (14)

El tratamiento de radioterapia en CyC suele durar entre 2 y 7 semanas, dependiendo de la dosis que se administre y del número total de sesiones. La RT dura sólo unos pocos minutos, pero cada sesión demora aproximadamente 15 minutos debido al tiempo que toma preparar el equipo y colocar al paciente en la posición correcta. (12)

### **3.2 QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos citotóxicos capaces de destruir e inhibir el crecimiento y la multiplicación de las células neoplásicas, sin embargo, el gran inconveniente de la quimioterapia es su falta de selectividad, ya que actúa sobre las células neoplásicas y sobre las células normales que se multiplican rápidamente, (8) como las células de la médula ósea, folículos pilosos y células epiteliales del tracto gastrointestinal, lo que explica el desarrollo de múltiples complicaciones debido a su toxicidad. (7)

La mayoría de los agentes quimioterápicos, independiente de su mecanismo de acción específico, son inductores de la apoptosis. Se pueden clasificar en base a su actividad sobre el ciclo celular, dividiéndose en “específicos del ciclo celular” y “no específicos del ciclo celular”. A su vez, los agentes ciclo-específicos se subclasifican en “fase específicos” (actúan en 1 o más fases del ciclo celular, pero

no en todas) y en “no fase específicos” (pueden actuar en cualquier fase del ciclo). Los agentes no ciclo-específicos, en cambio, son aquellos que muestran actividad tanto si la célula está en ciclo como si está en reposo, es decir, pueden causar muerte celular independientemente de su estado proliferativo. (22)

Según su mecanismo de acción, los quimioterápicos se clasifican en:

- **Agentes alquilantes:** dañan la función celular formando enlaces covalentes con los grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo y fosfato en moléculas primordiales. Los sitios más importantes de alquilación son ADN, ARN y proteínas. La acción de estos fármacos depende de la proliferación celular, por lo que no son específicos de fase. (13)
- **Antimetabolitos:** son análogos estructurales de los metabolitos involucrados en la síntesis de ADN y ARN, ejerciendo su actividad citotóxica por inhibición competitiva de los metabolitos normales que se incorporan al ADN y ARN. Son activos en la fase S, por lo que actúan mejor en tumores con altas fracciones de crecimiento. (13)
- **Antibióticos:** antibióticos como la bleomicina, producen oxidación y formación de radicales libres de oxígeno causando ruptura del ADN. En general, afectan la síntesis y función de los ácidos nucleicos. (13)
- **Antraciclinas:** son productos de los hongos *Streptomyces perceretus*. El mecanismo de acción es la intercalación entre las bases de ADN y la inhibición de las topoisomerasas I y II del ADN. (13)
- **Epipodofilotoxinas:** el etopósido y tenipósido son productos semisintéticos derivados de la raíz del manzano (*podophyllum peltatum*). Inhiben la topoisomerasa II inhabilitando la síntesis de ADN, por lo que la célula es detenida en la fase G1. (13)

- **Alcaloides de la vinca:** son derivados de la planta *catharanthus roseus*. Los alcaloides se unen rápidamente a la tubulina en fase S provocando detención celular en la fase M. (13)
- **Taxanos:** son derivados semisintéticos. Promueven el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos deteniendo el ciclo celular en la fase M. (13)
- **Análogos de camptotecinas:** son derivados del árbol *camptotheca acuminata*. Inhiben la topoisomerasa I y con ello la replicación del ADN (fase S). (13)

### **3.2.1 QUIMIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO**

La quimioterapia en el cáncer de cabeza y cuello se puede administrar en diferentes circunstancias de tratamiento:

- **QT paliativa:** cuando la terapia curativa no es una opción de tratamiento en un paciente con enfermedad recurrente o metastásica, frecuentemente se utiliza quimioterapia paliativa con el objetivo de aliviar los síntomas y prolongar la sobrevida. Varios agentes quimioterapéuticos son activos en cáncer de CyC, como compuestos de platino (cisplatino y carboplatino), taxanos (paclitaxel y docetaxel), metrotrexato y 5-fluorouracilo. Éstos pueden utilizarse solos, combinados o en conjunto con agentes molecularmente dirigidos como cetuximab (un inhibidor de *EGFR*), el cual actualmente es la única terapia dirigida aprobada para su uso en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. (23)
- **QT de inducción** (antes del tratamiento local definitivo): corresponde a aquella terapia citotóxica dada como tratamiento inicial a pacientes con cáncer avanzado e irreseccable, en quienes no hay expectativas de

tratamiento local exitoso. (14) Aunque con la terapia de inducción pueden reducirse las metástasis a distancia, no se ha identificado ningún beneficio de supervivencia consistente en el tratamiento de cánceres no laríngeos. Actualmente, no se ha demostrado que la QT de inducción sea una estrategia de tratamiento efectiva, sin embargo, algunos ensayos han establecido el régimen doxetacel, cisplatino y 5-FU como el tratamiento de inducción de elección. (23) En ocasiones, se usa de manera indistinta el término **quimioterapia neoadyuvante**, pero ésta se utiliza como tratamiento inicial en pacientes con cáncer localmente avanzado, pero resecable. (14)

- **QT concurrente** (como parte del tratamiento definitivo simultáneamente con RT): además de los efectos radiosensibilizadores reconocidos de los agentes quimioterapéuticos como los compuestos de platino, existe un efecto independiente de ambas modalidades sobre las células neoplásicas. La RT proporciona un control locorregional, mientras que la quimioterapia actúa sobre la enfermedad sistémica oculta. (23)
- **QT adyuvante** (después del tratamiento local definitivo): la resección quirúrgica continúa siendo el tratamiento inicial de elección para muchos pacientes con cáncer de CyC, particularmente en aquellos con cáncer de cavidad oral. A pesar de los avances recientes en el tratamiento quirúrgico de cáncer de CyC, la recurrencia locorregional y metástasis a distancia siguen prevaleciendo y son con frecuencia la causa de muerte, especialmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada. El riesgo de fracaso es alto en pacientes con márgenes de resección inadecuados, propagación extranodal o afectación múltiple de linfonodos. En estos pacientes de alto riesgo, la cirugía es a menudo seguida de QT adyuvante. Sin embargo, a pesar de este régimen de tratamiento bimodal intenso, las tasas de recurrencia locorregional se aproximan al 30%, con metástasis a distancia en hasta el 25% de los pacientes y una supervivencia de 5 años por debajo del 50%. (23)

### **3.3 CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

La cirugía es uno de los métodos más comunes en el manejo primario de tumores sólidos. (7) La elección del tratamiento quirúrgico depende de la ubicación del tumor, tamaño, proximidad ósea y profundidad de la infiltración. En la mayoría de los casos en que el hueso está involucrado, es necesaria una resección segmentaria del maxilar con reconstrucción microvascular utilizando colgajos libres de fíbula para restaurar la masticación y el contorno facial, y para permitir la colocación de implantes osteointegrados como parte de la rehabilitación dental y orofacial. Por otra parte, la cirugía robótica transoral y la microcirugía láser transoral ofrecen una alternativa quirúrgica mínimamente invasiva que ha ganado terreno en las últimas décadas. La tecnología robótica proporciona un mejor acceso visual y la capacidad de manipular el tejido de una manera que no se puede lograr mediante técnicas transorales no robóticas. Para la reconstrucción de defectos en tejidos blandos orales y orofaríngeos se utilizan colgajos libres de tejido blando, como el del antebrazo radial o muslo lateral. (24)

### **3.4 TRASPLANTE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS**

El trasplante de células madre hematopoyéticas, también conocido como trasplante de médula ósea, forma parte importante de las modalidades de tratamiento para algunas enfermedades como leucemia aguda y crónica, mieloma múltiple y linfomas no Hodgkin, entre otras. Los pacientes que se someten a este procedimiento requieren participar en el acondicionamiento preoperatorio que frecuentemente implica el uso de ciclofosfamida u otro agente quimioterápico e irradiación corporal total. El objetivo es erradicar el cáncer e inducir un ambiente inmunosupresor que permita el trasplante. Aunque el TCMH puede producir más curaciones y remisiones comparado con el tratamiento convencional, también tiende a causar mayor morbilidad y mortalidad, con tasas de mortalidad de menos del 2% para trasplantes autólogos y menos del 10% para trasplantes alogénicos. (7)

#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión de la literatura de los artículos publicados sobre mucositis oral y disgeusia asociada a radioterapia de cabeza y cuello y quimioterapia. Para la búsqueda de los artículos se utilizó la base de datos PubMed-Medline. Las palabras claves utilizadas fueron “oral mucositis”, “mucosal injury”, “dysgeusia”, “taste alteration”, “oral toxicity” y “oral complication” relacionadas con los términos “cancer”, “head and neck cancer”, “chemotherapy” y “radiotherapy” mediante el operador booleano “AND”. Se incluyeron publicaciones en humanos en el idioma inglés o español durante los últimos 10 años y se excluyeron estudios en animales, artículos de opinión y reportes de caso.

#### **5. COMPLICACIONES ORALES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO**

Las principales complicaciones orales de la radioterapia de cabeza y cuello y/o quimioterapia se pueden clasificar en complicaciones tempranas, que ocurren durante o inmediatamente después del tratamiento, y en complicaciones tardías, que se desarrollan meses o años después del mismo (Tabla 1). (25) Estos efectos secundarios asociados con las terapias oncológicas siguen siendo una preocupación fundamental ya que pueden limitar la efectividad del tratamiento y afectar negativamente la calidad de vida, tanto durante como después de la terapia. (26)

**Tabla 1. Complicaciones orales tempranas y tardías asociadas al tratamiento oncológico.** (adaptada de Bascones-Martínez et al. (25))

| <b>Tempranas</b>    | <b>Tardías</b>       |
|---------------------|----------------------|
| Mucositis           | Trismus              |
| Disgeusia           | Caries por radiación |
| Disfagia            | Osteoradionecrosis   |
| Hiposalivación      |                      |
| Sensibilidad dental |                      |
| Infecciones         |                      |

## **5.1 MUCOSITIS ORAL**

### **5.1.1 DEFINICIÓN Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN**

El término mucositis oral fue introducido a fines de 1980 para describir la inflamación inducida por la quimioterapia y/o radioterapia de la mucosa oral. (8) El diagnóstico de mucositis oral está basado principalmente en las manifestaciones clínicas y se presenta como eritema, úlceras con o sin pseudomembranas, sangramiento y dolor en la mucosa bucal, y en algunos casos puede estar acompañado de ardor. (25, 26) Los sistemas de clasificación más utilizados para la MO son la del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos consignada en el manual “*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*” (Tabla 2), que considera los síntomas del paciente, su capacidad de mantener la ingesta oral y la necesidad de intervención clínica, y la de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 3) que se basa en las características clínicas de la mucosa oral y en la capacidad del paciente para ingerir alimentos. (27) Ésta última escala ofrece el beneficio de una evaluación más completa de los signos y síntomas de la mucositis, sin embargo, se limita a la evaluación y juicio del profesional de la salud y no considera la información proporcionada por el paciente. Hoy en día no existe una escala universalmente aceptada para informar la mucositis. (28)

**Tabla 2. Clasificación de la mucositis oral según el Instituto Nacional del Cáncer Americano. (27)**

| <b>Escala</b> | <b>Descripción</b>  |
|---------------|---|
| Grado 1       | Asintomático o síntomas leves. No se requiere intervención.                       |
| Grado 2       | Dolor moderado que no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta. |
| Grado 3       | Dolor severo que interfiere con la ingesta oral.                                  |
| Grado 4       | Consecuencias potencialmente letales. Se requiere intervención urgente.           |
| Grado 5       | Muerte del paciente.  |

**Tabla 3. Clasificación de la mucositis oral según la Organización Mundial de la Salud. (27)**

| <b>Escala</b> | <b>Descripción</b>  |
|---------------|---|
| Grado 0       | Mucosa normal.  |
| Grado 1       | Mucositis leve, eritema y dolor. Dieta normal.                      |
| Grado 2       | Mucositis moderada, eritema, úlceras. Dieta sólida es tolerada.     |
| Grado 3       | Mucositis severa, ulceración grave. Sólo dieta líquida.             |
| Grado 4       | Mucositis con compromiso vital. Imposibilidad de alimentación oral. |

### **5.1.2 PREVALENCIA**

La mucositis oral inducida por radioterapia de cabeza y cuello y quimioterapia, es uno de los efectos secundarios agudos, transitorios y reversibles más debilitantes en el paciente con cáncer. (28) Actualmente, los datos de prevalencia de mucositis son variables debido a la falta de un criterio de clasificación estandarizado y a diferentes factores que pueden condicionar su aparición y severidad, como los regímenes de tratamiento oncológico empleados, la localización del tumor y el estado de salud del paciente. (27, 29) La frecuencia reportada de MO oscila entre un 20% hasta un 100% cuando se consideran todas las severidades de la mucositis, desarrollándose en aproximadamente el 20-40% de los pacientes que reciben QT convencional para tumores sólidos, en el 80-100% de los pacientes bajo RT de CyC y en el 60-85% de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. (29, 30)

### **5.1.3 FISIOPATOLOGÍA**

La patogénesis de la mucositis oral no está completamente comprendida, pero se sabe que incluye mecanismos directos e indirectos. Los directos interrumpen el ciclo celular y producen apoptosis, mientras que los indirectos incluyen la liberación de mediadores de la inflamación, la pérdida del rol protector de la saliva y la neutropenia inducida por el tratamiento. Por otra parte, estos factores pueden

aumentar la probabilidad de que se manifiesten infecciones bacterianas, virales y fúngicas en la mucosa lesionada. (8, 26)

La progresión de la mucositis oral se clasifica en 5 etapas (Figura 4) que se describen a continuación:

- **Iniciación:** se caracteriza por un daño directo al ADN por radiación y/o quimioterapia, generándose especies reactivas de oxígeno (EROs) y la subsecuente muerte de las células epiteliales y endoteliales. (29) Las células lesionadas pueden liberar moléculas de patrón molecular asociadas a daño (DAMPs), que se unen a receptores específicos y contribuyen a la iniciación de la segunda etapa. Los DAMPs son moléculas multifuncionales que son liberadas una vez que se ha producido una lesión celular promoviendo tempranamente la respuesta inmune innata y adaptativa. En ausencia de infección o injuria, tienen un papel fisiológico dentro de la célula, pero adquieren funciones adicionales cuando están expuestas al ambiente extracelular alertando al organismo de daño celular, estimulando la respuesta inflamatoria y finalmente promoviendo el proceso de reparación tisular. Además de liberarse desde células necróticas, y en ciertas condiciones de células apoptóticas, los DAMPs son liberados activamente al espacio extracelular por los leucocitos y otras células en respuesta a componentes microbianos, citoquinas o estrés celular. Respecto de su ubicación dentro o fuera de la célula, los DAMPs son invisibles al sistema inmunológico cuando realizan funciones intracelulares y sólo son visibles cuando están expuestos al ambiente extracelular. (31, 32) La mayoría de los DAMPs son proteínas nucleares, citosólicas y nucleótidos, como HMGB1 (proteína nuclear de unión a ADN no histónica), HSPs (proteínas de choque térmico), histonas, micro ARN, ADN y ARN mitocondrial, entre otras. Sin embargo, no todos los DAMPs se localizan intracelularmente, ya que también pueden ser elementos de la matriz extracelular (como ácido hialurónico, fibrinógeno y fibronectina) que quedan expuestos cuando ésta es degradada. (31)

- **Sobrerregulación/activación:** durante la segunda fase, múltiples eventos ocurren simultáneamente. Se activan una serie de vías de señalización y factores de transcripción, siendo la vía del factor nuclear Kappa-B (FN-kB) uno de los más estudiados. El FN-kB puede ser activado directamente por la quimioterapia y la radiación o indirectamente por los DAMPs. La activación del FN-kB puede conducir a la expresión de hasta 200 genes, los cuales están asociados con la producción de citoquinas proinflamatorias (como TNF-alfa, IL-1 e IL-6), lo que conduce a lesión celular y apoptosis, y con la activación de la COX-2 en fibroblastos y células endoteliales, estimulando la angiogénesis. (29, 33, 34)
  
- **Amplificación de la señal:** las citoquinas proinflamatorias también desempeñan un papel indirecto en la amplificación del daño a la mucosa iniciado por la radiación y la quimioterapia. El TNF- $\alpha$  no sólo genera daño, sino que además lo perpetúa, ya que es un activador del FN-kB, amplificando su respuesta. El TNF- $\alpha$  también activa esfingomielinasas que hidrolizan la esfingomielina de la membrana celular, liberando moléculas de ceramida, alterando la permeabilidad de la membrana celular e induciendo apoptosis. Además, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 pueden activar las metaloproteinasas de matriz, degradando el colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular dañada. (27, 33)
  
- **Ulceración:** Durante esta etapa los pacientes desarrollan ulceraciones sintomáticas profundas que son más propensas a infectarse. La ulceración se produce por varios factores: el daño celular causado por el tratamiento, la respuesta inflamatoria, la colonización bacteriana y el trauma mecánico, generándose así la pérdida de integridad del tejido. Bacterias gram (+) y gram (-) colonizan las úlceras y a su vez liberan moléculas que pueden extender el daño a la mucosa por estimulación directa de macrófagos que liberan citoquinas proinflamatorias. Estas bacterias también pueden migrar a los

vasos sanguíneos, aumentando el riesgo de bacteriemia y sepsis en el paciente. (27, 29)

- **Curación:** la fase de cicatrización de la mucositis oral comienza con una señal de la matriz extracelular. La matriz extracelular (MEC) es una compleja red estructural de proteínas fibrosas, proteoglicanos y glicoproteínas que desempeña un papel fundamental en la señalización entre tejidos. La MEC estimula la migración, proliferación y diferenciación de las células epiteliales, conduciendo a la renovación de la mucosa y al restablecimiento de la flora microbiana local. Finalmente, se produce curación de las úlceras normalizándose los procesos biológicos de división celular. (27, 33, 34)

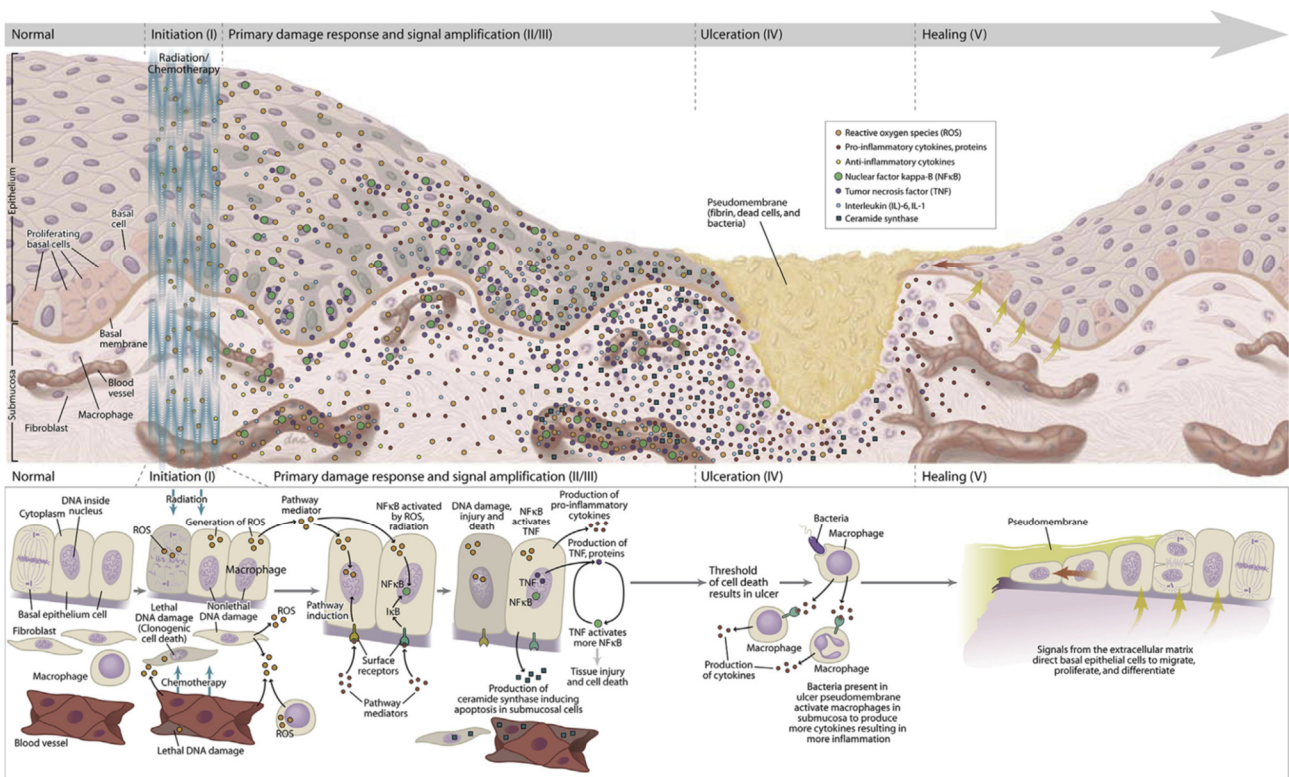


Figura 4. Fisiopatología de la mucositis oral en 5 etapas desarrollada por Stephen T. Sonis. (35)

#### **5.1.4 FACTORES DE RIESGO**

La incidencia, gravedad y duración de la mucositis oral dependen de factores relacionados con el paciente y de factores relacionados con la terapia citotóxica, sin embargo, el riesgo sería en gran medida una función de los factores relacionados con el paciente más que con la terapia oncológica. (28)

##### **5.1.4.1 FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE**

- **Mala higiene oral y periodontitis:** El impacto biológico de la microflora residente en la severidad del proceso inflamatorio en la mucositis oral debe ser esclarecido. La presencia de periodontitis se ha relacionado con el inicio y agravamiento de la mucositis oral. En un estudio *in vitro*, la bacteria *Porphyromonas gingivalis* inhibe la cicatrización de heridas, lo que sugiere una alteración en el proceso de curación de la MO en pacientes con enfermedad periodontal. Por otra parte, un estudio piloto no mostró correlación estadísticamente significativa entre la periodontitis y la severidad de la MO, sin embargo, una mayor proporción de pacientes con MO tenía periodontitis. Respecto a este punto, la evidencia no es concluyente. (28)
- **Consumo de alcohol:** El consumo de alcohol aumenta la susceptibilidad de la mucosa oral a agentes químicos o radioterapéuticos. Esto puede atribuirse a la acción directa del etanol, a la formación de EROs y ésteres etílicos de ácidos grasos, y a la acumulación de acetaldehído en la mucosa oral. Adicionalmente, el consumo crónico de alcohol se asocia a una atrofia de la mucosa y a una hiperregeneración de las células del estrato basal. (28)
- **Tabaco:** El humo del cigarrillo altera la respuesta inmune del huésped contra agentes virales y bacterianos y amplifica la inflamación. (28)

- **Hiposalivación:** ésta puede aumentar la severidad y duración de la mucositis debido a que cambios en el flujo salival, pH y consistencia de la saliva pueden inducir o empeorar otros síntomas como ardor bucal y dolor, y además pueden deteriorar la masticación y el habla. (28)
- **Malnutrición:** se define por un I.M.C <18.5 o por una pérdida de peso involuntaria antes de la terapia (>5% de pérdida de peso en el mes anterior o >10% en los últimos 6 meses). Una ingesta nutricional inadecuada durante el tratamiento del cáncer puede perjudicar el proceso multidimensional de cicatrización de las heridas y, por ende, la curación de la mucositis oral. (28)
- **Inmunosupresión por comorbilidad (ej. diabetes mellitus):** la diabetes mellitus ha sido considerada como un importante factor de riesgo para patologías de la cavidad oral debido a cambios microvasculares en la encía y mucosa alveolar. Estos cambios incluyen el engrosamiento de la membrana basal capilar, estrechamiento del lumen, engrosamiento periendothelial y estasis en la microcirculación, además de una alteración en la microflora oral. También se ha postulado que en estos pacientes existe un defecto en la función de los polimorfonucleares, disminuyendo la quimiotaxis, la adherencia y la fagocitosis de los leucocitos periféricos, pudiendo ser un factor de riesgo potencial para la infección oral en pacientes diabéticos. Adicionalmente, en estos pacientes se ha detectado un metabolismo anormal del colágeno, lo que contribuiría a una disminución en la cicatrización de heridas de la mucosa oral. (28)
- **Polimorfismos genéticos:** la presencia de ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (*SNPs*) serían predictores de riesgo de mucositis oral. Pacientes con *SNPs* asociados a TNF- $\alpha$  desarrollarían mucositis más severas, sin embargo, esta asociación debe seguir siendo explorada. (29, 36) Además, se han identificado *SNPs* asociados con el metabolismo de una serie de agentes quimioterapéuticos, por lo que algunos pacientes expresan fenotipos

que dan lugar a deficiencias de enzimas necesarias para el metabolismo de fármacos específicos de quimioterapia y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de toxicidad. (33)

#### **5.1.4.2 FACTORES RELACIONADOS CON LA TERAPIA CITOTÓXICA**

- a) **Quimioterapia:** en la quimioterapia, el desarrollo de MO depende del tipo de quimioterápico utilizado (Tabla 4), dosis, frecuencia de administración (administración prolongada o repetida en dosis bajas) y del tratamiento concomitante de RT o trasplante de células madre hematopoyéticas (8), sumado a la capacidad individual de cada paciente para metabolizar y eliminar los fármacos antineoplásicos. (36) Por otra parte, los niños parecen tener un mayor riesgo de desarrollar mucositis inducida por quimioterapia con tasas que alcanzan un 80%, probablemente debido a una tasa mitótica epitelial más rápida. (37)

**Tabla 4. Agentes quimioterápicos capaces de causar mucositis oral** (adaptada de Wong y Chaveli-López (7, 8))

| <b>Clasificación</b>             | <b>Drogas</b>   |
|----------------------------------|---|
| <b>Agentes alquilantes</b>       | Busulfán, carmustina, carboplatino, ciclofosfamida, cisplatino, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, estreptozocina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, melfalán, oxiplatino, procarbazona y tiotepa |
| <b>Antibióticos</b>              | Actinomicina D, amsacrina, bleomicina, mitomicina y mitramicina   |
| <b>Antimetabolitos</b>           | Capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed y tioguanina   |
| <b>Taxanos</b>                   | Docetaxel y paclitaxel  |
| <b>Alcaloides de la vinca</b>    | Vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina   |
| <b>Antraciclinas</b>             | Daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y mitoxantrona  |
| <b>Epipodofilotoxinas</b>        | Etopósido y tenipósido  |
| <b>Análogos de camptotecinas</b> | Irinotecán y topotecán  |

- b) **Radioterapia:** el desarrollo de MO durante la radioterapia depende del sitio del tumor primario en cabeza y cuello, de la dosis total, el fraccionamiento, el volumen de tejido irradiado y el tipo de radiación utilizada. (26)

### **5.1.5 MUCOSITIS CAUSADA POR RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO**

La RT para cáncer de cabeza y cuello típicamente implica dosis totales de 64-70 Gy, suministradas 5 días a la semana durante 5 a 7 semanas, aunque la cantidad de radiación utilizada en linfomas es menor debido a su alta radiosensibilidad. (7) Un signo clínico temprano de la MO asociada a radioterapia de cabeza y cuello es el eritema, sin ulceración, asociado a dolor leve que aparece en dosis acumuladas de aproximadamente 10 Gy. A una dosis total de 16-22 Gy ocurren cambios atróficos en el epitelio con dolor moderado, pudiendo ser necesaria la terapia analgésica. Cuando se alcanza una dosis acumulada  $\geq 30$  Gy (generalmente después de 3 semanas), aparecen úlceras irregulares en la mucosa no queratinizada (mucosa bucal, labios, lengua ventral y lateral), frecuentemente con presencia de pseudomembranas asociadas a dolor severo y dificultad para comer. Aunque la mucositis inducida por RT puede afectar cualquier área expuesta a radiación, la afectación de la mucosa oral queratinizada (dorso lingual, encía y paladar duro) es menos común, probablemente debido a su menor tasa de renovación celular. (28) Las lesiones ulceradas pueden persistir de 2 a 4 semanas, aunque las más severas hasta 8 semanas después de finalizada la RT. (26, 28) Aproximadamente un 15% de los pacientes que reciben altas dosis de RT en la cavidad oral deben ser hospitalizados durante el tratamiento debido a esta complicación. (38)

Las técnicas de RT han mejorado gracias a la introducción de la radioterapia de intensidad modulada, donde es posible suministrar simultáneamente diferentes dosis fraccionarias en el tumor y en los tejidos sanos circundantes, permitiendo que los efectos radiobiológicos sean modulados más eficazmente. (39) No obstante, la *IMRT* aún se asocia con una toxicidad aguda significativa, reportándose en

diferentes publicaciones mucositis grado 2 y 3 en el 66% de los pacientes estudiados (40), y mucositis grado 3 en el 63%. (41) Por otra parte, un estudio en pacientes con cáncer de cabeza y cuello reporta menos mucositis aguda  $\geq$  grado 3 en pacientes tratados con *IMRT* versus aquellos tratados con 3D-RCT (32% vs 44%,  $p= 0,03$ ) (42), mientras que otro estudio no observó diferencias en las tasas de mucositis entre pacientes tratados con 3D-RCT e *IMRT*. (43) Aunque aún no ha sido completamente establecido, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con *IMRT* tendrían el mismo riesgo de desarrollar mucositis que los tratados con radioterapia convencional. (26, 43, 44)

#### **5.1.6 MUCOSITIS CAUSADA POR QUIMIOTERAPIA**

En la quimioterapia, la MO ocurre de 5 a 10 días después de la administración de la droga (41), desarrollándose en el 18-40% de los casos después de la administración del primer ciclo y pudiendo tardar de 2 a 3 semanas en resolverse después de la quimioterapia. Esto depende de la capacidad proliferativa del epitelio, de la restauración de la microflora oral y de la ausencia de infección e irritación mecánica. (8) La mucositis inducida por quimioterapia se observa frecuentemente en la mucosa móvil y rara vez afecta el dorso lingual, el paladar duro o la encía. (38) En general, los síntomas de la mucositis oral asociada a quimioterapia son leves a moderados, y las toxicidades grado 3 y 4 son notificadas en menos del 5% de los pacientes. (24)

#### **5.1.7 MUCOSITIS ASOCIADA AL ACONDICIONAMIENTO PREOPERATORIO EN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS**

La quimioterapia en altas dosis en pacientes sometidos a TCMH se asocia con una incidencia estimada de mucositis oral grado 3 y 4 de 70 a 80%, que puede afectar todo el tracto gastrointestinal, aunque su severidad aumenta en pacientes tratados con irradiación corporal total. La mucositis típicamente alcanza un peak de 7 a 10 días después del TCMH y comienza a resolverse entre 14 y 18 días después de

éste. Estos pacientes tienen índices más altos de infección y hospitalizaciones más largas que los pacientes no afectados por mucositis. Un estudio en pacientes con trasplante de médula ósea encontró que el 42% consideró la mucositis como la toxicidad más importante relacionada al trasplante. (24)

### **5.1.8 COMPLICACIONES DE LA MUCOSITIS ORAL**

La complicación más común de la mucositis oral, especialmente en pacientes con neutropenia, son la bacteriemia y fungemia. Además, en pacientes inmunosuprimidos estas lesiones ulceradas pueden proporcionar una vía para la sepsis sistémica poniendo en riesgo la vida del paciente. Las bacterias más comúnmente aisladas son *Streptococcus mitis* y *Streptococcus oralis*, mientras que los hongos son generalmente *Candida albicans*, pero también otros como *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Aspergillus*. (35, 38) Según lo anterior, más del 25% de las septicemias en los pacientes oncológicos podrían tener origen en la cavidad oral. (12)

### **5.1.9 ESTRATEGIAS DE MANEJO**

Aunque ningún medicamento ha demostrado con éxito eliminar la mucositis, el manejo de los síntomas, como el control del dolor y el apoyo nutricional, pueden ayudar a aliviar el disconfort oral y mejorar la calidad de vida del paciente. (45, 46) Por consiguiente, los objetivos del tratamiento de la mucositis oral son prevenir o reducir la gravedad de la toxicidad y controlar los síntomas asociados, con el fin de permitir la continuidad de la terapia oncológica sin interrupción o reducción de dosis, mejorando el pronóstico global. El manejo general se discute en las guías de práctica clínica basadas en evidencia desarrolladas por “*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology*” (MASCC/ISOO), las cuales fueron actualizadas el año 2014. Estas guías incluyen recomendaciones basadas en evidencia de más alto nivel, sugerencias basadas en nivel de evidencia más bajo y resoluciones de “ninguna guía posible” en casos de

evidencia inadecuada o conflictiva. (46) En la Tabla 5 se describen los distintos niveles de evidencia (I, II, III, IV y V) (47) y en la Tabla 6 se detallan las recomendaciones y sugerencias “a favor y en contra de una intervención” en la mucositis oral secundaria al tratamiento oncológico. (46)

**Tabla 5. Niveles de evidencia.** (47)

|            |   |
|------------|---|
| <b>I</b>   | Evidencia obtenida de metanálisis de estudios múltiples, bien diseñados y controlados; ensayos randomizados con bajos errores falsos positivos y falsos negativos. (de alta potencia)                   |
| <b>II</b>  | Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado; ensayos randomizados con altos errores falsos positivos y/o falsos negativos. (de baja potencia)                                  |
| <b>III</b> | Evidencia obtenida de estudios cuasi experimentales bien diseñados, tales como no randomizados, grupo único controlado, comparación pre-test y post-test, cohorte, serie de casos y controles pareados. |
| <b>IV</b>  | Evidencia obtenida de estudios no experimentales bien diseñados como estudios de caso, descriptivos correlacionales y comparativos.   |
| <b>V</b>   | Evidencia obtenida de reportes de caso y ejemplos clínicos.   |

**Tabla 6. Guías de práctica clínica para la mucositis oral secundaria a la terapia oncológica (MASCC / ISOO, 2014).** (46)

|  |
|--|
| <b>RECOMENDACIONES A FAVOR DE UNA INTERVENCIÓN (una fuerte evidencia apoya la efectividad del tratamiento)</b>   |
| <b>Enjuague bucal con bencidamina</b><br>Prevención de MO en pacientes que reciben dosis de RT de hasta 50 Gy sin QT concomitante. <i>(nivel I de evidencia)</i>   |
| <b>Crioterapia</b><br>Prevención de MO, 30 minutos vía oral, en pacientes bajo QT que reciben 5-FU en bolo. <i>(nivel II de evidencia)</i>   |
| <b>Factor de crecimiento de queratinocitos-1/palifermin</b><br>Prevención de MO en dosis de 60 mg/kg por día, 3 días antes del acondicionamiento, durante el acondicionamiento y 3 días después del TCMH, en pacientes que reciben altas dosis de QT e irradiación corporal total. <i>(nivel II de evidencia)</i>                                  |
| <b>Terapia láser de baja potencia</b><br>Prevención de la MO (a una longitud de onda de 650 nm, potencia de 40 mW, durante el tiempo requerido para suministrar una dosis de energía de tejido de 2 J/cm <sup>2</sup> ), en pacientes que reciben altas dosis de QT para TCMH con o sin irradiación corporal total. <i>(nivel II de evidencia)</i> |

**Tabla 6. Continuación.**

|  |
|--|
| <p><b>Morfina</b><br/> Analgesia controlada para tratar el dolor debido a la MO en pacientes sometidos a TCMH. (nivel II de evidencia)</p>   |
| <p><b>SUGERENCIAS A FAVOR DE UNA INTERVENCIÓN (la evidencia más débil apoya la efectividad del tratamiento)</b></p>  |
| <p><b>Protocolos de cuidado oral</b><br/> Prevención de MO (combinación de cepillado dental, uso de hilo dental y 1 o más enjuagues bucales) en todos los grupos de edad y en todas las modalidades de tratamiento oncológico. (nivel III de evidencia)</p>                                |
| <p><b>Crioterapia</b><br/> Prevención de MO en pacientes que reciben altas dosis de melfalán con o sin irradiación corporal total como acondicionamiento para el TCMH. (nivel III de evidencia)</p>  |
| <p><b>Terapia láser de baja potencia</b><br/> Prevención de MO (a una longitud de onda de aprox. 632.8 nm) en pacientes sometidos a RT sin QT concomitante en el cáncer de cabeza y cuello. (nivel III de evidencia)</p>   |
| <p><b>Zinc</b><br/> Prevención de la MO a través de suplementos vía oral en pacientes con cáncer oral que reciben RT o QT. (nivel III de evidencia)</p>  |
| <p><b>Doxepina 0,5%</b><br/> Tratamiento del dolor secundario a MO. (nivel IV de evidencia)</p>  |
| <p><b>Fentanilo transdérmico</b><br/> Tratamiento del dolor secundario a MO en pacientes que reciben QT convencional o de alta dosis, con o sin irradiación corporal total. (nivel III de evidencia)</p>   |
| <p><b>Morfina</b><br/> Tratamiento del dolor al 0,2% en forma de enjuague bucal en pacientes que recibieron QT-RT en el cáncer de cabeza y cuello. (nivel III de evidencia)</p>  |
| <p><b>RECOMENDACIONES EN CONTRA DE UNA INTERVENCIÓN (una fuerte evidencia indica falta de efectividad del tratamiento)</b></p>   |
| <p><b>PTA (polimixina, tobramicina, anfotericina B) y BCoG (bacitracina, clotrimazol, gentamicina) en comprimidos y PTA en pasta</b><br/> No deben ser utilizados para prevenir la MO en pacientes que reciben RT de cabeza y cuello (nivel II de evidencia)</p>                           |
| <p><b>Enjuague bucal antimicrobiano Isegran</b><br/> No debe ser utilizado para prevenir la MO en pacientes que reciben altas dosis de QT, con o sin irradiación corporal total para TCMH, o en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben RT o QT-RT (nivel II de evidencia)</p> |

**Tabla 6. Continuación.**

|   |
|---|
| <p><b>Enjuague bucal sucralfato</b><br/>No debe ser utilizado para prevenir la MO en pacientes que reciben QT para el cáncer (<i>nivel I de evidencia</i>) o en pacientes que reciben RT (<i>nivel I de evidencia</i>) o QT-RT para el cáncer de cabeza y cuello. (<i>nivel II de evidencia</i>)<br/>No debe ser utilizado para tratar la MO en pacientes que reciben QT para el cáncer (<i>nivel I de evidencia</i>) o en pacientes que reciben RT para el cáncer de cabeza y cuello. (<i>nivel II de evidencia</i>)</p> |
| <p><b>Glutamina intravenosa</b><br/>No debe ser utilizado para prevenir la MO en pacientes que reciben altas dosis de QT, con o sin irradiación corporal total para TCMH. (<i>nivel II de evidencia</i>)</p>  |
| <p><b>SUGERENCIAS EN CONTRA DE UNA INTERVENCIÓN (la evidencia más débil indica falta de efectividad del tratamiento)</b></p>  |
| <p><b>Enjuague bucal con clorhexidina</b><br/>No debe ser utilizado para prevenir la MO en pacientes que reciben RT de cabeza y cuello. (<i>nivel III de evidencia</i>)</p>   |
| <p><b>Enjuague bucal con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos</b><br/>No debe ser utilizado para prevenir la MO en pacientes que reciben altas dosis de QT para el TCMH. (<i>nivel II de evidencia</i>)</p>  |
| <p><b>Enjuague bucal con misoprostol</b><br/>No debe ser utilizado para prevenir la MO en pacientes que reciben RT de cabeza y cuello. (<i>nivel III de evidencia</i>)</p>  |
| <p><b>Pentoxifilina sistémica vía oral</b><br/>No debe ser utilizada para prevenir la MO en pacientes que se someten al TCMH. (<i>nivel III de evidencia</i>)</p>   |
| <p><b>Pilocarpina sistémica vía oral</b><br/>No debe ser utilizada para prevenir la MO en pacientes que reciben RT de cabeza y cuello (<i>nivel III de evidencia</i>), o en pacientes que reciben altas dosis de QT con o sin irradiación corporal total para el TCMH (<i>nivel II de evidencia</i>)</p>  |

## **5.2 DISGEUSIA**

### **5.2.1 ASPECTOS GENERALES DEL GUSTO**

Los términos gusto y sabor son frecuentemente confundidos. El gusto es un sentido importante que sirve para evaluar el contenido, selección, ingesta de los alimentos e identificar y prevenir la ingestión de sustancias potencialmente tóxicas. Sabor, en cambio, es una combinación de varios mecanismos sensoriales que incluyen gusto, olor, textura, temperatura y consideraciones visuales. Por ende, el gusto es sólo una dimensión del reconocimiento del sabor. Los pacientes con sensaciones táctiles, olfativas y de visión intactas serían capaces de reconocer la mayoría de los sabores a menos que el gusto esté severamente afectado. (48, 49)

El gusto se evalúa clínicamente midiendo los valores de umbral de detección de las 5 modalidades básicas: dulce, amargo, ácido, salado y umami (sabroso). (50) Umami, del cual el L-glutamato monosódico es un estímulo representativo, está asociado con la evaluación del contenido de proteínas de un alimento y con el placer que aumenta el interés de comer. (49) Estas modalidades gustativas son mediadas por los botones gustativos (aproximadamente 5.000 en el ser humano) y pueden ser percibidas en la lengua, paladar, faringe y laringe. (51, 52) En la lengua están distribuidos en las papilas fungiformes, foliadas y circunvaladas o caliciformes. Las papilas circunvaladas están situadas en la zona posterior de la lengua formando una "V" invertida; las papilas foliadas se localizan en posición posterior lateral de la lengua mientras que las fungiformes están presentes en la superficie apical de ésta. (52) Cada botón gustativo consta de 50-100 células receptoras del gusto con una vida útil de aproximadamente 10 a 11 días. Estos receptores se unen por *tight junction* y llevan estímulos del gusto a través de microvellosidades, comenzando así la transducción primaria de la señal. (49, 51) La estimulación se produce cuando un ligando se une al dominio extracelular de un receptor gustativo, activando a proteínas G, lo que conduce a la generación de segundos mensajeros y activación de receptores de potencial transitorio que provocan despolarización nerviosa. (24)

Las fibras sensitivas a través de los nervios VII, IX y X conducen señales aferentes desde los botones gustativos al núcleo del tracto solitario del bulbo raquídeo, luego al tálamo y finalmente a la corteza gustativa opercular-insular y regiones circundantes. (51) El nervio facial (VII) participa en la función gustativa a través de dos ramas: la cuerda tímpano, que inerva los dos tercios anteriores de la lengua, y el nervio petroso superficial superior que inerva el paladar blando. El nervio glossofaríngeo (IX) inerva el tercio posterior de la lengua, y el nervio vago (X), el epitelio de la faringe y laringe vía nervio laríngeo superior. Por lo tanto, el daño a cualquiera de estos nervios craneales puede resultar en la pérdida de función del tejido receptor del gusto que inerva. (49, 51) Otros nervios, como la rama lingual del nervio trigémino (V) y el nervio olfatorio (I), pueden estar indirectamente involucrados en la percepción del gusto cuando hay alteraciones en el tacto, temperatura u olfato. (53)

### **5.2.2 DEFINICIÓN Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN**

La disgeusia se define como una percepción anormal o alterada del gusto, que se puede describir como amargo, metálico, salado o desagradable. (50) A pesar de ser un efecto secundario común del tratamiento oncológico, frecuentemente es subestimada. Las alteraciones quimiosensoriales son escasamente informadas, a menos que los profesionales de la salud soliciten explícitamente a los pacientes información sobre la frecuencia y la intensidad de los cambios en el gusto. (54)

Los cambios en el gusto pueden clasificarse como ageusia (ausencia de percepción gustativa), hipogeusia o hipergeusia (disminución o aumento de la sensibilidad al gusto, respectivamente), disgeusia (percepción distorsionada del gusto) o fantogeusia (percepción del gusto en ausencia de estímulo externo). (55)

La disgeusia puede ser evaluada a través de métodos objetivos y subjetivos. Dentro de los métodos objetivos se encuentran los estímulos químicos y la electrogustometría. Por medio de estímulos químicos, se determina la concentración a la que se puede detectar un cierto estímulo como diferente del agua (umbral de detección) o la concentración más baja de ese estímulo que el individuo reconoce como amargo, dulce, etc. (umbral de reconocimiento). Para esto, distintas soluciones representan las modalidades gustativas estándar: sacarosa, glucosa o fructosa para sabor dulce; ácido cítrico para ácido; cloruro de sodio para salado, y sulfato de quinina, cafeína, guanina o anestesia local para amargo. (53) Para el umami se utiliza glutamato monosódico en combinación con inosina-3-monofosfato en una proporción de 3:1. (51) Los test se pueden llevar a cabo en toda la boca degustando las soluciones y escupiendo, o en algunos casos tragando; en regiones localizadas de la lengua a través de jeringas, micropipetas y gotarios; a través de Q-tips o pinceles sumergidos en soluciones gustativas, o bien a través de pequeños discos o tiras de papel filtro que incorporan estímulos del gusto. (49) La electrogustometría, en cambio, consiste en provocar una sensación gustativa aplicando un electrodo en la lengua y otro de referencia en la muñeca. La corriente eléctrica se aplica en diferentes etapas y la intensidad de corriente más baja percibida por el paciente se toma como el umbral de detección. (52) Este método busca correlacionarse con una serie de pruebas de sabor químico, sin embargo, los estímulos eléctricos rara vez producen las sensaciones gustativas básicas, por lo que su uso clínico continúa siendo limitado. (49, 51) Dentro de los métodos subjetivos, se encuentran entrevistas y cuestionarios, aunque no existe una herramienta validada que sirva para abordar sólo el gusto. (51)

### **5.2.3 CAUSAS**

Aunque se desconoce el mecanismo exacto, la causa de disgeusia en el paciente con cáncer es multifactorial. La quimioterapia y la radioterapia pueden causar alteraciones del gusto y el olfato al destruir sus células receptoras. Puede ocurrir una disminución en el número de células receptoras normales, cambios en la superficie del receptor o su estructura, o interrupción en la codificación neural. (50) Por ende, y como consecuencia de ambas terapias, existe un daño directo a los botones gustativos, nervios (VII, IX y X) y receptores del olfato, disminuyendo el número de receptores gustativos y olfatorios, alterando su función o afectando la transmisión de las señales del receptor al cerebro. (45)

Además, muchos quimioterápicos por sí mismos tienen un sabor desagradable y entran desde el plasma a la cavidad oral por difusión a través de los capilares. (45)

Por otra parte, el gusto también puede verse afectado debido a infecciones de la cavidad oral por agentes bacterianos (caries dental, gingivitis y periodontitis), fúngicos (candidiasis), virales (herpes simple), el tabaco o la dieta. (49, 51) Además, condiciones del tracto aerodigestivo superior como enfermedad sinusal o nasofaríngea pueden producir sensaciones gustativas desagradables a través de las secreciones que entran a la cavidad oral. Las neoplasias malignas en cabeza y cuello pueden inducir cambios gustativos secundarios a la necrosis tisular, sangrado oral, colonización microbiana de la superficie del tumor y/o heridas postquirúrgicas. (49)

Respecto de la higiene oral, existiría una relación estadísticamente significativa entre higiene oral y disgeusia, ya que una higiene oral deficiente conduciría al paciente a desarrollar una menor sensibilidad al gusto. (50, 56)

Adicionalmente, dentro de uno de los factores causales de la disgeusia se incluye el daño a la vía de transducción de señal del gusto como resultado del trauma quirúrgico a los nervios facial (VII), glossofaríngeo (IX) o vago (X), en la cirugía de cáncer de cabeza y cuello. (51)

#### **5.2.4 DISGEUSIA CAUSADA POR RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO**

La radioterapia provoca una pérdida de botones gustativos a través de un efecto citotóxico directo y anti-proliferativo sobre el tejido irradiado, alterando la estructura de los poros gustativos o causando un adelgazamiento del epitelio de la papila. (50, 51)

La hiposalivación, como consecuencia de la radioterapia, también podría afectar el gusto, ya que la saliva disuelve las partículas de alimento permitiendo el transporte del estímulo gustativo hacia los receptores. Sin embargo, el impacto de la hiposalivación sobre el gusto en pacientes con cáncer no está claro debido a evidencia contradictoria en la literatura. (53)

Se estima que la prevalencia de disgeusia en pacientes bajo radioterapia de cáncer de cabeza y cuello es entre 85-95%. (56) La disgeusia generalmente no se observa hasta que se administran dosis de radiación de 20 Gy. (50) El peak de disgeusia en pacientes bajo RT ocurre aproximadamente en la 3° a 4° semana desde el inicio de la RT, pudiendo afectar todas las modalidades gustativas. (51, 57) Una dosis de 60 Gy provoca disgeusia en más del 90% de los pacientes y tiende a durar a lo largo de todo el curso de la radioterapia. La recuperación gradual de los umbrales del gusto es variable, observándose desde el día 20 al 60 después de finalizada la RT y alcanzando generalmente niveles normales dentro de 1 año. Frecuentemente es reversible, sin embargo, en algunos pacientes, la alteración del gusto puede persistir hasta 7 años después de la radioterapia o continuar indefinidamente. (49, 50) Se estima que aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con RT siguen experimentando disgeusia después de la finalización del tratamiento. (50)

La relación entre la severidad de la disgeusia y la dosis de radioterapia sigue siendo controversial. No parece ser lineal, aunque la evidencia actual sobre la fisiopatología de la alteración del gusto apoya la destrucción del tejido normal dentro de la cavidad oral y orofaríngea, como un factor contribuyente significativo en la perpetuación de la disgeusia. (51)

### **5.2.5 DISGEUSIA CAUSADA POR QUIMIOTERAPIA**

La prevalencia de disgeusia en pacientes bajo quimioterapia es de un 45% a un 84%. (55) La quimioterapia está dirigida a células que se dividen rápidamente y, por lo tanto, pueden dañar las papilas gustativas y sus células receptoras. (51) La disgeusia durante la QT también se ha relacionado a un daño en los nervios craneales (VII, IX y X). (59)

Cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y 5- fluorouracilo son algunos ejemplos de quimioterápicos que se han asociado a disgeusia, (51) así como paclitaxel y docetaxel. (52)

Por otra parte, es necesario mencionar que algunos fármacos no quimioterápicos como agentes molecularmente dirigidos, también se han asociado a disgeusia, tales como inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus), inhibidores de HER (afatinib, dacomitinib), inhibidores de la angiogénesis (sorafenib, sunitinib, axitinib, cabozantinib), inhibidores de ALK (crizotinib) e inhibidores de la vía *de* Hedgehog (vismodegib) (58).

Los pacientes tratados con agentes quimioterápicos reportan diferentes sensaciones, tales como un "gusto metálico", "gusto químico", "gusto a drogas", "gusto a sangre" o "gusto amargo". De estas sensaciones, el gusto metálico es el más comúnmente reportado por los pacientes bajo quimioterapia, aunque no está claro si todos estos gustos se refieren a la misma sensación. El gusto metálico que

experimentan los pacientes puede provenir de los agentes quimioterapéuticos, ya que muchos de ellos se secretan en la saliva y tienen contacto directo con los receptores del gusto. El gusto metálico también podría deberse a que los pacientes con cáncer tratados con QT tendrían un umbral de detección para los metales más bajo. (55)

Adicionalmente, algunos estudios han indicado que la peroxidación lipídica de las células epiteliales orales (secundaria a la acción de especies reactivas de oxígeno) puede contribuir a la producción de carbonilos que causarían una sensación de gusto metálico. El ion ferroso reacciona con la piel humana y produce una serie de aldehídos y cetonas que causan un olor metálico, por lo que un mecanismo similar probablemente produciría un gusto metálico en la boca. (50)

En la actualidad, información sobre la prevalencia del gusto metálico por tipo de cáncer, tipo de quimioterápico utilizado y fase de tratamiento es escasa. (55)

El estudio de la función gustativa de pacientes tratados con QT en tumores sólidos es limitado. Los pacientes con cáncer de mama que reciben QT adyuvante con frecuencia informan alteraciones en el gusto durante el tratamiento. Así, en un estudio se observó una disgeusia metálica en el 33% de los pacientes y el 20% informó que los síntomas persistieron durante 6 meses después de terminada la QT, mientras que un 16% continuó experimentando síntomas 12 meses después. (49)

#### **5.2.6 ESTRATEGIAS DE MANEJO**

Hasta la fecha no existen guías de tratamiento para pacientes con disgeusia (54), sin embargo, algunas estrategias de manejo han sido planteadas. En aquellos pacientes que describen un gusto metálico, la estrategia más común es utilizar utensilios de plástico en lugar de cubiertos metálicos. También se ha sugerido incluir más condimentos a las comidas, comer los alimentos a temperatura ambiente, (55)

así como comidas pequeñas, pero frecuentes. (52) Además, dependiendo de la causa de la disgeusia, se recomienda beber mucho líquido al comer para conseguir una mejor dilución de los alimentos y facilitar su transporte a los botones gustativos, así como masticar los alimentos lentamente para aumentar la producción de saliva (considerando que algunos tratamientos para el cáncer pueden conducir a una disminución del flujo salival). (45)

Como se mencionó anteriormente, la oxidación de lípidos de las células epiteliales orales, al producir carbonilos, podría tener un rol importante en el desarrollo del gusto metálico, pudiendo reducirse o prevenirse mediante el uso de antioxidantes como vitamina C y E, y agentes quelantes, como la lactoferrina y el EDTA, aunque su efectividad aún debe ser explorada. (55) También se ha utilizado suplemento de Zinc para tratar la disgeusia, aunque su eficacia clínica ha sido bastante variable. Éste podría ser estructuralmente importante para las proteínas implicadas en la regulación de los poros de los botones gustativos, (45, 52) sin embargo, su mecanismo específico en la percepción del gusto es desconocido. (60)

Otros tratamientos como la amifostina (un citoprotector selectivo) y la glutamina oral han sido utilizadas con poco éxito en el tratamiento de la disgeusia. (60)

Recientemente, en un ensayo pequeño, doble ciego y de corta duración, ha sido utilizado el dronabinol (tetrahidrocannabinol) para tratar la disgeusia. En comparación con un placebo, aquellos pacientes que recibieron dronabinol reportaron mejorías en el gusto (55% vs 10%), aumento de la apreciación de los alimentos (73% vs 30%) y un aumento estadísticamente significativo del apetito antes de las comidas, sin embargo, el efecto de este análogo sintético sobre la disgeusia debe seguir siendo estudiado. (24)

## **6. CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A MUCOSITIS ORAL Y DISGEUSIA**

En los últimos años, la calidad de vida se ha convertido en un factor fundamental para el seguimiento y evaluación terapéutica de los pacientes. Por consiguiente, la evaluación de la calidad de vida debe ser un indicador de éxito de tratamiento e indicar las áreas en las que el paciente afectado necesita apoyo. La calidad de vida se define como la percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. (61)

La mucositis oral puede reducir la calidad de vida como resultado del dolor oral debilitante, el sangramiento y la dificultad para deglutir, afectando significativamente el apetito y la ingesta de alimentos. (28) Debido al dolor, los pacientes con mucositis oral severa pueden ser incapaces de continuar comiendo por vía oral, por lo que deben alimentarse por vía intravenosa a través de nutrición parenteral total o a través de una sonda de gastrostomía. (35) Los casos más severos de MO pueden requerir hospitalización, la postergación de la radioterapia o la modificación del esquema quimioterapéutico, interfiriendo de esta manera con el tratamiento oncológico programado. (28, 45) Por ende, la mucositis oral está asociada con una mayor utilización de recursos médicos, aumentando significativamente los costos de atención en salud. (36) En un estudio en pacientes que recibieron quimioterapia para tumores sólidos, una reducción de la dosis en la siguiente quimioterapia fue 2 veces más común después de episodios de mucositis oral comparado con aquellos pacientes sin mucositis. El 20% de pacientes que recibieron RT de cabeza y cuello tuvieron paros no planeados de radioterapia debido a mucositis severa. Estas modificaciones en la terapia oncológica pueden afectar negativamente el pronóstico del cáncer. (35)

La disgeusia se ha relacionado directamente a un aumento de la fatiga, pérdida del apetito, pérdida de peso y una ingesta nutricional alterada. Los trastornos del gusto pueden causar estrés en los pacientes y tener un impacto negativo en sus hábitos cotidianos y relaciones sociales, conduciendo a una pobre calidad de vida. (51)

Estas complicaciones son ejemplos agudos de síntomas con impacto nutricional (SIN) asociados con problemas de ingesta oral de alimentos y pérdida de peso durante e inmediatamente después de la RT y QT, repercutiendo en la salud física y psicológica de los pacientes. Cuando los SIN continúan incluso después del término del tratamiento oncológico, persisten los mismos problemas y dificultades, aumentando en los pacientes las preocupaciones relacionadas con la incapacidad permanente para comer y disfrutar nuevamente la comida. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello suelen experimentar varios SIN al mismo tiempo, por lo que, debido a los cambios físicos y problemas de alimentación, el rol del paciente cambia dentro de su familia y la sociedad, lo que podría llevarlo a una angustia permanente. (10)

## **7. DISCUSIÓN**

Las complicaciones orales de la radioterapia y/o la quimioterapia pueden manifestarse de forma temprana o tardía. Dentro de las posibles complicaciones tempranas se encuentran la mucositis oral y la disgeusia. Ambas tienen un impacto en la ingesta oral, deshidratación y en la pérdida de peso durante y después de la terapia oncológica. (62) Se ha demostrado que durante el tratamiento con RT y QT muchos pacientes pueden perder el 10% o más de su peso corporal. En consecuencia, un estado nutricional deficiente produce un aumento de la toxicidad relacionada con la RT y QT, prolonga el tiempo de tratamiento y se asocia a pobres resultados clínicos. (63)

Estas complicaciones orales pueden tener un impacto importante en el bienestar físico, social y psicológico del paciente limitando sus actividades diarias, particularmente comer y beber, (64) e incluso pueden poner en riesgo la vida del paciente si no son monitoreadas. (38)

La disgeusia puede evaluarse a través de análisis objetivos y subjetivos. El primero, incluye estímulos químicos y electrogustometría, y el segundo, cuestionarios y entrevistas. (51) No obstante, la heterogeneidad de los sistemas utilizados para medir disgeusia representa un factor limitante para su estudio. (54)

Además, es necesario fomentar el uso de terminología apropiada que describa las diferentes formas de disfunción del gusto (ageusia, disgeusia, hipogeusia, etc.) con el fin de lograr cierto grado de uniformidad en la forma que los investigadores reportan estos casos. (51)

La literatura ha reportado que, si los pacientes son preparados psicológicamente sobre eventuales alteraciones en el gusto que pudieran ocurrir durante y/o posterior a la terapia, éstos podrían tolerar mejor los cambios gustativos, por lo que es

elemental asesorar, informar y preparar al paciente antes de iniciar el tratamiento oncológico. (52)

Actualmente no existen pautas de tratamiento para el manejo de pacientes con disgeusia, sin embargo, una evaluación adecuada del riesgo de disgeusia previo al tratamiento oncológico puede prevenir el deterioro nutricional y ayudar a mantener una ingesta calórica adecuada. (54)

En relación con la mucositis oral, recientemente se ha descrito la existencia de una forma de mucositis oral crónica en 4 pacientes posterior a la radioterapia de cabeza y cuello. Elad et al. (65) proponen este término para describir lesiones de la mucosa oral que cursan con atrofia, eritema y/o ulceración (como en la mucositis aguda), pero que se desarrollan o permanecen al menos 3 meses después de finalizada la radioterapia y una vez que otras etiologías han sido descartadas. (65) Estos hallazgos sugieren la necesidad de realizar un seguimiento de la mucositis oral hasta su resolución completa, además de excluir otras enfermedades clínicamente similares que podrían confundirse con una mucositis oral tardía. (66)

Si bien ningún tratamiento ha demostrado eliminar con éxito la mucositis, el manejo de los síntomas puede ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente. Es por esto, que el control del dolor para fomentar la alimentación continúa siendo una parte importante de la estrategia de manejo de la mucositis oral. (45)

El tratamiento del cáncer oral requiere un enfoque multidisciplinario, sin embargo, desafortunadamente la mayoría de los equipos oncológicos no consideran la participación y contribución del odontólogo en estos pacientes, especialmente en lo que respecta a la prevención y tratamiento de complicaciones orales. (30)

## **8. CONCLUSIONES**

- La disgeusia y la mucositis oral son efectos secundarios comunes del tratamiento oncológico que pueden afectar seriamente la calidad de vida del paciente si no son prevenidas o tratadas. Ambas pueden conducir a pérdida de peso, alteración del apetito y malnutrición, provocando modificaciones adicionales en los esquemas terapéuticos programados y un empeoramiento en la calidad de vida.
- La disgeusia es frecuentemente subestimada ya que, al no ser evidente clínicamente, es escasamente informada, sin embargo, no es poco común. La mucositis oral, en cambio, produce síntomas y signos clínicos evidentes de daño celular, por lo que se reporta más frecuentemente en la literatura.
- Se han propuesto diversos tratamientos preventivos para disminuir la aparición y severidad de la mucositis oral, pero sólo algunos, y en ciertas circunstancias, como la crioterapia, la terapia láser de baja potencia, el palifermin y el enjuague bucal con bencidamina (nivel de evidencia I y II) han mostrado tener un efecto preventivo significativo. Sin embargo, los dos últimos no se encuentran disponibles en Chile.
- El tratamiento de la mucositis oral constituye actualmente un desafío para el equipo de salud, ya que todavía no existe un Gold Standard para su manejo terapéutico.
- No se ha establecido un consenso sobre el tratamiento preventivo o terapéutico de la disgeusia, siendo una complicación poco estudiada, pero que altera significativamente la calidad de vida del paciente, y aunque en su mayoría es reversible, podría tener una duración indefinida.

- El enfoque multidisciplinario en el tratamiento de los pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia de cabeza y cuello debe considerar al odontólogo dentro de su equipo debido al rol fundamental que cumple en la prevención, tratamiento y monitorización de las complicaciones orales inmediatas y tardías propias de la terapia oncológica, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir la postergación o el abandono del tratamiento.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359–386.
2. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia Nacional de Cáncer. DOCUMENTO PARA CONSULTA PÚBLICA. 2016;72. Disponible en: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf>
3. Vinés, E, Orellana, M, Bravo, C, Jofré D. Manejo del cáncer de cabeza y cuello: ¿Radioterapia a quién, cuándo y por qué?. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2017;77(1), 81-90.
4. Santelices M, Cárcamo M, Brenner C, Montes R. Cáncer oral en Chile. Revisión de la literatura. *Rev Med Chile*. 2016;144:766–770.
5. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):379–396.
6. Bórquez P, Capdeville F, Madrid A, Veloso M, Cárcamo M. Sobrevida global y por estadíos de 137 pacientes con cáncer intraoral. Experiencia del Instituto. *Rev Chil Cirugía*. 2011;63(4):351–355.
7. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *Sci World J*. 2014;1-14.
8. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(1):3–5.

9. Carneiro-Neto JN, de-Menezes JD da S, Moura LB, Massucato EMS, de-Andrade CR. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(1):15–23.
10. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, Catania G, Zanini MP, Timmins F, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1699–1712.
11. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *J Med Sci* 2017;5(4):521–525.
12. Hurtado Redondo DC, Estrada Montoya JH. Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. *Univ Odontol*. 2012;31(67):111-129.
13. Granados, M, Arrieta, O, Hinojosa, J. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 1ª ed. D.F, México: El Manual Moderno; 2016.
14. Granados, M, Arrieta, O, Cantú D. Oncología y cirugía. Bases y principios. 1ª ed. D.F, México: El manual moderno; 2013.
15. Healy BJ, van der Merwe D, Christaki KE, Meghzifene A. Cobalt-60 Machines and Medical Linear Accelerators: Competing Technologies for External Beam Radiotherapy. *Clin Oncol*. 2017;29(2):110–115.

16. Balagamwala EH, Stockham A, Macklis R, Singh AD. Introduction to radiotherapy and standard teletherapy techniques. *Ophthalmic Radiat Ther Tech Appl.* 2013;52:1–14.
17. Kirita, T, Omura, K. *Oral Cancer. Diagnosis and therapy.* 1<sup>a</sup> ed. Japón: Springer; 2015.
18. Ratko T, Douglas GW, Souza J De. Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update. *Eff Heal Care Progr: Comp Eff Rev.* 2014;144(144).
19. Huang S, O Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2013;18(2):233–240.
20. Jones, J, Lutz, S, Chow, E, Johnstone, P. Palliative Radiotherapy at the End of Life: A Critical Review. *A Cancer Journal for Clinicians.* 2014;64(5):295–310.
21. Yeh S-A. Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Semin Plast Surg.* 2010;24(2):127–136.
22. Díaz, E, García, J. *Oncología clínica básica.* 1<sup>a</sup> ed. Madrid, España: Arán; 2000.
23. Nwizu T, Adelstein D. Pharmacotherapy of head and neck cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;6566:1–14.
24. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy B a., Kolnick L, et al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy: From Cancer Treatment to Survivorship. *A Cancer J Clin.* 2012;62(6):400–22.

25. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Gómez-Font R. Efectos secundarios bucales de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer en la región cervicofacial. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(2):77–81.
26. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol*. 2016;120(1):13–20.
27. Mora Montoya D, Gómez García F, Yassin Noreña L, López Jornet P, Vicente Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Av Odontoestomatol*. 2016;32(6):291-300.
28. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:147–66.
29. Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(3):159–64.
30. Escoda-Francolí J, Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-García S, Gargallo-Albiol J, Gay-Escoda C. Dental implications in oral cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(4).
31. Kato J, Svensson CI. Role of extracellular damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) as mediators of persistent pain. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier Inc.; 2015;131:251-279.

32. Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Front Immunol.* 2015;6(422):1–11.
33. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer.* 2004;100(S9):1995–2025.
34. Shankar A, Roy S, Bhandari M, Rath GK, Biswas S, Kanodia R, et al. Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(8):2019–26.
35. Lalla R V., Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):341–9.
36. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013;21(11):3233–41.
37. Bennett M. Pain management for chemotherapy-induced oral mucositis. *Nurs Child Young People.* 2016;28(10):25–9.
38. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: A critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(2):225–38.
39. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;102:47–54.

40. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, Chan K, Wu AJ, Wolden SL, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy in Postoperative Treatment of Oral Cavity Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1096–103.
41. Nagarajan K. Chemo-radiotherapy induced oral mucositis during IMRT for head and neck cancer - An assessment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(3):273–7.
42. Lambrecht M, Nevens D, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 2013;189(3):223–9.
43. Kruser TJ, Rice SR, Cleary KP, Geye HM, Tome WA, Harari PM, et al. Acute Hematologic and Mucosal Toxicities in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Chemoradiotherapy: A Comparison of 3D-CRT, IMRT, and Helical Tomotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12(5):383–9.
44. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, Outcomes, and Costs of Radiation-Induced Oral Mucositis Among Patients With Head-and-Neck Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1110–20.
45. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011;17(6):550–9.
46. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61.

47. Bowen JM, Elad S, Hutchins RD, Lalla R V. Methodology for the MASCC/ISOO mucositis clinical practice guidelines update. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):303–8.
48. McLaughlin L. Taste dysfunction in head and neck cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(1):4-13.
49. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1917–31.
50. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1081–7.
51. Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2014;40(9):1106–17.
52. Murtaza B, Hichami A, Khan AS, Ghiringhelli F, Khan NA. Alteration in taste perception in cancer: Causes and strategies of treatment. *Front Physiol*. 2017;8(MAR):1–10.
53. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: Pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol*. 2010;46(2):77–81.
54. Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, De Clemente A, Bergese I, Scavino E, et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. *Eur J Cancer Care*. 2017;26(2):1–7.
55. Ijpma I, Renken RJ, ter Horst GJ, Reyners AKL. Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(2):179–86.

56. Baharvand M, Shoalehsaadi N, Barakian R, Jalali Moghaddam E. Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(1):106–12.
57. Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, et al. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(2):354–61.
58. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1713–39.
59. Imai H, Soeda H, Komine K, Otsuka K, Shibata H. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat Care.* 2013;12(1):38.
60. Thorne T, Olson K, Wismer W. A state-of-the-art review of the management and treatment of taste and smell alterations in adult oncology patients. *Support Care Cancer.* 2015;23(9):2843–51.
61. Dzebo S, Mahmutovic J, Erkocevic H. Quality of Life of Patients with Oral Cavity Cancer. *Mater Socio Medica.* 2017;29(1):30.
62. Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev [Internet].* 2016;45:105–19.

63. Valentini V, Marazzi F, Bossola M, Micciché F, Nardone L, Balducci M, et al. Nutritional counselling and oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(3):201–8.
64. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3249–55.
65. Elad S, Zadik Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight. *Support Care Cancer.* 2016;24(11):4825–30.
66. Lalla RV, Treister N, Sollecito T, Schmidt B, Patton LL, Mohammadi K, Hodges JS, Brennan MT. Oral Complications at Six Months after Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *Oral Dis.* 2017;23(8):1134-1143.