



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

Efecto de la Apigenina Potásica  
sobre un Modelo de Mucositis  
Oral Inducida por 5-  
Fluorouracilo en Hámster.

D<sup>a</sup>. Patricia Molina Prats

**2015**

*Your work is going to fill a large part of your life, and the only way to be truly satisfied is to do what you believe is great work. And the only way to do great work is to love what you do.*

**Steve Jobs**

En primer lugar, quiero agradecer:

A mis directores de Tesis; los Doctores Rui Amaral Mendes, Pia López Jornet y Francisco Gómez García, la oportunidad que me han brindado para trabajar junto a ellos. Gracias por abrirme esta puerta al mundo de la investigación, por ayudarme en todo lo que he necesitado, por el trato recibido durante mi estancia en Portugal y por la calidad humana que tenéis cada uno de vosotros.

A mis compis de trabajo; en especial a mi “Manager” y a mi “Fefa”, gracias por escucharme en cada momento, por vuestros consejos de hermana mayor, por cubrirme los días en los que no he podido ir a trabajar y por hacer de mis días tristes los más felices.

A mis Margaritas, no me imagino cómo hubiese sido la Universidad sin vosotras. De cada una me llevo algo especial. Sois grandes personas y muy buenas profesionales.

A mis compis del cole, que me han acompañado a lo largo de toda mi vida, y sé que siempre estarán si las necesito. Gracias por vuestras frases de apoyo y por celebrar conmigo cada logro.

A mis Peques, por tantos momentos juntas, por las conversaciones cómplices, por saber entender cuando alguien pregunta: ¿Y Patri? Patri no está, es que tiene que estudiar... Pero a pesar de mi ausencia, sois como mi familia y os quiero muchísimo.

A mis abuelos y mi tía Rosalía, por animarme y tener siempre palabras de orgullo hacia mí. Sois un pilar muy importante en mi vida, y un gran ejemplo a seguir.

A Ángel, por ser mi pañuelo de lágrimas, por todo el tiempo ausente y por ayudarme a ver las cosas de manera más positiva.

A mi hermana, mi pequeña loca, desde la distancia siempre me has apoyado y aunque a veces demasiada, siempre te llevo conmigo.

A mis padres, por todo el amor y el ánimo que me han dado a lo largo de tantos años. Vosotros sois la verdadera razón de que esta Tesis se realice. Sois todas mis razones.

## ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Radioterapia	4
1.1.1 Efectos secundarios de la radioterapia	8
1.2 Quimioterapia	19
1.2.1 Formas de quimioterapia	20
1.2.2 Clasificación farmacológica en quimioterapia	21
1.2.3 Manifestaciones secundarias al tratamiento con quimioterapia	24
1.2.4 Manifestaciones orales secundarias al tratamiento con quimioterapia	29
1.2.5 5- Fluorouracilo (5-FU)	37
1.3 Absorción, destino y secreción	41
1.4 Usos terapéuticos	42
1.5 Procedimiento odontológico para el paciente en tratamiento oncológico	42
1.5.1 Antes del inicio del tratamiento oncológico	43
1.5.2 Durante el tratamiento oncológico	43
1.5.3 Después del tratamiento oncológico	45
1.6 Mucositis oral	46
1.6.1 Clasificación de la mucositis oral	47
1.6.2 Patobiología de la mucositis oral	49
1.6.3 Diagnóstico diferencial de la mucositis oral	52
1.6.4 Incidencia de la mucositis oral	53
1.6.5 Tratamiento y prevención de la mucositis oral	53

1.7 Flavonoides	60
1.7.1 Propiedades de los flavonoides	61
1.7.2 Clasificación de los flavonoides	63
1.7.3 Apigenina	67
1.8 Corticoides	71
1.8.1 Farmacocinética	72
1.8.2 Propiedades de los corticoides	73
1.8.3 Usos terapéuticos de los corticoides	74
1.8.4 Efectos indeseados de los corticoides	74
1.8.5 Dexametasona	76
2. Justificación del estudio	78
3. Objetivos	82
4. Materiales y Métodos	84
4.1 Materiales	85
4.1.1 Animales de experimentación	85
4.1.2 Aparatología necesaria para la realización de estudio	86
4.1.3 Agentes utilizados	88
4.2 Métodos	90
4.2.1 Diseño general experimental	90
4.2.2 Estudio clínico de las lesiones orales desarrolladas	94
4.2.3 Estudio anatómo-patológico del área tratada	96
4.2.4 Método estadístico	97
5. Resultados	98
5.1 Estudio clínico de las lesiones orales	99
5.2 Estudio anatómo-patológico	107

5.2.1 Estudio anatómico-patológico descriptivo	107
5.3 Estudio histomorfométrico	110
6. Discusión	116
7. Conclusión	130
8. Bibliografía	132

## ABREVIATURAS

<b>EGF-R</b>	Factor de crecimiento epidérmico
<b>TGF</b>	Factor de crecimiento transformador alfa
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>5-FU</b>	5-fluorouracilo
<b>TSH</b>	Hormona estimulante del tiroides
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>ORN</b>	Osteorradionecrosis
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>IV</b>	Intravenosa
<b>FdUMP</b>	Fluorodesoxiuridina monofosfato
<b>FdUTP</b>	Fluorodesoxiuridina trifosfato
<b>FUTP</b>	Fluorouridina trifosfato
<b>FUMP</b>	Fluorouridina monofosfato
<b>FUDP</b>	Fluorouridina difosfato
<b>FUTP</b>	Fluorouridina trisfosfato
<b>FdUDP</b>	Difosfato de fluorodesoxiuridina
<b>FUDR</b>	Fluorodesoxiuridina
<b>TS</b>	Enzima timidilato sintasa

<b>dUMP</b>	Desoxiuridina monofosfato
<b>dTMP</b>	Desoxitimidina monofosfato
<b>DPD</b>	Dihidropirimidina deshidrogenasa
<b>MO</b>	Mucositis oral
<b>CTC</b>	Common toxicity criteria
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Factor de transcripción nuclear kb
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral $\alpha$
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleuquina 1 $\beta$
<b>MAPK</b>	Kinasa activada por mitógeno
<b>COX2</b>	Ciclooxigenasa2
<b>MMP1</b>	Metaloproteinasas de matriz 1
<b>MMP3</b>	Metaloproteinasas de matriz 3
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>DEX</b>	Dexametasona
<b>AK</b>	Apigenina potásica
<b>VE</b>	Vitamina E
<b>LC</b>	L-carnitina
<b>GM-CSF</b>	Factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos
<b>G-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
<b>KGF</b>	Factor de crecimiento de queratinocitos
<b>HAM</b>	Membranas amnióticas homogéneas

## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de cabeza y cuello es la octava causa de muerte por cáncer en el mundo. En los países en vías de desarrollo, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello representa el tercer cáncer más frecuente entre los varones, y el cuarto entre las mujeres. Además, un número muy importante de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados; con una supervivencia a los 5 años que va del 82% para enfermedades localizadas al 27.6% en los casos con metástasis a distancia, sin que esta tasa de mortalidad haya sufrido variaciones sensibles en las últimas décadas.

Por otra parte, el cáncer de la cavidad oral es también un problema de salud pública. Alrededor del 70% de los pacientes con cáncer oral se diagnostican en las etapas avanzadas. El carcinoma oral de células escamosas es la sexta neoplasia maligna más frecuente del mundo. Se diagnostican más de 500.000 nuevos casos anualmente.

La incidencia del cáncer oral en Europa presenta una considerable variabilidad geográfica. En España, el rango de incidencia de cáncer oral en los varones oscila de 1,0 a 5,2 por 100.000 habitantes. A pesar de todos los avances en el tratamiento del cáncer oral combinando cirugías resectivas, quimioterapia y radioterapia, el ratio de supervivencia a los 5 años es menor del 50% (**Chen y cols., 2000**).

La etiopatogenia del cáncer oral permanece desconocida. Hoy día se asume que la causa del carcinoma oral de células escamosas es multifactorial, sin que se haya definido o aceptado un único carcinógeno.

Los agentes implicados se han agrupado en extrínsecos e intrínsecos, imponiéndose la teoría de que es necesario más de un factor para su aparición. El cáncer de cabeza y cuello se asocia con el tabaco (fumado o masticado), y con el consumo de alcohol en el 75 % de los casos. También se relaciona el riesgo de cáncer, con una exposición excesiva al sol (en el cáncer labial), y con infecciones por el virus del papiloma humano.

Existen factores de riesgo y factores pronósticos ampliamente aceptados y consensuados en la literatura médica actual como, por ejemplo, la sobreexpresión de los oncogenes y de factores de crecimiento en el desarrollo de células tumorales; como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) y su ligando, o el factor de crecimiento transformador alfa (TGF). Los altos valores de ambos, en tumores y en mucosa normal de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, indican que las influencias ambientales, tales como el uso del tabaco y el alcohol, conducen a la sobrerregulación de la producción de factores de crecimiento y expresión del receptor, lo que puede influir en el desarrollo tumoral **(Prieto, 2006), (Moles y cols., 2003)**.

La relación entre el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico y la supervivencia, tiene un valor pronóstico, corroborado por un número de estudios que lo identifican como el más relevante de todas las variables implicadas en la supervivencia de estos pacientes **( Mignogna y cols., 2001)**.

La clasificación TNM de los tumores de la cavidad oral, es un buen método para estimar el pronóstico y planificar el tratamiento. El tamaño tumoral y el estado de los ganglios linfáticos de acuerdo con los criterios de la clasificación TNM, han demostrado ser de utilidad en el pronóstico del cáncer oral, y por lo tanto en la elección del tratamiento.

El desarrollo de un tratamiento eficaz contra el cáncer sigue siendo un objetivo determinante de la investigación biomédica. A pesar de los avances existentes en diversos campos de la oncología, el tratamiento del cáncer sigue basándose fundamentalmente en la administración de quimioterapia asociada o no a radioterapia y a cirugía **(Slapak y cols., 1998)**.

Sin embargo, la aparición de efectos secundarios tales como la mielosupresión, mucositis, alopecia, náuseas y vómitos, se producen debido a que la mayoría de quimioterapéuticos actúan de manera no selectiva sobre las células de la capa basal del epitelio **(Recolons y cols., 2006)**.

Desde hace mucho se intenta mejorar los resultados terapéuticos con un enfoque esencialmente multidisciplinario, en el que la quimioterapia y la radioterapia entran en escena. No se ha alcanzado el protocolo ideal de fármacos que podrían ser más eficaces, ni las combinaciones farmacológicas que podrían aumentar la supervivencia, disminuyendo la toxicidad (**Prieto y cols., 2006**).

## 1.1 La radioterapia

En general, el tratamiento que se aplica a los tumores de cabeza y cuello consiste en cirugía y radiación, administrada con o sin quimioterapia. Lamentablemente, algunos cánceres tienen recidivas, con un promedio de supervivencia de sólo algunos meses. Por ello, existen pocas opciones terapéuticas, además de la quimioterapia paliativa, para aquellos pacientes con cánceres de cabeza y cuello inoperables, y que recidivan después del tratamiento (**Kankaanranta y cols., 2007**). En el caso de tumores primarios de células escamosas de cabeza y cuello, la opción de tratamiento mediante cirugía resulta usualmente mutilante, y la supervivencia a los 5 años en el caso de tumores avanzados es escasa (**Kastenbauer y Wollenberg, 1999**).

La radioterapia (RT) se usa en distintos tipos de cáncer para reducir el tamaño del tumor que se va a eliminar por cirugía, o se administra después de ésta para prevenir la recurrencia del cáncer. Para ciertos tipos de cáncer, la radiación es el único tratamiento cuando no es posible la extirpación quirúrgica. El uso de la radioterapia para tratar el cáncer, inevitablemente, implica la exposición de los tejidos normales. A pesar de que la radioterapia produce un aumento significativo en la tasa de curación para muchos tumores malignos; las dosis altas de radiación en grandes áreas, como la mucosa oral, piel, maxilar, mandíbula y glándulas salivales, puede provocar varias reacciones indeseables. Como resultado, los pacientes pueden experimentar los síntomas asociados con el daño al tejido normal durante el curso de la terapia, incluso podrían mantenerse una vez finalizada. Este daño es causado por la radiación ionizante en los tejidos normales situados en el campo de radiación. Las radiaciones ionizantes,

son capaces de desencadenar reacciones químicas como la hidrólisis del agua intracelular y la rotura de las cadenas de ADN (**Pandya y cols., 2014**).

Las células cancerígenas tienden a multiplicarse con mayor rapidez que las sanas. La radiación, por ser más dañina para las células que se reproducen rápidamente, destruye más a las cancerígenas que a las sanas.

Desafortunadamente, las células sanas de división rápida también pueden morir a causa de este proceso, como es el caso de la piel y del cabello, tejidos que sufren un impacto más notorio. La piel enrojece, aparece irritación, hinchazón, descamación de la capa externa, dolor, quemaduras y pérdida del cabello, sin embargo después de un cierto tiempo estos fenómenos merman, aunque en algunos casos pasados meses o años después de la radiación, pueden presentarse complicaciones tardías.

La radiación incapacita a las células para dividirse, por lo que se produce la hipocelularidad. Progresivamente, se produce la hipovascularidad. Cuando la circulación y el suministro de oxígeno son insuficientes, aparece la hipoxia. El tejido que se encuentra en ese estado muere con relativa facilidad, y es lo que se conoce como radionecrosis (**Sharma y cols., 2014**).

La radioterapia ha sido usada durante muchos años, para el tratamiento del cáncer, ya que proporciona una alta probabilidad de curación con alteraciones mínimas de los tejidos sanos adyacentes.

Antes del empleo de la radioterapia, deben ser considerados parámetros técnicos tales como dosis total, dosis por fracción, tipo de haz de radiación empleado y tamaño del área tratada (**Finestres-Zubeldía y cols., 2005**).

Según la finalidad se pueden clasificar los tratamientos en:

*-Radioterapia radical:* Es la que pretende la esterilización del tumor, así como la preservación anatómica del órgano con el menor deterioro funcional posible.

*-Radioterapia preoperatoria:* Su finalidad es posibilitar una exéresis quirúrgica o aumentar su fiabilidad oncológica mediante la reducción del volumen tumoral y la

destrucción de sus prolongaciones más periféricas responsables de las recidivas posquirúrgicas.

*-Radioterapia posoperatoria:* Es el tratamiento que se administra después de una cirugía radical, con la finalidad de destruir restos neoplásicos subclínicos o inextirpables y disminuir el riesgo de recidiva local.

*-Radioterapia paliativa:* No pretende la erradicación del tumor sino la disminución de la sintomatología: dolor, hemorragia, compresión, etc. Está indicada en fases avanzadas de la enfermedad neoplásica y en localizaciones metastásicas **(Glimelius, 2013), (Caribé y cols., 2003).**

La radioterapia está indicada en muchos casos; como en adenopatías inoperables o tumores primarios múltiples. Cuando se usa a nivel preoperatorio suelen emplearse por lo general 50 Gy. Este tipo de radioterapia, tiene que tener la capacidad de erradicar todos los focos microscópicos, disminuyendo así el riesgo de diseminación de las células neoplásicas.

Por otra parte, el uso de la radioterapia postoperatoria proporciona una mejora de los resultados, y garantiza el control local y regional del cáncer. Generalmente, se administran 60 Gy cuando se trata de localización primaria, sin embargo, en áreas con gran riesgo de recidiva, las dosis aplicadas son mayores **(Shah, 2004).**

La administración de la radiación puede realizarse de forma externa o por braquiterapia.

En el primer caso se realiza a distancia, donde un generador produce un haz de radiación que es aplicado al organismo. Por el contrario, en la braquiterapia, la fuente de radiación se halla en el intersticio del tumor o en la proximidad de cavidades naturales. Una aplicación útil de la braquiterapia, se encuentra en el tratamiento del cáncer de labio, lengua o cuello de útero.

En la braquiterapia, las fuentes radiactivas permanecen implantadas durante un cierto número de horas (48-96 h), y una vez pasado el periodo de tiempo se retiran del

organismo, por tanto no se realiza mediante fracciones como ocurre en la irradiación externa (**Shah, 2004**).

Se emplean altas dosis de radioterapia para tratar a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, incluyendo áreas como la cavidad bucal, maxilar, mandíbula y las glándulas salivales. El inconveniente es que provoca muchas reacciones adversas en las áreas donde se aplica, aumentando la probabilidad de causar osteorradionecrosis, aumento de la morbilidad y disminución de la calidad de vida (**Sharma y cols., 2014**).

Las reacciones adversas de la radioterapia van a depender del volumen y la superficie que se irradia, del total de dosis, del fraccionamiento del tratamiento, de la edad y del estado del paciente en condiciones clínicas. Por lo tanto, los efectos de la radiación se pueden dividir en 3 fases:

- Los *efectos agudos* son causados principalmente por un empeoramiento de los síntomas preexistentes. Estos efectos suelen ocurrir durante la terapia y son bastante infrecuentes. El tratamiento implica un aumento de la dosis de corticoides.
- Los *efectos diferidos precoces* suelen aparecer a las semanas y pueden durar hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento con radioterapia.
- Y por último, *los efectos diferidos tardíos* son los que aparecen a los años de realizar el tratamiento de radioterapia, y se producen principalmente por la necrosis de áreas cerebrales.

Por ello, es muy importante diferenciar las reacciones agudas con respecto a las tardías. Las agudas ocurren durante el tratamiento, y la mayor parte del tiempo son reversibles, sin embargo, las complicaciones tardías son generalmente irreversibles, lo que desencadena una disminución de la calidad de vida y la incapacidad permanente (**Herrera y cols., 2012**).

## 1.1.1 Efectos secundarios de la Radioterapia

La radioterapia tiene la ventaja de conservar los tejidos normales y su función, por ello es de gran ayuda en la reducción y eliminación de pequeños carcinomas de la cavidad oral. Sin embargo, presenta un gran inconveniente ya que actúa sobre células enfermas como sanas. Es por ello, que aumenta el riesgo de producir toxicidad tisular directa debido a la alteración de los tejidos.

La dosis total, el campo de radiación, el tipo de fuente empleada, el fraccionamiento de la dosis total, la radiosensibilidad celular y la localización, presentan una relación directa con el grado de lesión de los tejidos.

Las complicación que produce el uso de la radioterapia se pueden clasificar por un lado, en reversibles e irreversibles, y por otro lado se clasifican según la cronología, en inmediatas, a medio plazo y a largo plazo (**Caribé y cols., 2003**). (**Tabla 1.1**).

Es muy importante realizar un examen meticuloso de la cavidad oral, para identificar y solucionar problemas bucales existentes que pudiesen afectar la evolución general del sujeto una vez se haya sometido a la terapia contra el cáncer, ya que ello puede desencadenar grandes inconvenientes para la calidad de vida del paciente.

Antes de iniciar la terapéutica contra el cáncer es preciso eliminar los factores de riesgo que pueden ocasionar malestar al paciente, tales como ulceraciones de las mucosas causadas por dientes con cúspides afiladas, la mala higiene oral, los procesos periapicales, la enfermedad periodontal, la caries dental, las restauraciones defectuosas, las prótesis mal ajustadas, los dispositivos ortodóncicos y otras fuentes potenciales de irritación (**Sennhenn-Kirchner y cols., 2009**).

<b>EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA RADIOTERAPIA</b>		
<b>LESIÓN</b>	<b>PATOLOGÍA</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>
<i>Eritema</i>	Lesión de células epidérmicas	Inmediata y reversible
<i>Mucositis</i>	Efecto de la radiación directo sobre las células basales epiteliales	Inmediata y reversible 2ª semana
<i>Disgeusia y glosodinia</i>	Lesión de las microvellosidades y de las células exteriores del gusto sobre la lengua	2 primeras semanas
<i>Infecciones secundarias</i>	Son el resultado de la mucositis y xerostomía	Inmediatas y reversibles
<i>Necrosis severas</i>	Pérdida de tejido, escaras y ulceraciones malolientes	Inmediatas y reversibles
<i>Xerostomía</i>	Disminución del flujo salival debido al daño del tejido acinar y ductal salival	Inmediata (2ª semana) e irreversible si supera los 60 Gy
<i>Alopecia</i>	Atrofia de los folículos pilosos	Inmediata y reversible o irreversible
<i>Caries por irradiación</i>	Debido a la xerostomía	Tardía e irreversible
<i>Trismus</i>	Fibrosis de los músculos masticatorios o la ATM	Tardía (3-6 meses)
<i>Osteorradionecrosis</i>	Necrosis aséptica del hueso irradiado	Tardía (meses-años) e irreversible
<i>Disfagia y malnutrición</i>	Debido a la xerostomía y disgeusia, hay cambios en el gusto y olfato perdiéndose el apetito	Inmediata
<i>Necrosis pulpar y dolor</i>	Muerte pulpar y dolor	Tardía e irreversible

**Tabla 1.1.** Efecto secundarios de la Radioterapia (Caribé y cols., 2003).

- ***Hiposalivación***

La hiposalivación es una complicación común que se produce con la aplicación de la radioterapia. Es causada por el daño producido en las glándulas salivales, que cursa con xerostomía. Este efecto secundario, se produce en el 50-60% de los pacientes tratados con radioterapia con dosis aproximadas de 20 Gy.

Debido a la reducción del flujo salival, se producen diversas complicaciones derivadas tales como mucositis, gingivitis, caries dental, dolor en los tejidos blandos y en la lengua, halitosis, trastornos alimenticios, sensación de ardor, aparición de fisuras en las comisuras de los labios, predominio de aftas bucales y dificultad en el uso de la prótesis dentales. Por otra parte, también se puede producir la aparición de lesiones más severas, tales como parotiditis supurativa recurrente por infección retrograda a través de los conductos excretores y osteorradionecrosis **(Turner y cols., 2013), (Rayman y cols., 2010)**.

La reducción de la saliva surge después de dos semanas de tratamiento (15-20 Gy) cuando la radiación es aplicada en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy. Cuando se superan dosis de 30 Gy, la obtención de saliva es casi imposible. La hiposialia es una alteración cuantitativa y cualitativa de la saliva producida por el efecto de las glándulas salivales (fibrosis, infiltración grasa, destrucción de los acinos y necrosis celular) **(Jensen y cols., 2010)**.

La destrucción de los acinos en las glándulas salivales conlleva un gran problema, ya que cuando esto ocurre, las glándulas quedan dañadas de manera irreversible, y la producción de saliva es difícil aun llevándose a cabo la estimulación glandular.

Los pacientes que presentan estos efectos adversos tienen grandes dificultades para realizar las diversas funciones básicas de los tejidos bucales, tales como hablar, deglutir, percibir sabores y utilizar aparatos protésicos, entre otros. Es por ello, que durante los años recientes se ha dirigido la investigación hacia la producción de medidas

terapéuticas que disminuyan o reviertan la hipofunción glandular irreversible, causada por radioterapia y otros procesos degenerativos del parénquima glandular.

Existen numerosos tratamientos para aliviar la sensación de boca seca (xerostomía) y las complicaciones de la misma, entre ellas se incluyen la hidratación continua de la mucosa bucal a base de aplicaciones repetidas de agua o de sustitutos de saliva en forma de líquidos, atomizadores o geles (**Pinna y cols., 2015**), y la estimulación del parénquima glandular residual con agentes químicos, masticación, o mediante medicamentos colinérgicos de acción sistémica, entre los que destaca el clorhidrato de pilocarpina (**Visvanathan y cols., 2010**).

La pilocarpina es un agonista colinérgico no selectivo, que se une a los receptores muscarínicos del músculo liso, en el tracto gastrointestinal, urinario y pulmonar, estimulando la producción de secreciones de las glándulas salivales y sudoríparas (**Almeida y cols., 2010**). Se ha demostrado en diversos estudios que la pilocarpina es eficaz para tratar las molestias ocasionadas por la xerostomía (**Gornitsky y cols., 2004**), (**Kahn y cols., 2005**).

La pilocarpina es un alcaloide natural, aislado de las hojas del arbusto sudamericano *Pilocarpus jaborandi* o *Pilocarpus microphyllus*. Este fármaco es usado para estimular el funcionamiento de las glándulas exocrinas. En la actualidad, es el fármaco más estudiado para el tratamiento de la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren y otras causas de hiposalivación irreversible (**Berk, 2008**).

Estudios han demostrado que realizar gárgaras con una solución de pilocarpina a concentraciones de 0,025 a 1,0%, produce una mejora del flujo salival (**Kim JH y cols., 2014**).

Después de la aplicación de este sialogogo, los efectos empiezan a producirse a los 30 minutos de su administración, y pueden durar hasta 3 horas. La administración se lleva a cabo por vía oral, siendo la dosis máxima recomendada de 30 mg (**Visvanathan y cols., 2010**). Por otra parte, ya que se trata de un fármaco, también posee efectos secundarios típicos de los medicamentos colinérgicos, tales como bradicardia, sudoración, malestar gastrointestinal, exceso de secreción de las vías respiratorias, cambios en la visión, hipertonicidad muscular.

Debe utilizarse con precaución en los pacientes con asma bronquial, enfermedad pulmonar crónica y trastornos cardiovasculares. Además, está contraindicado en ataque agudo de asma, glaucoma e iritis aguda (**Kim JH y cols., 2014**). Los criterios de exclusión también incluyen: consumo actual de medicamentos sialogogos o fármacos que reduzcan significativamente la producción salival (tranquilizantes, antiparkinsonianos, antihistamínicos, etc.) (**Mosqueda y cols., 2004**).

En una revisión bibliográfica realiza por **Nikles y cols. en 2013** sugieren que la pilocarpina es más efectiva que los medicamentos usados como placebo, pero posee numerosos efectos adversos.

Otro estudio realizado, confirma la eficacia de la pilocarpina cuando se compara con otro fármacos estimulantes del flujo salival tal como la bromhexidina (**Abbasi y cols., 2013**).

- ***Mucositis oral***

La mucositis es uno de los efectos secundarios más comunes cuando se aplica radioterapia de cabeza y cuello. La gravedad de las lesiones depende de la dosis, y se caracteriza por la inflamación de la mucosa oral, pudiendo llegar a aparecer úlceras que pueden requerir tratamiento médico específico. Generalmente, esta complicación desaparece tras finalizar la radioterapia (**McGuire, 2002**).

- *Candida albicans*

La candidiasis es la infección fúngica más frecuente en la cavidad oral, se observa a menudo como una infección oportunista local. La candidiasis oral se divide clínicamente en tres tipos: forma aguda, crónica y lesiones asociadas con *Candida albicans*.

Formas agudas:

- Pseudomembranosa
- Eritematosa

Crónica:

- Eritematosa
- Pseudomembranosa
- Hiperplásica
- Nodular
- En forma de placa

Candida asociada a lesiones:

- Quelitis angular
- Estomatitis
- Glositis romboidal media

**(Singh y cols., 2014)**

Entre las especies de candida, las más comunes son: *Candida albicans* (*C. albicans*), *C. glabrata*, o *C. tropicalis*.

La proliferación de la *Candida albicans* está regulada en gran medida por los factores locales y sistémicos del huésped. Entre los factores locales se incluyen el deterioro de la integridad de la mucosa oral, que suele ser producida por hiposalivación, causada en gran parte por radioterapia o quimioterapia, por fármacos que disminuyan la flora bacteriana oral, y por falta de higiene oral.

La candidiasis oral induce una variedad de síntomas, tales como inflamación de la mucosa oral, que se manifiestan como una sensación incómoda, dolor, eritema, erosión, alteraciones del gusto, y la hiperplasia de la mucosa oral. Además, una proliferación excesiva de la candida oral, puede afectar a otros órganos. Por lo tanto, a fin de evitar las secuelas de la candidiasis sistémica, la candidiasis oral debe ser controlada rápidamente.

La candidiasis puede darse en personas de cualquier edad, aunque es más probable observarla en lactantes, ancianos y personas con factores predisponentes generales o locales que favorecen su proliferación y transformación patógena; como la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes, etc. (**Grimoud y cols., 2005**).

Por tanto, los pacientes sometidos a radioterapia o quimioterapia son propensos a padecer este tipo de infección debido a que su sistema inmunológico se ve debilitado y el flujo salival se reduce, con lo cual, los pacientes carecen de lisozimas, lactoferrina y citoquinas salivales que inhiben y controlan el crecimiento de la candidiasis. Otros factores tales como los niveles de neutropenia, el espectro del antibiótico, el uso de esteroides o los niveles de saliva, también predisponen a la colonización de la candidiasis. La candidiasis bucal produce a veces infecciones sistémicas graves en el huésped neutropénico (**Soysa y cols., 2004**).

La candidiasis oral es usualmente tratada por la aplicación local de medicamentos antimicóticos. Sin embargo, en numerosas ocasiones, el control de dicho tratamiento local es difícil debido al desarrollo de cepas de candida resistentes a múltiples fármacos, la xerostomía o la inmunosupresión del huésped (**Cuesta y cols., 2014**).

Los casos más graves de candidiasis, se dan en pacientes con linfomas y mielomas a los que se les aplica tratamiento quimioterapéutico, en los que además el tratamiento conlleva el trasplante de médula (**Epstein y cols., 2003**), (**Goto y cols., 2010**).

Una rápida recuperación de las glándulas salivales en combinación con una mucosa oral sana, después de la radioterapia, son indispensables para la resolución a largo plazo de la candidiasis.

- ***Lesiones dentales***

La radioterapia a dosis elevadas produce la destrucción de las glándulas salivales, como consecuencia se produce xerostomía, y esto desencadena el aumento de las caries en los pacientes con cáncer. Debido a la hiposalivación, las caries que más predominan en pacientes sometidos a terapia contra el cáncer son las radiculares o de cuello.

Además, debido a que estos pacientes poseen un sistema inmunológico deteriorado, las infecciones dentales tanto pulpares como periapicales pueden ser fuente de complicaciones sistémicas.

La presencia de grandes caries puede producir pulpitis irreversibles y causar grandes infecciones. Es por ello, que se recomienda el tratamiento dental de cualquier problema a nivel bucal antes de iniciar la radioterapia **(Caribé y cols., 2003), (Wong y cols., 2014)**.

- ***Otras lesiones relacionadas con la radioterapia***

Una de las mayores secuelas que puede producir la radioterapia, es el daño en grandes vasos sanguíneos como la carótida, lo que presenta un impacto muy significativo en la calidad de vida de los pacientes.

La radiación induce arteriosclerosis de la arteria carótida, esto genera una complicación tardía clínicamente relevante después de la radioterapia de cabeza y cuello. La radioterapia estimula la activación de varios factores de crecimiento y citoquinas, activando la arteriogénesis, lo que implica la peroxidación de lípidos, proliferación celular del musculo liso y la síntesis de matriz extracelular **(Cheng y cols., 2000), (Dorresteijn y cols., 2002)**.

La mejora de la supervivencia a largo plazo después de la terapia multimodal en tumores malignos del cuello tiene como resultado un aumento del riesgo arteriosclerosis en la carótida en pacientes después de la radioterapia (**Thalhammer y cols., 2015**). Por lo tanto, se recomienda la vigilancia continuada de los pacientes sometidos a terapias contra el cáncer. Además de ser informados acerca de estas posibles complicaciones a largo plazo, para intentar reducir los factores que predispongan a padecer accidentes cerebrovasculares (**Wilbers y cols., 2014**).

Otra consecuencia del tratamiento oncológico es el *hipotiroidismo*. Esta enfermedad es una de los efectos secundarios tardíos después de la radioterapia de cuello. Puede ser el resultado de lesiones vasculares, lesión celular directa o daños en la cápsula. El hipotiroidismo suele ser una situación generalmente irreversible, la cual necesita monitorización y tratamiento permanente. Aproximadamente el 10-50% de los pacientes desarrollan hipotiroidismo después de la RT cuando se usan campos de radiación que incluyen la totalidad o parte de la glándula tiroides. Aunque el tiempo para el desarrollo de hipotiroidismo después de la RT no ha sido concluyente, la mayoría de los casos de hipotiroidismo ocurren dentro de los primeros tres años después del tratamiento. El hipotiroidismo se clasifica como clínico o subclínico dependiendo de los resultados de laboratorio y la presencia de los síntomas. El hipotiroidismo clínico se define como un aumento de hormona estimulante del tiroides (TSH) con la consecuente reducción de la tiroxina (T4) y la presencia de clínica síntomas, tales como aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la cicatrización de heridas y fatiga. El hipotiroidismo subclínico generalmente se define como un aumento de la TSH con niveles normales de T4 (**Gonçalves y cols., 2014**) (**Kim y cols., 2014**).

La radiación sobre la piel también produce efectos adversos; esta secuela se llama *radiodermatitis*, la cual es variable según la dosis empleada.

Cuando se realiza radioterapia externa, la piel siempre está incluida dentro del campo de tratamiento. La toxicidad aguda depende de la dosis administrada, el tamaño del campo tratado, la dosis por fracción y el tipo de radiación utilizada. Esta se caracteriza por eritema e irritación, y se produce por la dilatación capilar mediada por sustancias histamínicas. A las 2-3 semanas es habitual observar una descamación seca.

Si continúa progresando la dermatitis, puede aparecer descamación húmeda, que se produce por la desaparición de las células basales de la epidermis, observándose un exudado seroso fundamentalmente en las zonas de pliegue cutáneo (**Murillo y cols., 2004**).

La alopecia o pérdida del cabello se da cuando el folículo piloso se encuentra dentro del campo de tratamiento. Estos quedan afectados debido a su gran radiosensibilidad, interrumpiendo su crecimiento y cayéndose durante la tercera semana. A dosis elevadas la alopecia puede ser definitiva.

La radiodermatitis se puede clasificar según los grados:

- Grado I-eritema.
- Grado II-descamación seca.
- Grado III-descamación húmeda.

Por otra parte, *la osteorradionecrosis (ORN)* es una de las complicaciones de la radioterapia más importantes, caracterizadas por necrosis de hueso irradiado. Se desarrolla debido a la hipoxia progresiva, hipovascularización e hipocelularidad del hueso afectado. La radiación causa inflamación de los vasos sanguíneos pequeños (endarteritis), y como resultado se produce el desarrollo de trombos y la oclusión de la luz vascular. También provoca la síntesis de colágeno alterado, y por tanto, una perfusión tisular comprometida, además de alteración en la cicatrización, lo que hace más vulnerable a hueso de sufrir una necrosis. La mandíbula es el sitio más afectado después de la radioterapia de cabeza y cuello. La rama horizontal de la mandíbula es la zona más frecuentemente lesionada dado su escaso aporte vascular. Se detecta en los primeros 3 años en un 70-94% de los casos, sobre todo en los 3-12 meses de la radiación, y se relaciona con traumatismos. La incidencia de estas lesiones varía del 1% al 27% de los enfermos irradiados, y suelen producirse cuando las dosis superan los 70 Gy.

El trauma, las extracciones dentales u otras manipulaciones quirúrgicas, la mala higiene oral, la irritación producida por prótesis mal ajustadas, uso de tabaco y alcohol se consideran los factores precipitantes.

Clínicamente, la ORN puede manifestarse como molestias leves cuando la lesión es pequeña y localizada, pero cuando la lesión progresa, el paciente puede experimentar dolor, inflamación, trismo, formación de secuestros óseos y fractura patológica. Varias modalidades de tratamiento están disponibles y se practican de acuerdo a la individualidad de la lesión. Las lesiones pequeñas y asintomáticas son gestionadas de forma conservadora, reservando el tratamiento quirúrgico más invasivo para lesiones progresivas y sintomáticas **(Rui y cols., 2014), (Manimaran y cols., 2014)**.

Debido a que se produce la rápida destrucción de las papilas gustativas hace que se produzcan *alteraciones en el sentido del gusto*. Estas se hacen más notorias al superar los 20 Gy, cuando se produce la destrucción total. La recuperación del sentido del gusto se restablece poco después de finalizar el tratamiento.

El efecto de la radiación en el tejido subcutáneo, dará lugar a fibrosis, linfedema y estenosis faríngeo-laríngea. Debido a la reducción de la capacidad de cicatrización, el proceso de curación de las heridas será más lento y aumentará la tendencia a las infecciones **(Najafzade y cols., 2013)**.

## 1.2 Quimioterapia

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer, que engloba a una gran variedad de fármacos. La evidencia más antigua que se tiene, es de Perú, donde los indios, utilizaban corteza de árbol de chinchona para tratar la malaria (**Mendoza, 2008**).

Su objetivo es destruir las células que componen el tumor, con el fin de lograr la reducción de la enfermedad. A los fármacos empleados en este tipo de tratamiento se les denomina fármacos antineoplásicos o quimioterápicos.

El origen de la quimioterapia comenzó durante la I Guerra Mundial con el descubrimiento de la mecloretamina o mostaza nitrogenada (H<sub>2</sub>N). El gas mostaza se usaba como arma química, de cuyos efectos surgió el primer citostático que se empleó para el tratamiento del cáncer. El gas mostaza poseía un efecto vesicante sobre la piel produciendo atrofia del tejido linfático y aplasia medular. Es por ello, que comenzó a utilizarse en el tratamiento de los linfomas.

Los fármacos citostáticos actuales que se usan en el tratamiento del cáncer son capaces de anular la capacidad proliferativa de las células anormales aprovechando la mayor velocidad del ciclo en este tipo de células. Una vez llevada a cabo la fase de tratamiento, se produce la fase de necrosis celular, seguida de la recuperación celular.

La quimioterapia actual data del trabajo de Paul Ehrlich en 1870, en Alemania, cuando descubrió agentes efectivos para tratar tripanosomiasis y sífilis (**Maruta, 2009**). Ehrlich introdujo el término de la quimioterapia y de sus principios; postuló que podría ser posible encontrar químicos que fueran tóxicos selectivamente para parásitos, pero no para humanos, esta idea tuvo muy poco éxito hasta 1930, cuando Gerhard Domagk descubrió los efectos del precursor de la sulfonamida. En 1944, Waksman aisló la estreptomicina y posteriormente encontró agentes como cloranfenicol, tetraciclinas y eritromicina. Por 1950, los avances en las técnicas de fermentación y medicina química, permitieron las síntesis de muchos agentes quimioterápicos mediante modificación molecular de componentes existentes (**Mendoza, 2008**).

A pesar de su gran uso, son muchos los inconvenientes que posee el uso de químicos citostáticos, ya que no presentan selectividad hacia a las células anormales, sino que destruyen también células normales de reproducción acelerada como son las células de la médula ósea, folículos pilosos y del epitelio orodigestivo (Oñate y cols., 1996), (Stewart, 2010).

## **1.2.1 Formas de quimioterapia.**

(Lanore y cols., 2004)

Según el momento y la manera en la que se utilizan, se puede clasificar la quimioterapia de diversas maneras:

- ***Quimioterapia neoadyuvante:***

Se utiliza de forma complementaria aunque preliminar a un tratamiento local o locorregional, como es la cirugía. Después de unos ciclos de quimioterapia se procede a la extirpación del tumor.

- ***Quimioterapia adyuvante o complementaria:***

Se utiliza de forma complementaria con otra modalidad terapéutica de acción local o locorregional. Es decir, una vez se ha tratado el tumor, este tipo de quimioterapia se usará para eliminar los restos microscópicos para evitar metástasis subclínicas.

- ***Quimioterapia concomitante:***

Este tipo de quimioterapia se aplica de forma simultánea con la radioterapia, para aumentar el potencial de acción y por tanto la eficacia en el tratamiento del tumor.

- ***Quimioterapia curativa:***

Se denomina quimioterapia curativa, cuando el objetivo de la misma es la curación del tumor.

- ***Quimioterapia paliativa:***

Se denomina quimioterapia paliativa, cuando el objetivo consiste en tratar los síntomas del cáncer, aumentando la calidad de vida del paciente pero sin esperanza de curación.

## **1.2.2 Clasificación farmacológica en quimioterapia.**

Los fármacos quimioterapéuticos son una clase de medicamentos heterogéneos que actúan contra el cáncer, y que son fabricados a partir de moléculas diversas. Sin embargo, las grandes familias se agrupan según su mecanismo de acción, su objetivo a nivel celular, su origen o procedencia y su naturaleza química.

### **Clasificación según su mecanismo de acción:**

- ***Agentes alquilantes.***

Aunque son unos de los más antiguos, la familia de los agentes alquilantes es de las más usadas en quimioterapia. Su objetivo principal se basa en actuar sobre la cadena de ADN, fijándose a las bases nitrogenadas por alquilación, y de ahí su nombre. La alquilación sustituye un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo del agente alquilante. Los puentes creados bloquean la replicación del ADN y transcripción de ARN. Aunque el mecanismo de acción es similar, tienen muchas diferencias en su espectro de actividad, toxicidad y farmacocinética. La estructura química de estos fármacos son diferentes, pero su eficacia radica en que poseen dos grupos alquilo separados, pudiendo llevar a cabo la unión de dos guaninas mediante enlaces covalentes (**Lanores, 2004**).

- ***Agentes derivados de productos naturales.***

Muchos de los agentes que se usan en terapias antineoplásicas son derivados de productos naturales. Entre ellos se pueden clasificar:

a) **Inhibidores de la topoisomerasa.** Las topoisomerasas son enzimas que fracturan y restauran las cadenas de ADN. El paclitaxel es un diterpenoide que se extrae a partir de la corteza de un árbol de las selvas tropicales (*Taxus brevifolia*). Este fármaco activa la muerte por apoptosis de células del cáncer, ya que aumenta la fosforilación e inactivación de la proteína Bcl-2. Otro de los fármacos que se clasifican dentro de este grupo, es el docetaxel, el cual es un derivado obtenido a partir de extractos de hojas del *Taxus baccata*. Otros compuestos de interés y potencialidad son el Topotecán y el Irinotecán, derivados solubles de la camptotecina. Estas drogas forman un complejo estable uniéndose a ADN y topoisomerasas, produciendo lesiones en ADN que interfieren en la replicación y transcripción (Muñoz, 1997).

b) **Inhibidores de la mitosis.** Los medicamentos que actúan evitando que se produzca la mitosis, se denominan inhibidores de la mitosis, en este grupo se encuentran fármacos como la vinorelbina, un alcaloide sintético, al igual que la vinblastina y vincristina, que actúan inhibiendo la polimerización de los microtúbulos de la célula. Además, estos fármacos ejercen su acción durante la fase M del ciclo celular, pero pueden dañar las células en todas las fases (Muñoz, 1997).

c) **Enzimas.** En este grupo se encuentra la L-asparaginasa que actúa principalmente inhibiendo la síntesis de proteína mediante la privación de asparagina a las células tumorales (Lanore, 2004).

d) **Antibióticos.** Se trata de un grupo heterogéneo de moléculas de estructuras muy diversas. Los antibióticos antitumorales son productos naturales del metabolismo microbiano. La mayoría fueron aislados inicialmente de varias especies de *streptomyces*. A este grupo pertenecen la doxorubicina que forma

parte de la familia de las antraciclinas, la mitoxantrona y la actinomicina D entre otros (**Lanore, 2004**).

e) **Antimetabolitos.** Los antimetabolitos son fármacos antitumorales que actúan como seudosustratos de reacciones enzimáticas esenciales. Su mecanismo de acción se basa en reemplazar a metabolitos esenciales para la vida celular (**Mendoza, 2008**).

Son productos dependientes de la fase S. Su toxicidad es dependiente de la dosis y del tiempo. Actúan directamente sobre enzimas específicas, ya sea inhibiéndolas o bien sintetizando moléculas aberrantes no funcionales. El 5-Fluorouracilo, es un análogo de la base pirimidínica uracilo, que puede incorporarse en su lugar o llevar a cabo un bloqueo enzimático de su transformación en timidina.

Los antimetabolitos se clasifican en tres subfamilias:

- Antifolatos: metotrexato.
- Análogos de las bases pirimidínicas: 5-Fu, citarabina.
- Análogos de las bases púricas: azatioprina.

(**Lanore, 2004**)

f) **Agentes antineoplásicos y ciclo celular.** Existen diversos tipos; pueden actuar cuando la célula se encuentra en ciclo celular, las cuales se denominan agentes antineoplásicos ciclo específicos o cuando está en fase G<sub>0</sub> (**Arias, 2002**).

- *Agentes ciclo celular no específicos;* Ejercen su toxicidad independientemente de que la célula se encuentre en ciclo. Los alquilantes mecloretamina, las nitrosoureas y los corticoesteroides pertenecen a este grupo.

- *Agentes ciclo celular específicos;* Sólo actúan cuando la célula se encuentra realizando el ciclo celular. Sin embargo, actúan independientemente de la fase en la que se encuentre. Este grupo de agentes ciclo celular específicos comprende a la mayoría de agentes alquilantes, compuestos ordenados de platino y antibióticos.

- *Agentes fase celular específicos*, actúan en una fase específica del ciclo. Se ha podido determinar la fase celular en que son activos estos agentes:
  - Síntesis de ADN(s): citarabina; fluoruracilo, methotrexate; mercaptopurina; tioguanina; hidroxiaurea.
  - G2: bleomicina; etopósido; vincristina; vinorelbina.

### 1.2.3 Manifestaciones secundarias al tratamiento con quimioterapia

Aunque en la actualidad la quimioterapia haya avanzado enormemente, son todavía muchos los efectos adversos que produce. Estos efectos tóxicos son el resultado de su actuación cuando intervienen causando daños a las células que se encuentran en división. Dependiendo del agente quimioterapéutico, la dosis administrada y el estado del paciente, estos efectos negativos pueden ser mínimos o severos.

- *Náuseas y vómitos*

Los síntomas más frecuentes cuando se lleva a cabo la administración de la quimioterapia son la náusea y el vómito. Si estos síntomas continúan, llegando a ser severos, el paciente puede llegar a experimentar síntomas de fatiga y anorexia e incluso alteración del balance hidrosalino (**Gralla y cols., 1999**).

Su etiopatogenia no está del todo establecida, interviene la liberación de sustancias como la serotonina de las células enterocromafines de tubo digestivo. Existen evidencias de las ventajas de los antiserotoninérgicos como el ondasetrón frente a los metoclopramida sola o en asociación con corticoides (**Rotellas y cols., 2002**), (**Benson y cols., 2004**).

- *Diarrea*

La diarrea es otro efecto adverso de la quimioterapia reconocido. Esta es frecuente con gran número de quimioterápicos, pero más frecuentemente se produce con la administración de 5-Fluoruracilo. Este síntoma se da en el 50-80% de los pacientes tratados con 5-FU (**Benson y cols., 2004**).

La presencia de toxicidad tardía intestinal, aunque es menos frecuente que la aguda, es sumamente importante por su carácter, progresivo y elevada morbimortalidad. Se caracteriza por trastornos en la motilidad intestinal y absorción intestinal anómala, por ello requiere en muchas ocasiones de tratamiento quirúrgico o nutrición parenteral (**Montero y cols., 2005**).

A continuación se muestran las combinaciones de fármacos quimioterapéuticos, con más riesgo de aparición de diarreas:

- 5-Fluoruracilo+ Leucovorina en altas dosis.
- 5-Fluoruracilo en infusión IV continua.
- Capecitabina (Xeloda).
- Capecitabina + Luovorina.
- Uracil – tegafur (UFT).
- UFT + Leucovorina.
- Irinotecan (camptosar).
- Irinotecan + 5-Fluoruracilo + Leucovorina.
- Irinotecan + Oxaliplatino (Eloxatin, Tecnoplat).

(**Benson y cols., 2004**).

- ***Mielosupresión***

La mielosupresión se caracteriza por la supresión de la médula ósea (MO) que se encuentra localizada en el interior de los huesos, cuya función es la producción de células sanguíneas.

La mielosupresión es un efecto adverso habitual medicamentos usados en el tratamiento para el cáncer, conocidos como quimioterapia, citostáticos o antineoplásicos. El paciente presenta manifestaciones clínicas relacionadas con estas afecciones.

La anemia se caracteriza por dolor de cabeza, mareos, cansancio fácil y palidez; la trombocitopenia con sangrado en piel, nariz y encías; y la leucopenia con infecciones **(Lim y cols., 2005)**.

- ***Necrosis tisular***

La quimioterapia administrada de forma intravenosa puede producir la irritación de los tejidos, causando en casos severos necrosis. La necrosis puede ser secundaria a la respuesta inmunológica del cuerpo frente a un agente tóxico **(Kumar y cols., 2000)**.

- ***Reacciones de hipersensibilidad***

Los agentes que se usan en la terapia contra el cáncer son drogas que pueden producir reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia **(Montero y cols., 2005)**.

- ***Neurotoxicidad***

La neurotoxicidad inducida por quimioterapia está asociada a cambios en la función física. Los síntomas de neurotoxicidad se dan aproximadamente en el 15-20% de los pacientes tratados con quimioterapia.

Es más habitual encontrar estos síntomas con tratamiento contra el cáncer como el paclitaxel o docetaxel, con las cuales el tiempo de recuperación se prolonga.

Las manifestaciones relacionadas con la toxicidad el SNC inducidas por quimioterapia pueden ser leves o severas, transitorias o con disfunción profunda y riesgo de muerte (**Hong y cols., 2014**).

- ***Toxicidad pulmonar***

La neumonitis es el resultado de un proceso de daño sobre los neumocitos tipo II y las células endoteliales por la toxicidad de estos fármacos. Se puede acumular exudado en los alvéolos, descamación de las células epiteliales de las paredes de los alvéolos, edema alveolar e infiltrado inflamatorio; lo que conlleva una disminución del intercambio gaseoso.

Los síntomas respiratorios se hacen evidentes radiológicamente debido al infiltrado difuso del parénquima pulmonar. Son muchas las causas que pueden producir este problema, tanto directa como indirectamente, y uno de ellos es el daño por fármacos usados para el tratamiento del cáncer (**Montero y cols., 2005**).

- ***Nefrotoxicidad***

Los fármacos usados en el tratamiento contra el cáncer son transportados a través de los capilares peritubulares y son capaces de acceder a las células epiteliales tubulares renales, donde son absorbidos y transportados finalmente a los lúmenes tubulares.

Las células tubulares del conducto colector y del asa de Henle están en mayor riesgo de sufrir toxicidad, porque son células metabólicamente muy activas (**Pazhayatti y cols., 2014**).

- ***Hepatotoxicidad***

Un gran número de revisiones reflejan una alta incidencia de toxicidad hepática cuando se administran fármacos quimioterapéuticos, debido a que el hígado juega un papel importante en la detoxificación de drogas.

Sin embargo, la hepatotoxicidad es con gran frecuencia reversible cuando se interrumpe la administración del agente que la causa. Las investigaciones reflejan que fármacos como el cisplatino (**Nematbakhsh y cols., 2012**) o el metotrexate (**Schmiegelow y cols., 1990**) producen gran hepatotoxicidad.

- ***Cardiotoxicidad***

A pesar de que los fármacos usados para las terapias contra el cáncer presentan muchos efectos antitumorales beneficiosos, poseen también un gran número de efectos adversos. El 5-FU está relacionado con el síndrome coronario y con otros efectos cardiotóxicos adicionales que incluyen cardiomiopatía, angina de pecho vaso, trombosis coronaria, arritmias malignas, y muerte repentina (**Sorrentino y cols., 2012**).

Las antraciclinas son fármacos que se usan en la terapia contra el cáncer, y son capaces de producir cardiotoxicidad crónica con manifestaciones tardías años después de la terapia (**Guo y cols., 2014**).

- ***Toxicidad dermatológica***

Las lesiones en la piel que aparecen después de la administración de la quimioterapia pueden ser el resultado de la toxicidad directa sobre ésta, y pueden también ser señales de toxicidad sistémica subyacente (**Montero y cols., 2005**).

El síndrome o necrólisis epidérmica tóxica de Lyell, es una complicación que amenaza la vida, y es causada principalmente por ciertos medicamentos. Se caracteriza por lesiones descamativas de la piel y las mucosas; y se han observado con la administración del quimioterapéutico docetaxel (**Arshad y cols., 2014**).

- ***Toxicidad gonadal***

*Efectos de la citotoxicidad en hombres.*- La citotoxicidad tiene efectos diferentes en el epitelio germinal (seminífero) y en los componentes endocrinos del testículo por la tasa proliferativa de las diferentes células (**Montero y cols., 2005**).

*Efectos de la citotoxicidad en mujeres.*- Los efectos tóxicos se producen con mayor frecuencia hacia los folículos primarios, ya que presentan un crecimiento temprano (**Lopes y cols., 2014**).

#### **1.2.4 Manifestaciones orales secundarias al tratamiento con quimioterapia (Tabla 1.2)**

- ***Alteraciones en la mucosa oral***

La acción lesiva que se produce sobre la mucosa oral debido al uso de fármacos para el tratamiento del cáncer, es bastante frecuente debido a la capacidad mitótica de las células de la cavidad oral, donde el recambio se suele producir entre 7 a 14 días.

Las lesiones orales conducen a una disminución considerablemente calidad de vida de estos pacientes, debido a la disfagia (dificultad para tragar), disartria (mala coordinación de los músculos del habla) y odinofagia (dolor o ardor al tragar).

El efecto citotóxico de los agentes quimioterapéuticos en la vía oral mucosa es discreto durante los primeros días de tratamiento, y se hace gradualmente más severo desde el final de la primera semana en adelante normalmente a los 7-10 días. Dos semanas después del final del tratamiento, las lesiones orales se resuelven La quimioterapia puede dar lugar a una disminución de la velocidad de recambio del epitelio basal, lo que se traduce en atrofia de la mucosa (**Campos y cols., 2014**).

La prevalencia de la mucositis depende entre el 40-100% del tipo de cáncer y la terapia utilizada (**Fekrazad y cols., 2014**).

- ***Alteraciones dentales***

La desmineralización dental es un efecto secundario a la administración de quimioterapia. Se produce principalmente por un cambio en la flora oral de bacterias cariogénicas (*Streptococcus mutans* y especies de *Lactobacillus*).

La xerostomía producida por lesión en las glándulas salivales, también trae consigo el aumento del número de caries (**Epstein y cols., 2014**).

- ***Alteraciones en las glándulas salivales***

La hiposalivación es otro de los efectos adversos que ocurre con determinados tipos de quimioterapéuticos. La ausencia de saliva lleva consigo la sensación de gusto metálico y disgeusia, y al igual que en la radioterapia, se pueden ver comprometidas funciones como el habla o la masticación (**Miah y cols., 2015**).

Hay evidencia de la importancia de la saliva en el inicio y la eficacia de la deglución, por tanto una disminución en la cantidad de saliva puede conllevar a casos graves de disfagia (**Raber-Durlacher y cols., 2012**).

- ***Alteraciones nerviosas***

La quimioterapia puede causar neuralgia iatrogénica inducida por polineuropatía dolorosa. Esta neuropatía afecta sobre todo a las pequeñas fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas.

La vincristina, puede producir neurotoxicidad, que se manifiesta como dolor dental de instauración brusca, afectando preferentemente la región molar de la mandíbula en ausencia de patología odontológica. Generalmente, una vez finalizada la terapia quimioterapéutica, los síntomas remiten (**Marchettini y cols., 2001**).

- *Alteraciones en la dieta*

En el tratamiento de cáncer oral, el soporte nutricional juega un papel primordial, ya que disminuye el deterioro del estado nutricional, ofreciendo una mayor tolerancia al tratamiento y disminuyendo los efectos negativos para la supervivencia del paciente

Los efectos secundarios como la diarrea, vomito, náuseas, disfagia, odinofagia, xerostomía, hipogeusia o ageusia dan como resultado una disminución en la ingestión de alimentos, la cual a su vez conlleva a un estado de desnutrición. Los pacientes sometidos a terapia contra el cáncer tienen mayor riesgo de presentar complicaciones tales como disfagia y odinofagia severa, las cuales afectarán gravemente su estado nutricional.

La disminución de la ingesta nutricional secundaria a la mucositis puede agravar esta complicación, dado que la desnutrición y la privación proteica dan lugar a una disminución generalizada de la migración y del recambio celular.

La etiología de la desnutrición es multifactorial, puede presentarse como consecuencia de los cambios metabólicos, la localización del tumor y los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico. Cualquier tipo de tratamiento antineoplásico afecta el estado de nutrición del paciente, ya sea de manera directa o indirecta. En estudios realizados con pacientes sometidos a terapias antineoplásicas, se observa una pérdida de peso en el 72,7% de los casos.

Los pacientes presentarán malestar general y con frecuencia incapacidad para llevar a cabo funciones habituales; si este estado se mantiene y no se soluciona, repercute en el curso del tratamiento quimioterapéutico pudiendo tener que ser anulado o pospuesto y por supuesto, en la calidad de vida del paciente (**Camargo y cols., 2013**).

- ***Infecciones***

La toxicidad indirecta de los fármacos citostáticos, pueden predisponer a padecer infecciones en la cavidad oral. Los síntomas orales asociados a este efecto se producen a las dos semanas aproximadamente de la administración del fármaco, cuando el recuento hemoperiférico alcanza los valores más bajos.

Las dos formas más comunes de estomatitis indirecta son la infección y la hemorragia. La anemia, la leucopenia y la trombopenia son el resultado de las alteraciones que se originan en la médula ósea, de las cuales las dos últimas son las más importantes para el odontólogo por su repercusión oral (**Lerman y cols., 2008**).

### *Infecciones fúngicas*

La candidiasis orofaríngea es la infección fúngica más común durante el tratamiento contra el cáncer. Es una causa importante de morbilidad en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. El dolor, la disgeusia, la anorexia, la desnutrición o la disfagia pueden ser síntomas producidos por infecciones con candida. En los pacientes mielodeprimidos, el tratamiento estándar contra esta infección es el fluconazol. El tratamiento sistémico con antifúngicos puede reducir el riesgo de infección local. Las especies más frecuentes de candida son *Candida krusei*, *Cronobacter Dublinensis* (**Epstein y cols., 2012**).

Varias especies de hongos presentes en cavidad oral y faringe, tales como *Aspergillus*, *Candida*, *Geotrichum*, *Mucor* o *Penicillium*, puede causar micosis sistémicas, cuya prevalencia durante los últimos 10 años se ha multiplicado en Europa (**Kurnatowski y cols., 2014**).

### *Infecciones bacterianas*

La flora oral normal se compone de una gran variedad de bacterias, algunas de las cuales pueden llegar a ser patógenas cuando el paciente se encuentra en estado de inmunosupresión. El origen de las sepsis es desconocido, pero probablemente puede ser el resultado de infecciones orales como *Streptococcus viridans*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, y otras especies de *Actinomyces*. No obstante, las infecciones usualmente se localizan en la mucosa oral, y pueden ser tratadas con una combinación de penicilina y metronidazol (**Wong y cols., 2014**).

Cuando la infección se propaga a través de la faringe hasta el mediastino causando sepsis, las complicaciones pueden ser mortales; pudiendo llegar a producir endocarditis o síndrome de Lemierre (**Mosel y cols., 2011**).

### *Infecciones víricas*

Las infecciones virales que aparecen con más frecuencia en la cavidad oral de pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer son: infecciones por virus del *herpes simple*, *virus varicela zoster*, *virus Epstein-Barr* y *citomegalovirus*.

Las infecciones graves pueden conducir a la deshidratación y la desnutrición, que amenaza la vida, incluso complicaciones graves como encefalitis o infecciones diseminadas.

El *herpes simple* causa lesiones recidivantes, crónicas y de carácter marcadamente atípico. Las ulceraciones se presentan sobre todo en paladar y encías (mucosa queratinizada), mostrando unos márgenes sobreelevados irregulares y blanquecinos. Tienen un aspecto crateriforme, son muy dolorosas y tardan mucho en curar. Las lesiones producidas por el *virus del herpes simple* suelen ser causadas por infecciones secundarias a partir de la reactivación del virus que se encuentra latente en los ganglios nerviosos regionales; o bien puede dar lugar a la infección primaria en pacientes que no hayan tenido previamente ningún contacto con el virus. La infección

primaria da lugar a una sintomatología oral compleja, caracterizada por gingivitis de instauración brusca y presencia de vesículas en la mucosa. El diagnóstico diferencial se llevará a cabo frente a mucositis o úlceras aftosas.

En la mayor parte de casos, las infecciones primarias cursan con un cuadro inicial de malestar, anorexia y fiebre. Puede producirse hemorragia gingival y existir fetidez de aliento.

Por otra parte, cuando la infección es secundaria, y se produce por la reactivación del virus latente, se observan vesículas aisladas, en agrupaciones prioritariamente por fuera de la cavidad oral o en la confluencia mucocutánea. Estas infecciones tienden a ser recidivantes. Las lesiones producidas se caracterizan por vesículas que se rompen con frecuencia, dejando úlceras puntiformes cruentas, abiertas, poco profundas y dolorosas. Estudios realizados han demostrado que las lesiones del herpes simple, se producen en el 50% de los pacientes neutropénicos que se encuentran en tratamiento antineoplásico frente a tumores malignos (**Mosel y cols., 2011**).

Las infecciones causadas por varicela-zoster son menos frecuentes. El virus varicela herpes zoster es neurotrófico y se aloja en el tejido nervioso vecino hasta alcanzar el ganglio sensitivo del nervio causando la muerte neuronal. Los síntomas que produce se caracterizan por lesiones vesiculares agudas, dolorosas y unilaterales, que generalmente siguen la distribución de una de las ramas del trigémino, pudiendo causar lo que se conoce como neuralgia postherpética, que aparece después de la infección.

La neuralgia postherpética, se define como la presencia del dolor u otros síntomas acompañantes como parestesias, 30 días después de que aparezcan los primeros síntomas del herpes (**Chen y cols., 2014**).

- ***Complicaciones hematológicas***

Las complicaciones hematológicas son particularmente comunes en pacientes con terapia antineoplásica. Durante el curso de la enfermedad, la mayoría de los pacientes experimentan cierto grado de mielosupresión, lo que conlleva una disfunción tanto en la inmunidad celular como humoral, secundaria a la disfunción de las células T, hipogammaglobulinemia, y granulocitopenia.

Las complicaciones sanguíneas más frecuentes son la anemia, trombopenia y neutropenia. La anemia puede tener un profundo efecto en la calidad de vida del paciente, incluyendo severa fatiga que puede impedir el trabajo y las actividades de la vida diaria normal (**Nooka, 2013**).

La trombopenia es la disminución del recuento sanguíneo de plaquetas ( $<100-150 \times 10^9/l$ ). En el paciente oncológico puede producirse tanto por infiltración tumoral de la médula ósea como por los tratamientos quimioterápicos. La trombopenia se observa principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas. Su principal complicación clínica es la hemorragia que puede llegar a ser mortal. La trombocitopenia predispone a la hemorragia en la cavidad bucal. Se puede producir una hemorragia en cualquier zona de la boca, pero generalmente se debe a un traumatismo o a enfermedad periodontal previa.

La neutropenia es con frecuencia un efecto tóxico secundario al tratamiento quimioterapéutico del paciente oncológico y se define como la disminución del recuento absoluto de neutrófilos ( $<1500/mm^3$ ). Se habla de neutropenia severa cuando el recuento es menor de 500 neutrófilos/ $mm^3$ .

La principal complicación que se puede producir en el paciente neutropénico es la infección, que puede llegar a ser mortal. Los pacientes con neutropenia están predispuestos a padecer infecciones en la cavidad oral, como es la candidiasis o infecciones víricas como el herpes simple. La severidad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos (**Lamelo y cols., 2006**).

Por otra parte, la mielosupresión puede dar origen a alteraciones plaquetarias, aunque a veces en determinadas terapias, se produce toxicidad hepática que puede alterar la síntesis de algunos factores de coagulación. Su manifestación clínica puede darse como petequias, equímosis, hematomas o hemorragias difusas (Nooka, 2013).

<b>EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA</b>	
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>SÍNTOMAS</b>
<b>AGUDAS</b>	
<i>Mucosa</i>	Mucositis, dolor, disfagia, función oral limitada
<i>Cambios en la saliva</i>	Viscosidad, volumen
<i>Neurosensores</i>	Alteración del gusto, alteración de pérdida del gusto, dolor neuropático.
<b>INFECCIONES</b>	
<i>Dental/Periodontal</i>	Exacerbación aguda de infección crónica
<i>Mucosa</i>	Candida, Herpes, otros
<i>Movimiento limitado</i>	Apertura de la mandíbula, función lingual
<b>CRÓNICAS</b>	
<i>Dolor mucosa</i>	Atrofia, Neuropatía
<i>Saliva</i>	Viscosidad, Hiposalivación
<i>Neurosensores</i>	Alteración del gusto, alteración de pérdida del gusto, halitosis, mucosa neuropatía, trismus
<i>Movimiento limitado</i>	Apertura de labios, mucosa, músculo, cuello, hombro, lengua, trismus

<b>INFECCIONES</b>	
<b>Mucosa</b>	Dolor, Halitosis
<b>Dental</b>	Desmineralización, caries
<b>Periodontal</b>	Pérdida de la sujeción y movilidad dental
<b>RIESGO DE DAÑO EN LA MUCOSA</b>	
<b>Necrosis</b>	Tejido más fino, hueso
<b>Impacto estético</b>	Exclusión social, baja calidad de vida, depresión
<b>Masticación y disfagia</b>	Disminución de la energía e ingesta de nutrientes

**Tabla 1.2.** Resumen de las complicaciones orales de la quimioterapia (**Epstein y cols., 2012**).

### 1.2.5 5-Fluorouracilo (5-FU)

El 5-fluorouracilo, también conocido como 5-FU en un potente antimetabolito utilizado en algunas formas de cáncer. El primero en informar sobre la síntesis y actividad biológica del 5-fluorouracilo fue el Charles Heidelberger a finales de la década de los cincuenta (**Heidelberger y cols., 1958**). Ese mismo año, **Curreri y cols.** realizaron ensayos clínicos con este fármaco para tratar varios tipos de neoplasias (**Curreri y cols., 1958**).

En los años 70, Fujimoto usó el 5-Fluorouracilo combinado con FT-207 (análogo furanilo del 5-FU) para el tratamiento del cáncer de estómago (**Fujimoto y cols., 1977**). Un año más tarde se empezó a utilizar el 5-fluorouracilo en combinación con fármacos como adriamicina o citoxano en el tratamiento del cáncer avanzado de próstata, y con metotrexato en el adenocarcinoma mamario (**Brown y cols., 1978**). También hay estudios anteriores del uso del 5-FU administrado de manera tópica para el tratamiento del cáncer de piel (**Williams, 1971**).

En la década de los 80 se combina con metotrexato para producir un aumento de su capacidad antineoplásica (**Dolnick y cols., 1983**). En esta década se estudia su utilización en los cánceres de cabeza y cuello, como es el cáncer de tiroides, combinando 5-FU con viblastina (**Nederman y cols., 1984**), en el de las glándulas salivares (**Venook y cols., 1987**). Diez años después se extiende su uso en combinación con otros fármacos para el tratamiento de los cánceres del tracto gastrointestinal (**Johnston y cols., 1995**) y cáncer de mama (**Buzdar, 1998**).

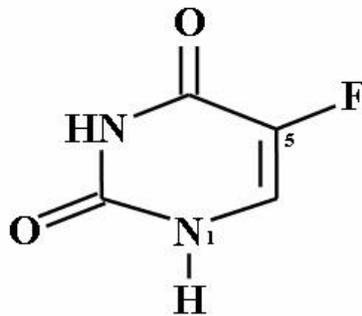
Existen varias vías de administración del 5-fluorouracilo, puede utilizarse sólo o combinado con otros fármacos según el tipo de cáncer a tratar:

- Vía parenteral: Se usa como tratamiento paliativo en numerosos tipos de cáncer como el de mama, cabeza y cuello, colon, próstata, ovario. También puede ser usado como tratamiento coadyuvante a la cirugía o radioterapia.
- Vía tópica: Se aplica de forma tópica para tratar de alteraciones cutáneas precancerosas o cancerosas, como el xeroderma pigmentoso (**Mareddy y cols., 2013**) o en carcinoma de células escamosas (**Viros y cols., 2013**).

Aunque el 5-fluorouracilo se use para tratar numerosos tipos de cáncer, tiene el inconveniente de producir numerosos efectos adversos y una alta capacidad para generar resistencias. Por ello, el fármaco antineoplásico ideal sería aquel que fuese capaz de llegar al órgano o tejido diana de forma directa, y así se reduciría la dosis administrada y los efectos tóxicos.

- *Estructura química*

El 5-fluorouracilo es un análogo de la base pirimidínica uracilo que tiene en posición 5 un átomo de flúor. Puede incorporarse en el lugar de la base pirimidínica o llevar a cabo un bloqueo enzimático de su transformación en timidina (Lanore y cols., 2004). (Figura 1.1).



**Figura 1.1.** Estructura química del 5-fluorouracilo (5-FU).

- *Mecanismo de acción*

El 5-fluorouracilo, actúa en la fase de síntesis del ciclo celular interfiriendo síntesis de ADN y de ARN. Es un análogo estructural de la uridina, la cual interviene en los procesos de crecimiento y de división celular.

Las estrategias para inhibir la síntesis de DNA se basan en la capacidad de crear análogos de dichos precursores que penetren fácilmente en las células tumorales y se activen por enzimas intracelulares (Goodman–Gilman y cols., 2003).

Es el análogo más simple de la base pirimidínica uracilo. El 5-fluoruracilo actúa mediante los siguientes mecanismos de acción:

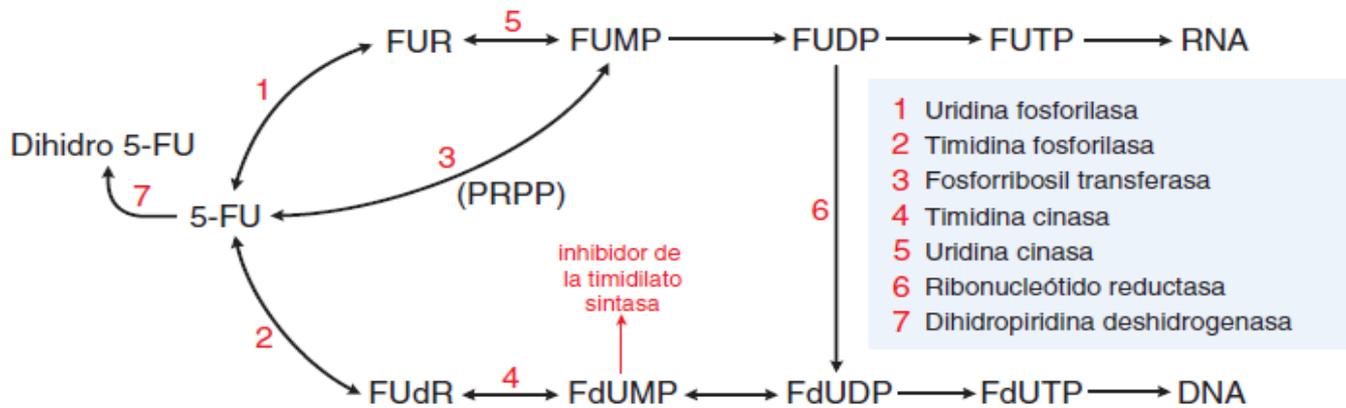
- Inhibición de la timidilato-sintetasa.
- Incorporación de FdUMP (ácido 5-fluorodesoxiuridílico) en el ARN celular.
- Incorporación del FUTP (fluorouridina trifosfato) en el ADN celular.

**(Lorenzo y cols., 2008)**

Cuando el 5-Fu entra finalmente en la célula es transformado en tres metabolitos activos: fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), fluorodesoxiuridina trifosfato (FdUTP) y la fluorouridina trifosfato (FUTP).

- La conversión del 5-Fu en fluorouridina monofosfato (FUMP) es una de las vías de activación de este fármaco. Al fosforilarse forma fluorouridina difosfato (FUDP) que puede ser nuevamente fosforilada dando lugar al metabolito activo fluorouridina trifosfato (FUTP) capaz de unirse al ARN, o convertido en FdUDP (difosfato de fluorodesoxiuridina) por la acción de la ribonucleótido reductasa (RR). La FdUDP (difosfato de fluorodesoxiuridina) puede ser fosforilada o desfosforilada y transformarse en los metabolitos activos FdUTP y FdUMP respectivamente.

- Una segunda vía de activación del 5-FU es a través de la formación de fluorodesoxiuridina (FUDR), que una vez fosforilado a FdUMP es capaz de inhibir la acción de la enzima timidilato sintasa (TS). La timidilato sintasa cataliza la metilación de desoxiuridina monofosfato (dUMP) en desoxitimidina monofosfato (dTMP) que se fosforila dando lugar al nucleótido desoxitimidina trifosfato que se incorpora en el ADN **(Longley y cols., 2003)**. **(Figura 1.2)**.



**Figura 1.2.** Vías de activación de 5- Fluorouracilo (5-FU) y 5- floxuridina (5-FUR) (Goodman–Gilman y cols., 2003).

### 1.3 Absorción, destino y secreción

El 5-fluorouracilo se administra por vía parenteral. Son muchos los tejidos donde se observa degradación metabólica, pero principalmente en el hígado. El 5-Fu se inactiva mediante la reducción del anillo pirimidínico en una reacción catalizada por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), presente en el hígado, la mucosa intestinal, las células tumorales y otros tejidos. La carencia de dicha enzima produce una sensibilidad importante al fármaco, pudiendo causar graves casos de toxicidad en pacientes que carezcan totalmente de ella.

La administración intravenosa produce concentraciones plasmáticas máximas de 0.1 a 0.5 mM. La vida media del 5-Fu es de 10 a 20 minutos, por lo que la depuración plasmática se produce rápidamente. Es excretado por la orina del 5-10% de una dosis única (Goodman–Gilman y cols., 2003).

## **1.4 Usos terapéuticos**

El 5-fluorouracilo actúa en carcinomas de colon metastásico, carcinomas del tubo digestivo y cáncer de mama, produciendo respuestas parciales en el 10 a 20% de los sujetos tratados.

El 5-FU en combinación con leucovorina y oxaliplatino o irinotecan como tratamiento adyuvante, genera una ventaja en la supervivencia de sujetos con cánceres colorrectales. (**Goodman–Gilman y cols., 2003**).

## **1.5 Procedimiento odontológico para el paciente en tratamiento oncológico**

Antes del inicio de cualquier terapia antineoplásica, es muy importante concienciar al paciente para que acuda a su odontólogo, para solucionar cualquier problema que pueda provocar malestar en el sujeto durante el tratamiento quimioterapéutico. Es importante llevar a cabo una historia clínica y médica de los pacientes antes de someterse a terapia. En el caso de que el paciente ya hubiese iniciado la terapia, se debe llevar a cabo una supervisión odontológica y control del paciente durante el tratamiento, e incluso una vez terminado.

Para el control exhaustivo del paciente, los procedimientos odontológicos se llevarán a cabo en tres fases:

- Antes de iniciar tratamiento oncológico.
- Durante el tratamiento oncológico.
- Después del tratamiento oncológico.

## **1.5.1 Antes del inicio del tratamiento oncológico**

Antes del tratamiento oncológico, lo más importante es eliminar cualquier foco de infección tanto dental como periodontal.

Es muy importante realizar una historia médica detallada, llevando a cabo una exploración oral y realizando radiografías panorámicas, periapicales y de aleta de mordida. También es importante realizar una sialometría para llevar un control de la cantidad de saliva producida, y evitar así la xerostomía una vez se administra la quimioterapia (**Caribé y cols., 2003**).

Si es necesario realizar extracciones dentarias, se deben hacer dos semanas antes de la quimiorradioterapia. En caso de ser exodoncias quirúrgicas, deben realizarse un mes y medio antes (**Recolons y cols., 2006**).

Además, el odontólogo en esta fase, debe instruir al paciente con normas de higiene, aplicar flúor, obturar las caries y ajustar las prótesis removibles para evitar posibles factores traumáticos, sellado de las fisuras en premolares y molares recién erupcionados en caso de que el paciente sea un niño (**Caribé y cols., 2003**).

## **1.5.2 Durante el tratamiento oncológico**

Es posible que durante esta fase, el paciente presente algunas manifestaciones orales secundarias a la quimioterapia como es la mucositis o infecciones orales. Para ello existen diversos tipos de fármacos y soluciones antisépticas para eliminarlas.

El procedimiento será principalmente la eliminación de la placa bacteriana, enjuagues con clorhexidina al 0,12%, aplicación tópica de povidona yodada y enjuagues con nistatina cada 8 horas.

La hidratación de la mucosa oral es primordial, mediante la ingesta hídrica, y la hidratación de los labios con soluciones a base de carboximetilcelulosa.

En caso de que existan lesiones producidas por mucositis, las prótesis removibles deben mantenerse fuera de la boca hasta que estas lesiones hayan cicatrizado. No se recomiendan los colutorios con contenido alcohólico.

Por otra parte, son muchos los autores que coinciden en la importancia de mantener una buena higiene oral como un factor que reduciría la incidencia y gravedad de la toxicidad en la mucosa durante el tratamiento de quimiorradioterapia **(Barasch y cols., 2003), (Dodd y cols., 2000), (Mangalath y cols., 2014)**.

Se recomienda mantener una higiene oral mediante cepillado tres veces al día, sobre todo después de las comidas principales. En pacientes que presenten parámetros hematológicos alterados (habitualmente leucocitos  $< 500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$ ) o bien no puedan cepillarse por lesiones extensas en la mucosa, se recomienda hacer enjuagues con solución salina al 0,9% de cloruro sódico o con solución de bicarbonato al 5% para eliminar detritus **(Recolons y cols., 2006)**.

Lanzós y cols. recomiendan los enjuagues con clorhexidina como elemento de profilaxis útil para disminuir la carga microbiana oral, ya que la cavidad oral podría ser responsable de sepsis en pacientes inmunodeprimidos **(Lanzós y cols., 2011)**.

La aplicación tópica de clorhidrato de lidocaína viscosa al 2% cada 4-6 horas, permitiría al paciente un alivio temporal del dolor, y así poder llevar a cabo una alimentación normal. Sin embargo, el uso de lidocaína presenta una serie de efectos secundarios como náuseas, alteración del gusto, quemazón a aplicarla. Por ello, se están aplicando otros fármacos como la difenhidramina y la benzocaína, como agentes con efectos anestésicos sobre la mucosa oral **(Rizk y cols., 2014)**.

La administración de analgésicos por vía oral o parenteral de forma escalonada, suelen administrarse para el tratamiento del dolor. La pauta a seguir sería aplicar paracetamol o metamizol, cambiando a antiinflamatorios no esteroideos en caso de no existir mejora. En casos graves, se llevaría a cabo la administración de morfina por vía parenteral, controlando los efectos secundarios **(Cerchietti y cols., 2002)**.

Por otra parte, si fuese necesario realizar alguna intervención cruenta durante el periodo de quimioterapia, se debería contactar con el oncólogo responsable, para garantizar que el paciente se encuentra en buen estado de salud general y hematológico.

Siempre que el paciente no presente neutropenia y los valores de la coagulación no estén alterados, la intervención puede realizarse en la consulta. Sin embargo, se deben tomar precauciones después de la intervención como la suturación de la herida, la aplicación de gasas empapadas con ácido tranexámico y la compresión de la zona.

Por el contrario, si el paciente presenta un estado de salud con alteraciones hematológicas, la intervención se realizaría en un medio hospitalario, llevándose a cabo la transfusión de plaquetas cuando estas son inferiores a  $50.000-80.000/\text{mm}^3$  (Oñate y cols., 2004).

### **1.5.3 Después del tratamiento oncológico**

Una vez se ha finalizado el tratamiento oncológico, es importante el mantenimiento de una buena salud bucodental, ya que algunos efectos secundarios del tratamiento antineoplásico pueden aparecer a posteriori. La radioterapia aplicada en cabeza y cuello puede producir lesiones irreversibles en las glándulas salivales, que se caracterizan por una intensa sequedad oral; y por tanto, estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir caries cervicales y radiculares, además de dificultades para portar prótesis, cuyo desajuste puede causar necrosis en los tejidos blandos.

Los efectos agudos pueden estar presentes durante el tratamiento, y continuarse más de tres meses después de haberse finalizado, siendo alguno de ellos permanente (Stubbe y cols., 2013).

Es recomendable una ingesta hídrica de al menos 1,5 litros de agua al día, para disminuir la sequedad bucal. Además, existen sustitutos salivales a base de carboximetilcelulosa, glicerol y sorbitol, pero suelen ser mal tolerados por el paciente a causa de su viscosidad produciendo náuseas.

Por tanto, la administración oral de 5 a 10 mg de pilocarpina dos veces al día, estaría recomendada en estos casos, siempre que se controlen los posibles efectos secundarios (Feio y cols., 2005).

Por otra parte, se deben realizar fluorizaciones durante varios meses; y además es recomendable mantener una dieta baja en hidratos de carbono, ácidos o alimentos duros.

Hasta pasados 6 meses de finalizar el tratamiento con quimioterapia y 1 año si se trata de radioterapia; no se recomienda realizar ningún procedimiento odontológico agresivo como exodoncias o cirugías, para evitar el riesgo de producir osteonecrosis. Sin embargo, si a pesar de todas las recomendaciones se produjese, se administrará oxígeno hiperbárico mediante una máscara de oxígeno al 100%, presión 2,4 atm, 90 minutos al día/5 días por semana. Eliminando mediante cirugía la zona ósea afectada **(Oñate y cols., 2004)**.

### **1.6 Mucositis oral**

La Mucositis Oral (MO) es considerada la complicación secundaria más frecuente, cuando se aplica tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia. Se trata de un daño en la mucosa, que cursa con eritema, atrofia, erosiones y úlceras; llegando a ser muy doloroso para el paciente. Además puede empeorar por muchos factores locales, tales como el trauma de la mucosa con las superficies dentales, prótesis mal ajustadas o colonización microbiana **(Yamauchi y cols., 2014)**.

La mucositis tiene una prevalencia entre 10% y 100% de los pacientes que se someten a terapias antineoplásicas, dependiendo de la capacidad citotóxica del fármaco, y de las variables del paciente.

Entre los efectos adversos indirectos producidos por la mucositis en el paciente, se incluyen: dificultades y/o dolor para masticar, beber, tragar y hablar lo que puede requerir el empleo de analgésicos opioides, para el control de la sintomatología. En muchas ocasiones, estos fármacos producen numerosos efectos secundarios como la sensación de boca seca y estreñimiento **(Raber-Durlacher y cols., 2010)**.

Debido a la discapacidad funcional que conlleva la mucositis, muchos pacientes pueden llegar a ser socialmente introvertidos, presentar trastornos del sueño y hasta caer en depresión **(Bellm y cols., 2000)**.

**1.6.1 Clasificación de la mucositis oral:**

La mucositis oral puede ser clasificada según diferentes escalas de medición. La más empleada es la difundida por la OMS, que tiene en cuenta tanto las manifestaciones objetivas de la condición como las subjetivas del paciente. (**Tabla 1.3**).

**ESCALA DE MUCOSITIS ORAL DE LA OMS**

<b>GRADO</b>	<b>ESCALA DE SIGNOS</b>	<b>ESCALA PACIENTES</b>
0 = No mucositis	No mucositis	No mucositis
1 = Mucositis leve	Enrojecimiento, eritema	Sin dolor
2= Mucositis moderada	Eritema o úlceras poco extensas	Dolor al comer
3= Mucositis severa	Úlceras más extensas	Sólo acepta líquidos por vía oral
4= Compromiso vital	Úlceras extensas	No tolera alimentación por vía oral

**Tabla 1.3.** Clasificación de la mucositis oral según la OMS (**Ruiz-Esquide y cols., 2011**).

**ESCALA DE MUCOSITIS ORAL DEL NATIONAL CANCER INSTITUTE-  
COMMON TOXICITY CRITERIA  
NCI-CTC MUCOSITIS SCALE**

El Instituto Nacional del Cáncer, presentó en 1998 una actualización de los CTC (Common Toxicity Criteria) en la que se diferencia la mucositis debida a radiación, la mucositis debida a quimioterápicos, y la mucositis derivada del trasplante de médula ósea, y que clasifica según la zona de aparición. (**Tabla 1.4**).

<b>Terapia Antineoplásica</b>	<b>Quimioterapia</b>	<b>Radioterapia</b>	<b>Trasplante de médula ósea</b>
<b>Grado 0</b>	Ninguno	Ninguno	Ninguno
<b>Grado I</b>	No dolor, úlceras, eritema, o dolor leve en ausencia de lesiones.	Eritema mucoso	No dolor, úlceras, eritema, o dolor leve en ausencia de lesiones.
<b>Grado II</b>	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede comer o tragar.	Lesiones pseudomembranosas irregulares, generalmente de 1,5cm de diámetro y no contiguas.	Dolor, eritema, edema o úlceras, pero puede tragar.
<b>Grado III</b>	Dolor, eritema, edema o úlceras. Requiere hidratación intravenosa.	Lesiones pseudomembranosas confluyentes, y generalmente mayores de 1,5 cm de diámetro.	Dolor, eritema, edema o úlceras, que dificultan tragar o que requieren hidratación enteral o parenteral, o soporte nutricional.
<b>Grado IV</b>	Ulceración grave que requiere nutrición enteral o parenteral o intubación profiláctica.	Necrosis o ulceraciones profundas, puede incluir sangrado no inducido por traumas menores o abrasiones.	Ulceraciones graves que precisan intubación preventiva o que producen una pulmonía por aspiración.

**Tabla 1.4.** Clasificación de la mucositis oral, según los criterios de la NCI-CTC (**Ruiz-Esquide y cols., 2011**).

## 1.6.2 Patobiología de la mucositis oral

La mucositis es el resultado de una secuencia compleja de eventos biológicos y no solo del resultado de la destrucción indiscriminada de células madre basales por la radiación o quimioterapia. La quimioterapia y la radioterapia producen radicales libres de oxígeno reactivo, que causa daño en los tejidos y se inicia una cascada de eventos biológicos, causando daños en el ADN de las células basales del epitelio. Todas estas implicaciones han significado el diseño de métodos para prevenir o tratar la mucositis mediante la modulación indirecta de las vías a través de las cuales ejercen sus efectos la radiación o la quimioterapia.

La patobiología de la mucositis oral incluye procesos biológicos complejos mediados por diferentes tipos de citoquinas inflamatorias, el efecto directo del quimioterapéutico o de la radiación en el epitelio basal, el tejido conectivo y la microflora oral (**Albuquerque y cols., 2010**).

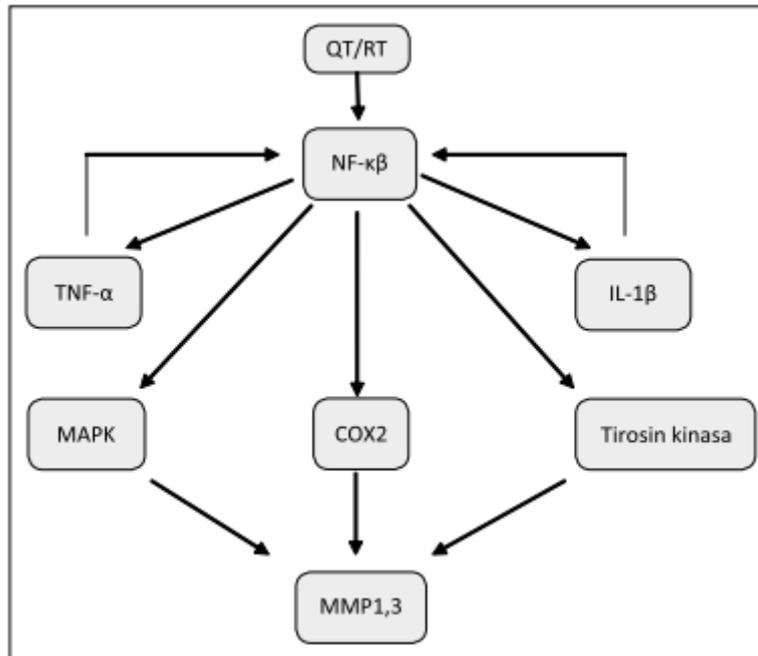
En la actualidad, se ha señalado que un mecanismo importante de producción de la mucositis es la ruta de apoptosis. El daño tisular observado durante el curso de la mucositis parece ser consecuencia de la apoptosis celular en lugar de necrosis. Por tanto, la apoptosis y la regulación de la misma, son factores cruciales en el desarrollo de la mucositis oral (**Wu y cols., 2012**).

Se ha descrito el desarrollo de la mucositis en cinco fases: *Iniciación, señalización, amplificación, ulceración y cicatrización*. (**Figura 1.4**).

*Fase de iniciación:* La radiación y la quimioterapia dañan directamente el ADN causando roturas en las cadenas que lleva a la muerte de los clones de las células epiteliales basales. Además, son capaces de producir especies reactivas del oxígeno (ROS) que también causan daño tisular directo (**Albuquerque y cols., 2010**).

La activación de especies reactivas del oxígeno, tienen la capacidad de estimular un gran número de factores de transcripción que producen una respuesta aguda del tejido y se considera el sello distintivo de la fase de iniciación (Sonis y cols., 2004), (Stringer y cols., 2014).

*Fase de señalización:* La quimio y radioterapia activan al factor de transcripción nuclear kB (NF- $\kappa$ B) en células epiteliales, endoteliales, mesenquimáticas y macrófagos, aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Estas amplifican la señal primaria y activan al NF- $\kappa$ B en otras células, lo que promueve la transcripción de genes que codifican kinasa activada por mitógeno (MAPK), ciclooxigenasa2 (COX2) y moléculas de señalización tirosin kinasa. Estas vías convergen en la activación de metaloproteinasas de matriz 1 y 3 (MMP1, 3) en las células de del epitelio y la lámina propia, las efectoras finales de la injuria (Ruiz-Esquide y cols., 2011). (Figura 1.3).

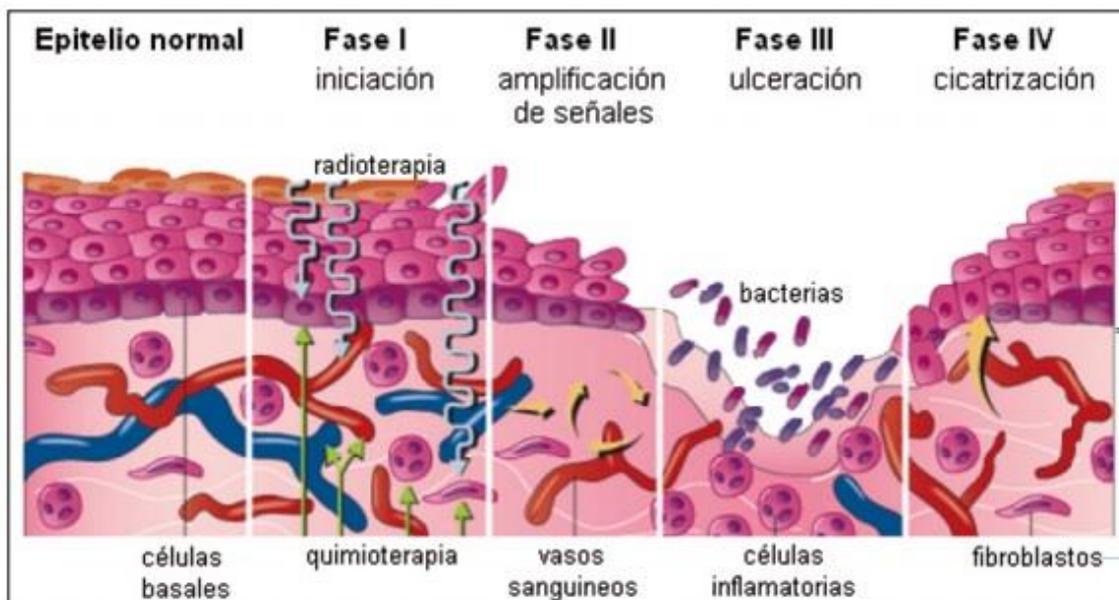


**Figura 1.3.** Amplificación de señales durante la mucositis (Ruiz-Esquide y cols., 2011).

La microbiota oral estimula aún más la respuesta inflamatoria por parte de los polimorfonucleares (PMN) y macrófagos presentes en el tejido conjuntivo, a través de los lipopolisacáridos, ácido lipoteicoico y otros componentes de la pared celular. Se intensifica la síntesis de citoquinas proinflamatorias, y se establece el riesgo de invasión tisular, bacteremia y sepsis, eventos más probables en estos pacientes (Sonis y cols., 2004).

Las bacterias de la cavidad oral, normalmente se encuentran en un estado de comensalismo o simbiosis en el huésped cuando la inmunidad no se encuentra alterada. Sin embargo, con la administración de quimioterapia, se produce una alteración del equilibrio ecológico, lo que permite a algunas bacterias habituales en la cavidad oral, iniciar un proceso patogénico y dañar la mucosa no queratinizada (Donnelly y cols., 2003).

*Fase de cicatrización:* la fase final de la mucositis es la cicatrización. En la mayoría de los pacientes las lesiones se resuelven de manera espontánea. La matriz extracelular estimula la proliferación de células epiteliales. Sin embargo, las alteraciones subyacentes pueden predisponer a complicaciones futuras en esa mucosa oral. (Sonis y cols., 2013), (Stringer y cols., 2014).



**Figura 1.4.** Fases fisiológicas de la mucositis oral (Ruiz-Esquide y cols., 2011).

Después del inicio de la quimioterapia, la mucositis puede desarrollarse dentro de la primera semana, y puede producir picos agudos a los 15 días de la administración **(Raber-Durlacher y cols., 2010)**.

Diversos estudios han estudiado el papel de los microorganismos y la saliva en el desarrollo y la evolución de la mucositis. Estas investigaciones han concluido que el curso de la mucositis está influenciado por el medio local, sin embargo, los cambios en la saliva o en la microflora oral no son causantes de la mucositis oral primaria **(Sonis y cols., 2009)**, **(Ye y cols., 2013)**.

### **1.6.3 Diagnóstico diferencial de la mucositis oral**

La realización de un examen clínico exhaustivo, puede ayudar a descubrir las lesiones orales en una fase temprana, facilitando así la detección y tratamiento de la mucositis oral; ya que el paciente durante el tratamiento anticancerígeno, puede desarrollar otras lesiones orales que dificulten el diagnóstico de la mucositis.

Las infecciones más comunes en estos pacientes, son las producidas por hongos oportunistas o virus. La reactivación del virus del *Herpes Simple*, se diferencia clínicamente de la mucositis por la aparición de úlceras que implican el dorso de la lengua, encías y paladar duro.

Por otra parte, también se debe hacer diagnóstico diferencial con las úlceras producidas por neutropenia en pacientes con mielosupresión. Son úlceras bien definidas, dolorosas y por lo general, las pruebas microbiológicas son negativas **(Pabón y cols., 2012)**.

## 1.6.4 Incidencia de la mucositis oral

En general, el riesgo de aparición de mucositis oral aumenta según la terapia utilizada y el tipo de cáncer. Existen quimioterapéuticos de bajo riesgo, como la gemcitabina y otros de mayor riesgo debido a su agresividad, como el 5-fluorouracilo y cisplatino.

En los pacientes que recibieron sólo quimioterapia, la incidencia de mucositis fue del 22%. La incidencia más alta (80%), se observa en pacientes sometidos a tratamientos conjuntos de radio y quimioterapia en cánceres de cabeza y cuello.

Por otra parte, se observan incidencias del 5%-40% en pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos, y aproximadamente el 75% de los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea experimentan una mucositis oral severa (grado 3 y 4) (Elting y cols., 2007) (Silverman, 2007).

## 1.6.5 Tratamiento y prevención de la mucositis oral

Son numerosas las investigaciones que se han realizado para encontrar el tratamiento ideal para la cura de la mucositis, empleándose para ello una gran variedad de tratamientos, muchos de ellos con resultados contrapuestos.

Sin embargo, para evitar la aparición de la mucositis oral, es muy importante llevar a cabo una higiene exhaustiva, revisiones periódicas al dentista, eliminando cualquier factor que pueda producir irritación en la mucosa, como prótesis removibles, cúspides afiladas o hábitos como el tabaco y el alcohol (Caribé y cols., 2003).

Por otra parte, aún a pesar de los numerosos estudios realizados, el tratamiento de la mucositis oral es principalmente paliativo, con analgésicos y enjuagues (Hadjieva y cols., 2014).

**Los tratamientos más utilizados son los siguientes:**

**(Tabla 1.5)**

**1. Anestésicos**

**- Lidocaína**

Se trata de un anestésico local de tipo amida, que es usado tanto por vía tópica como parenteral. Se usa principalmente para el tratamiento del dolor producido por las úlceras. Se puede aplicar de forma local como gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos (**Castell y cols., 2001**).

**2. Antisépticos bucales**

**- Clorhexidina**

El gluconato de clorhexidina, es un agente antimicrobiano tópico que pertenece al grupo de las biguanidas. En odontología, se usa para tratar la enfermedad periodontal, las infecciones orales y el control de la placa bacteriana. Existen numerosos estudios que utilizan la clorhexidina para el tratamiento de las lesiones producidas por la mucositis, llegando a la conclusión de que la clorhexidina ayuda no sólo evitando la progresión de la mucositis, sino que también reduce la intensidad del dolor, y por lo tanto es muy eficaz en el tratamiento de la mucositis (**Soares y cols., 2001**), (**Mehdipour y cols., 2011**).

Una forma de prevenir la mucositis, es tratando los problemas dentales y periodontales antes de iniciar la terapia antineoplásica. El control periódico y una higiene oral correcta, es muy importante para evitar futuros problemas (**Cheng y cols., 2004**).

## - **Bencidamina**

Se trata de un citoprotector con actividad antiinflamatoria, analgésica y antimicrobiana. Se usa de manera tópica en forma de colutorio, con una concentración de 0,15%, 15 ml cada 2-3 horas (**Castell y cols., 2001**).

## 3. **Coadyuvantes**

### - **Nistatina**

Es un antifúngico de amplio espectro, usado para la prevención de candida en pacientes tratados con antineoplásicos y/o inmunosupresores. La adherencia a la cavidad oral depende de muchos factores como: movimientos bucales, salivación, ingesta de alimentos y bebidas, etc. Se suele aplicar después de las comidas principales, y su dosis habitual es de 250.000-500.000 U.I. cada 6 horas (**Castell y cols., 2001**).

## 4. **Especies vegetales**

### - **Manzanilla**

La manzanilla, especie vegetal con acción antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulante de la cicatrización de heridas. Puede ser utilizada para el tratamiento de la inflamación de la cavidad oral, la irritación de garganta y para mejorar la cicatrización de las heridas (**Castell y cols., 2001**).

## 5. Protectores de la mucosa

### - Sucralfato

El sucralfato es una sal de aluminio básica de sacarosa que se utiliza principalmente como un agente terapéutico en pacientes con enfermedad de úlcera péptica. El sucralfato es capaz de producir una capa protectora en la mucosa y además, promueve la producción local de prostaglandina E2, lo que conlleva a un aumento en la producción de mucus y bicarbonato, mejorando el flujo sanguíneo y la actividad mitótica de la mucosa (**Alterio y cols., 2007**).

La dosificación utilizada es de 1 g de sucralfato en suspensión administrado 4 veces al día (1 hora antes de las comidas y antes de acostarse, y siempre 30 minutos antes y después de los antiácidos) (**Castell y cols., 2001**).

## 6. Crioterapia

Algunos investigadores, han usado la crioterapia oral como método profiláctico, ya que se produce la vasoconstricción local, y con ello se evita la exposición del fármaco antineoplásico, debido a que se consigue una reducción del torrente sanguíneo hacia la mucosa. Este método se recomienda en pacientes a los que se administran altas dosis de 5- fluorouracilo y de melfalán (**Vokurka y cols., 2011**).

El tratamiento consiste en chupar cubitos de hielo y mantenerlos en la cavidad oral aproximadamente 30 minutos; esto proporciona un alivio del dolor y previene el desarrollo de nuevas lesiones (**Campos y cols., 2014**).

## 7. Otras terapias

### -Terapia con láser Helio-Neón

Otro método de tratamiento de la mucositis oral es el uso del láser, el cual se emplea para estimular la regeneración de la piel, acelerando la cicatrización de las lesiones de la mucosa, gracias a la luz coherente monocromática de baja potencia (Elad y cols., 2011), (Oberoi y cols., 2014).

### -Corticoides

### -Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento comercializados en España son el filgrastim y lenograstrim, rHU G-CSF (estimulan el crecimiento de colonias de granulocitos) y molgramostim, rHU GM-CSF (estimula el crecimiento de colonias de granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos T). Están siendo evaluados por su poder en la prevención de mucositis inducida por quimioterapia y radioterapia, en base a una serie de observaciones clínicas. En primer lugar, se ha observado una resolución de la mucositis que coincide con una recuperación de la neutropenia. Un segundo aspecto es que en pacientes con neutropenia congénita las ulceraciones son frecuentes y la resolución de las mismas se produce cuando se les administra G-CSF. Por último, en numerosos estudios retrospectivos se ha observado que la duración y severidad de la mucositis pueden disminuir significativamente administrando G-CSF o GM-CSF (Castell y cols., 2001).

### - Alopurinol

Se trata de un inhibidor de la xantinaoxidasa y su uso se recomienda para la profilaxis contra la mucositis provocada específicamente por la acción de la quimioterapia con 5-FU. Se administra mediante enjuagues entre 4-6 veces al día (Alterio y cols., 2007).

### - **Glutamina**

La glutamina es un aminoácido no esencial, que actúa como precursor de la síntesis de ácido nucleicos, y es una fuente esencial de energía para las células de la mucosa del tracto digestivo. Se utiliza en el tratamiento de la mucositis, porque es capaz de mantener la integridad de la mucosa (**Castell y cols., 2001**).

### - **Prostaglandina**

La prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide, que por sus efectos citoprotectores, se ha utilizado en algunos estudios como protector de la mucosa digestiva en pacientes que reciben quimioterapia (**Castell y cols., 2001**).

### - **Pentoxifilina**

La pentoxifilina es un vasodilatador periférico y cerebral. Se ha utilizado en la prevención de la mucositis a dosis de 400 mg, por vía oral, durante 15 días (**Castell y cols., 2001**).

### - **Aminofostina**

La amifostina (WR-2721) es un profármaco, que es desfosforilado por la fosfatasa alcalina y convertida en metabolito activo, el tiol libre WR-1065. El mecanismo de acción de WR-1065 es eliminar los radicales libres creados por la acción de agentes citotóxicos (**Alterio y cols., 2007**).

- **Vitaminas**

La vitamina A. La vitamina A tiene un efecto inhibidor significativo sobre el proceso de inflamación y la proliferación epitelial.

La vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) es un agente antioxidante que tiene la capacidad de limitar el daño tisular de los radicales libres, y por tanto puede reducir la gravedad de la mucositis oral (Alterio y cols., 2007).

<b>TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL</b>
Anestésicos: lidocaína.
Antisépticos bucales: clorhexidina, benzidamina.
Coadyuvantes: nistatina.
Especies vegetales: manzanilla.
Crioterapia
Protectores de la mucosa: sucralfato.
Otras terapias: alopurinol, antibióticos no absorbibles, capsaicina, corticosteroides, factores de crecimiento, glutamina, inmunoglobulinas, láser, mesalazina, pentoxifilina, propantelina, prostaglandinas, vitamina E.

**Tabla 1.5** Resumen de los diferentes tratamientos de la mucositis oral. (Castell y cols., 2001).

## 1.7 Flavonoides

Los flavonoides son un subtipo de polifenoles que presentan una estructura con 2 anillos aromáticos (C6-C3-C6), ligados entre sí a través de tres átomos de carbono; los cuales se encuentran formando un anillo heterocíclico oxigenado (**Huang y cols., 2015**).

Los flavonoides son metabolitos presentes en los vegetales, que poseen numerosos beneficios para la salud, ya que protegen al organismo de los daños producidos por sustancias o elementos oxidantes como los rayos ultravioleta, la contaminación ambiental o sustancias nocivas como determinados fármacos. Los **flavonoides** fueron descubiertos por el premio Nobel *Szent György* cuando en 1930 aisló de la cáscara del limón una sustancia, la citrina que regulaba la permeabilidad de las pequeñas arterias. Los flavonoides un papel importante en la fisiología vegetal, debido a que responden a la luz y controlan los niveles de las auxinas reguladoras del crecimiento y diferenciación de las plantas. En su estructura química contienen un número variable de grupos hidrofénolicos, son quelatantes del hierro y de otros metales de transición, presentan una gran capacidad antioxidante que depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos y de la acción inhibitoria de radicales hidroxilo y superóxido, que son altamente reactivos en la cadena de peroxidación lipídica (**Russo y cols., 2006**).

Además de las propiedades redox, también poseen características mutagénicas, anticarcinogénicas, y citotóxicas (**Moon y col., 2006**).

Muchos investigadores han descrito alimentos y bebidas que poseen un alto contenido en flavonoides. Las frutas y verduras (manzanas, uvas, cebollas, legumbres), el chocolate negro y las bebidas como el té (verde o negro) y el vino tinto, son las principales fuentes de flavonoides de la dieta (**Aherne y cols., 2002**), (**Carlsen y cols., 2010**).

Científicos han calculado el consumo total de flavonoides oscila entre aproximadamente 20 mg/día (Estados Unidos, Dinamarca, Finlandia) a 70 mg/día (Holanda) (**Beecher y cols., 2003**).

En España, el consumo total de catequinas y proantocianidinas, se ha estimado en 18 a 31 mg / día, y las principales fuentes son las manzanas, peras, uvas y vino tinto **(Manach y cols., 2004)**.

Los flavonoides son metabolitos importantes para la reproducción y crecimiento en las plantas, por ello tienen un rol muy importante a la hora de llevar a cabo funciones metabólicas; además de actuar como agentes protectores frente diversos patógenos, ya que destruyen muchas cepas bacterianas, inhiben ciertas enzimas virales importantes, como la transcriptasa inversa y la proteasa, y destruyen algunos protozoos patógenos **(Havsteen y cols., 2002)**.

Las múltiples funciones celulares de los flavonoides pueden reflejar su diversidad química; son capaces de captar y transferir energía, y desempeñan un papel importante en el metabolismo del nitrógeno **(Taylor y cols., 2005)**.

## **1.7.1 Propiedades de los flavonoides**

Debido a la gran cantidad de propiedades beneficiosas que poseen los flavonoides, su uso se ha extendido para el tratamiento de numerosas afecciones gracias a sus características antioxidantes, antiinflamatorios, analgésicos, antivíricos, antibacterianos y antifúngicos. Un consumo regular, se asocia a una disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer.

### ❖ *Propiedades cardiovasculares:*

- Son capaces de alterar el metabolismo de los lípidos **(Zern y cols., 2005)**.
- Inhiben la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) **(Jeong, 2005)**.
- Reducen la formación de lesiones ateroscleróticas **(Fuhrman y cols., 2005)**.
- Inhiben la agregación plaquetaria **(Ro y cols., 2015)**.
- Estimulan la función endotelial **(Hallund y cols., 2006)**.
- Reducen el riesgo de arteriosclerosis **(Salvamani y cols., 2014)**.

❖ *Propiedades neurodegenerativas:*

- Son capaces de atenuar la nefropatía inducida por diabetes y cardiomiopatía través de la inhibición del estrés oxidativo y respuesta inflamatoria (**Khanra y cols., 2015**).
- Reducen y evitan el daño neuronal, previniendo de enfermedades como Parkinson o Alzheimer (**Kozłowska y cols., 2014**). Son útiles también en el tratamiento de la epilepsia, gracias a su capacidad antioxidante y neuroprotectora (**Diniz y cols., 2015**).

❖ *Propiedades anticancerígenas:*

- Poseen propiedades antimutagénicas, ya que inhiben el daño oxidativo del ADN e inactivan a los carcinógenos (**Düsman y cols., 2013**).
- Inducen la apoptosis de las células (**Pieme y cols., 2014**).
- Inhiben proliferación de células cancerosas (**Shaikh y cols., 2014**).
- Previenen la angiogénesis, la invasión tumoral y metástasis (**Yang y cols., 2008**).

### 1.7.2 Clasificación de los flavonoides

La estructura química de los flavonoides permite multitud de patrones de sustitución y variaciones en el anillo C. Esta relación estructural entre las diferentes partes y los grupos hidroxifenólicos, les garantiza sus propiedades redox, actuando como antioxidantes. En función de sus características estructurales se pueden clasificar en: **(Figura 1.5)**

*Flavanonas y flavanoles:* Se caracterizan por presentar un anillo heterocíclico saturado con dos centros quirales C2 y C3, las de origen vegetal son moléculas de configuración 2S, lo que dispone al anillo B una conformación ecuatorial. Pueden presentarse como glicósido (hesperidina y aervanona) y como agliconas (hesperetina y naringenina), **(Aherne y cols., 2002)**.

*Flavonas:* Presentan un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3. En este grupo se encuentran la apigenina y la luteolina **(Flórez y cols., 2002)**, **(Beecher y cols., 2003)**. Las flavonas son compuestos que derivan de la benzo- $\gamma$ -pirona. Algunas sustancias cuyo efecto terapéutico está relacionado a su contenido en flavonas son la tila (*Tilia cordata*) y la pasiflora (*Passiflora incarnata*) **(Luengo, 2002)**.

*Flavonoles:* poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3. Los principales son la quercetina, el kaemferol y la rutina **(Flórez y cols., 2002)**, **(Beecher y cols., 2003)**. El rutósido o rutina, es un ramnoglucósido de la quercetina (flavonol) y tiene acción venotónica, antiespasmódica, antihemorrágica y antirreumática **(Luengo, 2002)**.

*Isoflavonoides:* Están distribuidos en pocas familias, principalmente en las Leguminosas. Estructuralmente se les puede dividir en isoflavonoles e isoflavonas. Los isoflavonoles son más abundantes y los más comunes son: daizeina, genisteina, formononetina y biochanina-A (Flórez y cols., 2002), (Beecher y cols., 2003). Algunos isoflavonoides son considerados como fitoestrógenos, ya que han mostrado tener un efecto estrogénico débil (aunque relativamente selectivo sobre los receptores  $\beta$ -estrogénicos) actuando como agonistas estrogénicos; de manera que, cuando las concentraciones son lo suficientemente altas, pueden observarse niveles de bioactividad semejantes entre las isoflavonas y el estradiol (Luengo, 2002).

*Antocianinas:* Son glicósidos de polihidroxiavililio, en los cuales la unión glicosídica está principalmente en C3 unido a un grupo -OH, pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C (Flórez y cols., 2002), (Beecher y cols., 2003).

Los antocianósidos son heterósidos (también se denominan antocianinas) cuyos aglicones (antocianidinas o antocianidoles) derivan del ión avililio (2-fenil benzopirilio). Son pigmentos que confieren las coloraciones rojas, azules y violetas, a numerosas flores, frutos, hojas y semillas. Además, los antocianósidos poseen actividad antioxidante, antiinflamatoria, antiagregante plaquetario y presentan muy baja toxicidad. (Luengo, 2002).

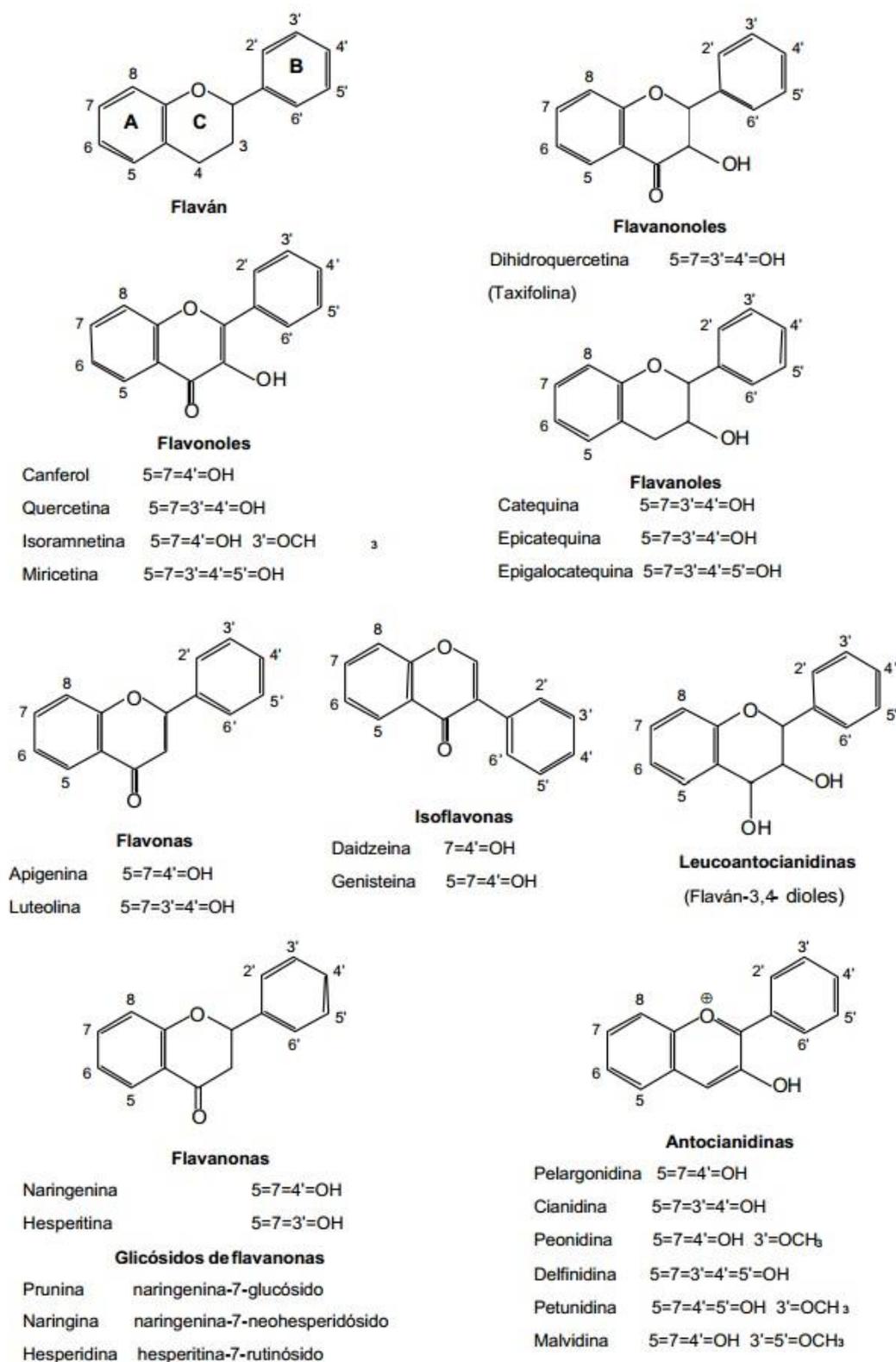


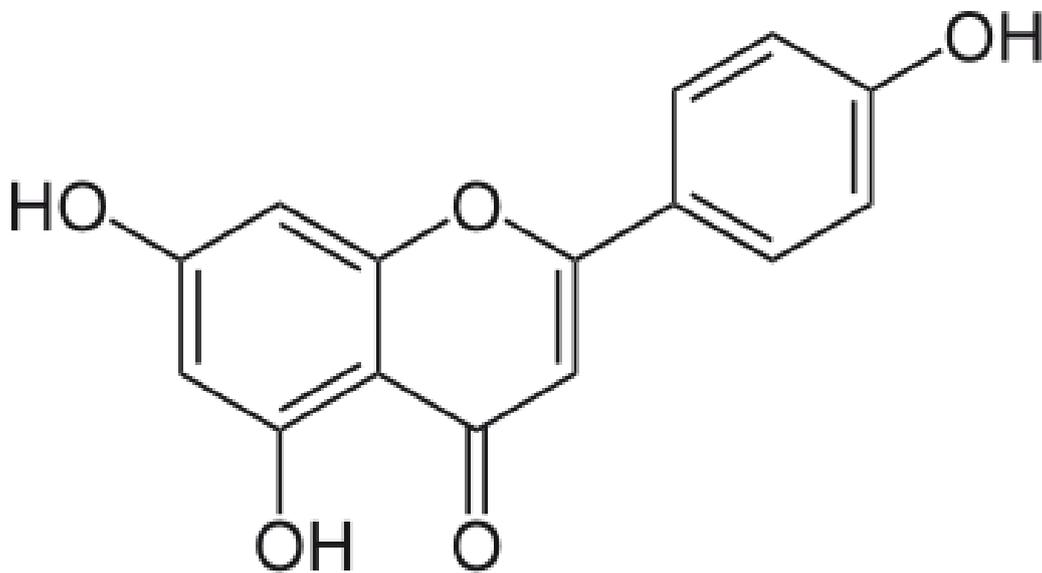
Figura 1.5. Estructura química de los flavonoides (Manach y cols., 2004).

Como productos naturales, los flavonoides se consideran seguros y fáciles de obtener, lo que lo hace candidatos ideales para la quimioprevención del cáncer. Casi todos los agentes artificiales que se utilizan actualmente en la terapia del cáncer son altamente tóxicos y producen severos daños a las células normales. El agente anticanceroso ideal sería el que produce efectos adversos mínimos en los tejidos normales con capacidad máxima para matar a las células tumorales y / o inhibir el crecimiento del tumor. La ausencia de efectos tóxicos sustanciales a largo plazo y la actividad biológica inherente de los flavonoides, hacen de ellos los candidatos ideales para nuevas terapias. De hecho, los flavonoides han demostrado poseer actividad citotóxica hacia diversas células cancerosas humanas con poco o ningún efecto sobre las células normales, y este hecho ha estimulado gran interés en el desarrollo de potenciales agentes quimioterapéuticos basados en flavonoides para el tratamiento contra el cáncer **(Sak, 2014)**.

En conclusión, los flavonoides han demostrado tener efectos antiinflamatorios en varios modelos de inflamación aguda y crónica. Esta actividad antiinflamatoria se ha relacionado con sus efectos antioxidantes, debido a la importante síntesis de especies reactivas al oxígeno (ROS) durante los procesos inflamatorios. Sin embargo, los mecanismos de actuación de los flavonoides sobre la inflamación no se limitan a sus efectos antioxidantes, sino que son muy complejos. Los flavonoides pueden actuar a través de la regulación de la actividad de células relacionadas con la inflamación, como los linfocitos B y T, macrófagos, neutrófilos, basófilos y mastocitos. Además, tienen numerosos efectos sobre distintas enzimas y vías de transducción de señales que son de gran importancia a la hora de estudiar su actividad antiinflamatoria **(Liao y cols., 2014)**.

### 1.7.3 Apigenina

La apigenina es un flavonoide perteneciente al grupo de las flavonas. Se trata de una aglicona de varios glucósidos de origen natural. Su fórmula química es 4', 5, 7 – trihidroxiflavona, y se puede encontrar en numerosas frutas, verduras, té, vino y cerveza. Es reconocido como un flavonoide bioactivo que posee propiedades antioxidantes, anticancerígenas y antiinflamatorias (Liao y cols., 2014). (Figura 1.6).



**Figura 1.6.** Estructura química de la apigenina.

La apigenina se encuentra en niveles altos en vegetales tales como apio, perejil y la manzanilla. También se encuentra en plantas aromáticas como la menta, orégano, tomillo, romero y hierbabuena (Manach y cols., 2004).

Dentro de los efectos beneficiosos de la apigenina, se encuentra su capacidad para regular reacciones inflamatorias, ya que es capaz de inhibir factores inflamatorios tales como IL-6, IL-8 e ICAM-1 (Liao y cols., 2014).

Por otra parte, los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que una dieta rica en apigenina disminuye el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer (**Shukla y cols., 2004**). La evidencia de otros estudios demuestra que la apigenina puede inhibir el crecimiento de células cancerígenas a través de la detención del ciclo celular o la apoptosis (**Mafuvadze y cols., 2012**).

Estos efectos inhibitorios son producidos debido a que la apigenina regula la carcinogénesis en todas sus etapas.

- *Actuación de la apigenina durante la carcinogénesis*  
(Figura 1.7)

### **Etapas de iniciación:**

- Evita mutaciones impidiendo el desarrollo de ciertos tumores.
- Protege el ADN de distintas células evitando daños por agentes genotóxicos.
- Produce la detención del ciclo celular en la fase G0-G1.
- Regula la actividad del citocromo P450, encargado del metabolismo de ciertos carcinógenos.
- Elimina radicales libres
- Estimula la quelación de metales.

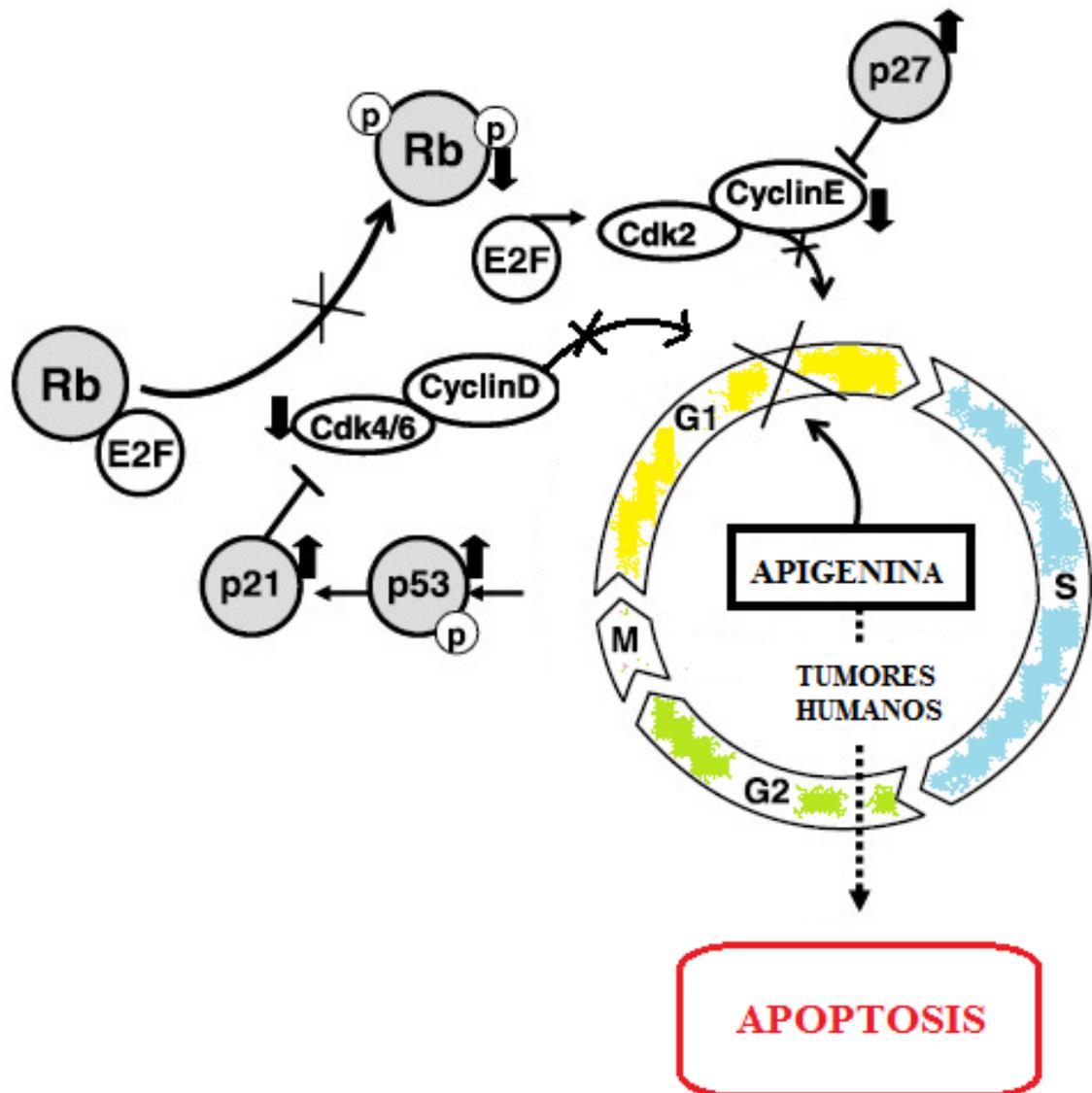
(**Shukla y cols., 2004**)

## **Etapa de promoción:**

- Capacidad de estimular a las células a entrar en apoptosis (**Shukla y cols., 2006**), (**Shukla y cols., 2008**).
- Actividad reguladora del ciclo celular de numerosas líneas celulares: en células de cáncer mama (**Seo y cols., 2011**), cuello de útero (**Zheng, 2005**), próstata (**Shukla y cols., 2006**) y de piel (**Balasubramanian y cols., 2006**).
- Estabiliza la proteína p53, responsable de la desfosforilación de Rb, y de la desfosforilación de p21/waf, evitando la expresión de las ciclinas D y E relacionadas con la progresión del ciclo celular (**King y cols., 2012**).

## **Etapa de progresión:**

- Inhibe la angiogénesis y el proceso metastásico; en tumores como el de mama, piel, pulmón y colon. Debido a la supresión del factor inducible de hipoxia 1- $\alpha$ , ciclooxigenasa-2, la síntesis de óxido nítrico-2, la disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la lipoxigenasa (**Gupta y cols., 2010**).
- Disminuye los niveles de metaloproteínasas de la matriz extracelular en algunos tipos de cáncer, inhibiendo así su capacidad metastásica (**Tahanian y cols., 2011**).



**Figura 1.7.** Actividad reguladora del ciclo celular de la apigenina (Modificado de Shukla y cols., 2006).

Estos hallazgos sugieren que la apigenina puede ser una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer y ciertas enfermedades inflamatorias.

## 1.8 Corticoides

Los corticosteroides o corticoides son una amplia variedad de hormonas que pertenecen al grupo de los esteroides, y son producidos por la corteza de las glándulas suprarrenales.

Los corticosteroides están implicados en una variedad de mecanismos fisiológicos, incluyendo aquellos que regulan la inflamación, el sistema inmunitario, el metabolismo de hidratos de carbono, el catabolismo de proteínas, los niveles electrolíticos en plasma y por último, los que caracterizan la respuesta frente al estrés (**Walker y cols., 2014**).

Estas hormonas presentan numerosas propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, por ello se sintetizan de forma artificial para emplearse en el tratamiento de muchas afecciones (**Moertel y cols., 1974**). (**Tabla 1.6**).

<b>BECLOMETASONA</b>	<b>DEFLAZACORT</b>	<b>HIDROCORTISONA</b>
Betametasona	Dexametasona	Metilprednisolona
Budesonida	Flumetasona	Prednisolona
Clobetasol	Fluocinolona	Triamcinolona

**Tabla 1.6.** Corticoesteroides sintéticos (**Gómez y cols., 2007**).

## 1.8.1 Farmacocinética

Los glucocorticoides administrados por vía oral, alcanzan una biodisponibilidad del 60 al 100%. Para poder ser distribuidos, los glucocorticoides se unen de forma reversible a dos proteínas; la albúmina, y la transcortina. La capacidad de unión de la albúmina es alta, pero posee poca afinidad por el cortisol. Al contrario que la transcortina, que posee una gran afinidad, pero su capacidad de unión es menor. Sólo la porción del corticoide que se encuentra libre en sangre, consigue unirse a estas proteínas, y por tanto interactuar con los receptores de membrana de las células.

Cuando el corticoide atraviesa la membrana celular, se une a su receptor citoplasmático soluble, y este complejo se dirige hasta el núcleo de la célula, donde se regulan los fenómenos de transcripción de un gran número de genes implicados en la apoptosis. Además, son capaces de disminuir la síntesis de moléculas pro-inflamatorias como son las citoquinas e interleucinas y mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y los leucotrienos. Por otra parte, también tiene la capacidad de inhibir la función de los monocitos y linfocitos T. Debido a todas estas características, los corticoides se usan en desórdenes inflamatorios, inmunológicos o proliferativos **(Torrelo y cols., 2005)**.

Durante el metabolismo de los glucocorticoides tienen lugar dos fases. La primera fase donde se incorporan átomos de hidrógeno o oxígeno, y la segunda fase es la de conjugación, para ser finalmente eliminados como metabolitos hidrofílicos inactivos a través del riñón **(Czock y cols., 2005)**.

Glucocorticoide	Potencia Glucocorticoide	Potencia Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (mg)	Vida media(Min)
<b>Acción corta (8 - 12 hrs.)</b>				
Cortisol	0.8	0.8	25	80 – 120
Cortisona (inactiva)	1	1	20	80 – 120
Hidrocortisona*	0.8	0.8	25	80-120
<b>Acción intermedia (12 - 36 hrs.)</b>				
Prednisolona	4	0.25	5	120 – 200
Prednisona (inactiva)	4	0.25	5	130 – 300
Metylprednisolona	5	<0.01	4	130 - 180
Deflazacort	5	<0.01	4	130 - 180
Triamcinolona	5	0	4	120 - 180
<b>Acción prolongada (12 - 36 hrs.)</b>				
Betametasona	30 - 40	<0.01	0.75	130 - 330
Dexametasona	25	<0.01	0.6	150 - 270
* Químicamente idéntica a la cortisona				

**Tabla 1.7.** Tabla comparativa de potencias, tiempo de vida media y dosis equivalentes de corticoides (Gómez y cols., 2007).

### 1.8.2 Propiedades de los corticoides

- **Antiinflamatoria:** disminuyendo la concentración de enzimas proinflamatorias, de leucotrienos y de prostaglandinas. Producen vasoconstricción, lo que disminuye la permeabilidad capilar, inhibiendo la actividad de kininas, endotoxinas bacterianas y la cantidad de histamina liberada por los basófilos.

- **Inmunosupresoras:** disminuye la IL3 y IL5, debido a que estimula la producción de peróxidos por parte de los neutrófilos, eosinófilos e inmunoglobulinas (Gómez y cols., 2007).

### 1.8.3 Usos terapéuticos de los corticoides

- Terapia de sustitución en la insuficiencia suprarrenal.
- Hiperplasia suprarrenal.
- Enfermedades alérgicas. Se usan en el tratamiento del asma, edema angioneurótico y en el shock anafiláctico.
- Artritis reumatoide.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedades dermatológicas: dermatitis, eczemas, psoriasis, etc.
- Enfermedades oculares: conjuntivitis, blefaritis, etc.
- Enfermedades hemáticas: leucemias o púrpura trombocitopénica.
- Enfermedades intestinales: Colitis ulcerosa, enteritis regional, etc.

(Vázquez y cols., 2002)

### 1.8.4 Efectos indeseados de los corticoides

Los corticoides pueden producir efectos secundarios, que pueden manifestarse muchos meses después de su utilización. Por ello, es importante un manejo y control adecuado de los mismos, para minimizar al máximo estos efectos.

Algunos de los problemas que trae consigo el uso de corticoides son:

- Aumentan de la gluconeogénesis hepática, limitan la utilización periférica de glucosa, y suprimen la producción pancreática de insulina; lo que puede desencadenar a diabetes mellitus.

- Aumentan el catabolismo proteico; esto puede generar emaciación (adelgazamiento patológico), osteoporosis y adelgazamiento de la piel. El efecto secundario más frecuente es la atrofia dérmica y la aparición de púrpura. Los corticoides inducen degradación de las proteínas en aminoácidos libres en los músculos, por lo que produce atrofia y debilidad muscular.

- Síndrome de Cushing: Aumento de la grasa corporal, obesidad de predominio central, manteniendo las extremidades relativamente delgadas, facie de luna llena e hipertensión arterial (HTA).

- Alteración de la respuesta inflamatoria y atrofia del tejido linfático; aumento del riesgo a padecer infecciones por disminución de la inmunidad celular y humoral.

- Los corticoides aumentan la frecuencia de gastritis, úlcera y sangrado gastrointestinal, debido a que estimulan la secreción de ácido por parte del estómago.

- Producen HTA y edema: Por la retención de sodio, aumento en el volumen sanguíneo y potenciación de la respuesta vasopresora a la angiotensina II y las catecolaminas.

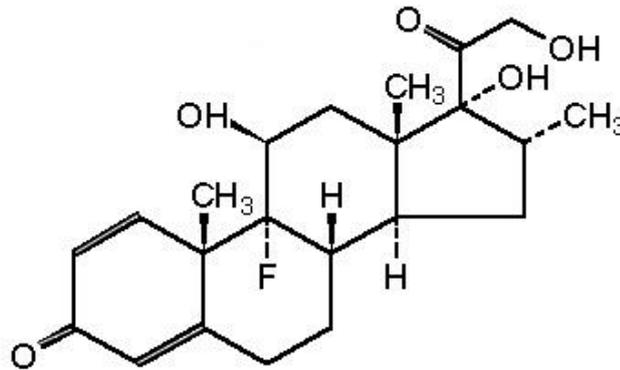
- Osteoporosis: Ejercen una acción directa sobre los osteoblastos, aumentan el número de ciclos de remodelación ósea y disminuyen la matriz ósea, lo que en conjunto produce una reducción en la tasa de formación de hueso.

- Función gonadal: Alteración de la secreción de gonadotrofinas. En los hombres disminuye la concentración de testosterona. En las mujeres, suprime la respuesta de la hormona luteinizante (LH) a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que produce supresión de la secreción de estrógenos y progestinas, anovulación y amenorrea.

**(Gómez y cols., 2007) (Galofre y cols., 2009).**

### 1.8.5 Dexametasona

La dexametasona es un glucocorticoide sintético cuya fórmula química es 9-fluoro-11 $\beta$ , 17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1, 4-dieno-3,20-diona (**Hart, 1960**). Este fármaco se utiliza en el ámbito clínico para mejorar el estado general de los pacientes con cáncer y reducir las reacciones adversas de la quimioterapia. (**Figura 1.8**).



**Figura 1.8.** Estructura química dexametasona.

La dexametasona puede inhibir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las células del músculo liso (**Nauck y cols., 1998**). Esto demuestra que la dexametasona tiene cierto potencial anticancerígeno y antiangiogénico.

Además, la dexametasona disminuye la proliferación e induce la diferenciación en muchas células de carcinoma derivadas de tejido tales como el ginecológico y las células tumorales del sistema digestivo (**Arafa y cols., 2006**).

En un estudio realizado por **Geng y cols. en 2014**, determinan que la dexametasona es capaz de detener el ciclo celular, previniendo la transición de la fase G1 a la fase S, lo que resulta en una acumulación de células en la fase G1, inhibiendo de ese modo la proliferación de células tumorales.

La dexametasona puede inhibir el crecimiento del cáncer, ya que disminuye la permeabilidad de los capilares del tumor, y reduce la cantidad de fluido extracelular **(Fan y cols., 2014)**.

Además, también es usado para reducir los efectos secundarios de la quimioterapia. Por tanto, la dexametasona es un fármaco que puede servir como la base para la terapia tumoral **(Geng y cols., 2014)**, aunque presenta un gran número de efectos adversos no deseados incluyendo el síndrome de Cushing, miopatía e infecciones oportunistas **(Fan y cols., 2014)**.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

### 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El término mucositis surgió para describir las lesiones que aparecen en la mucosa oral en forma de úlceras en pacientes sometidos a radioterapia o quimioterapia. La mucositis oral es considerada actualmente como la complicación no hematológica más grave de la terapia contra el cáncer, que afecta a 40-90% de los pacientes sometidos a quimioterapia y casi todos los sometidos a radioterapia de la cabeza y el cuello **(Fekrazad y cols., 2014)**.

La mucositis en estadios avanzados, afecta gravemente a la calidad de vida del paciente; debido a la alteración de funciones fundamentales como la fonación, la alimentación y la deglución, y además el disconfort es mayor si se acompaña de dolor **(Barasch y cols., 2003)**. También son comunes la alteración del flujo salival, la sobreinfección de las lesiones orales y la posibilidad de hemorragias gingivales. Más tarde, puede también aparecer trismus, osteorradionecrosis y disfagia **(Oñate y cols., 2004)**.

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a la mucosa de todo el tracto gastrointestinal, aunque suele adquirir un mayor protagonismo en el área orofaríngea. Presenta una prevalencia que oscila entre el 30-85% y es una de las causas más importantes de morbilidad tras la administración de quimiorradioterapia **(Recolons y cols., 2006)**, **(Pico y cols., 1998)**, **(Sonis, 2013)**, **(Skeff y cols., 2014)**.

Se han descrito factores que podrían estar asociados con la aparición de mucositis, aunque su etiopatogenia no está aclarada. Estos factores están relacionados con el tipo de tratamiento oncológico y con factores individuales del paciente. Pautas de quimioterapia en las que intervengan ciclofosfamida, ara-C, melfalán, busulfán, 5-fluoracilo o metotrexate se asocian a una mayor incidencia de mucositis (33-100%) **(Barasch y cols., 2003)**, **(Recolons y cols., 2006)**. Además, diversos autores relacionan un buen estado bucodental y una buena higiene oral durante el tratamiento oncológico,

con una menor incidencia y gravedad de mucositis **(Dodd y cols., 2000)**, **(Castell y cols., 2001)**.

La mucositis puede presentar distintos grados de afectación, que se pueden evaluar clínicamente. Desde lesiones pequeñas, con escaso edema, lesiones con eritema o sensación de quemazón, hasta grandes y dolorosas úlceras que impiden la alimentación por vía oral del paciente y necesitan de la administración de derivados opiáceos.

Si la mucositis aparece como una complicación secundaria al tratamiento quimioterapéutico, se encontrará principalmente en epitelio no queratinizado (paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de labios, cara ventral de la lengua y suelo de boca).

Por el contrario, si aparece tras la administración de radioterapia, la lesión afectará a toda el área irradiada, por lo que toda la mucosa estará predispuesta a padecer mucositis **(Stiff y cols., 2001)**, **(Sonis y cols., 2004)**.

Debido a los numerosos efectos secundarios que conllevan la quimioterapia y radioterapia, se han propuesto nuevas sustancias que pueden mejorar las lesiones que aparecen cuando el paciente es sometido a este tipo de tratamiento.

Durante las últimas décadas, se han realizado muchas investigaciones con el fin de descubrir compuestos naturales con actividad anticancerígena **(Jaiswal y cols., 2012)** y se han utilizado varios agentes derivados de plantas, obteniendo buenos resultados **(Kim y cols., 2009)**. Numerosos estudios demuestran que una dieta rica en antioxidantes puede contribuir a reducir el riesgo de desarrollar cáncer **(Adams y cols., 1999)**, **(Moles y cols., 2003)**.

Entre los medicamentos contra el cáncer, el 69% de los medicamentos aprobados entre 1940 y 2002 son productos naturales o desarrollados en base a los conocimientos adquiridos a partir de productos naturales **(Li-Weber y cols., 2009)**.

La apigenina (4', 5,7-trihydroxyflavone) se encuentra en muchas plantas, es un producto natural que pertenece a la clase flavona que es la aglicona de varios glucósidos de origen natural. Ésta se encuentra en muchas frutas y verduras, como el perejil, el apio y la manzanilla, que son las fuentes más comunes.

Algunos estudios han comprobado que las poblaciones con dietas ricas en polifenoles tienen una incidencia menor de padecer enfermedades inflamatorias crónicas y alérgicas e, incluso, se ha demostrado que las dietas ricas en vegetales o un consumo elevado en flavonoides se correlacionan con la reducción de distintos marcadores séricos de inflamación.

Los flavonoides y extractos de plantas que los contienen han demostrado tener efectos antiinflamatorios en varios modelos de inflamación aguda y crónica, por ello, son una puerta abierta al estudio de nuevas terapias para minimizar los efectos adversos producidos por quimioterapia o radioterapia (**Chong y cols., 2009**).

Por ello, basándonos en estudios actuales realizados y mencionados anteriormente, en los que se resaltan los beneficios de los flavonoides en el tratamiento de lesiones orales secundarias a las terapias antineoplásicas, se ha planteado *la hipótesis* de este trabajo. En el cual, mediante la aplicación de apigenina potásica de manera local se consigue reducir las lesiones de la mucositis oral inducida por quimioterapéuticos.

### **3. OBJETIVOS**

### 3. OBJETIVOS

#### **Objetivo general:**

- El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la administración de apigenina potásica o dexametasona sobre un modelo animal de mucositis oral inducida por el quimioterapéutico 5- Fluorouracilo.

#### **Objetivos específicos:**

- Reproducir el modelo experimental de mucositis oral en hámsters mediante la aplicación sistémica del quimioterapéutico 5- Fluorouracilo.
- Evaluación clínica de las lesiones orales desarrolladas y su evolución con la administración tópica de apigenina potásica o dexametasona, y estudiar los cambios producidos en los distintos tiempos de sacrificio (5, 7,10 y 14 días).
- Analizar mediante el estudio anatomopatológico el área de mucositis oral, y valorar los cambios orales a los 5, 7,10 y 14 días de la aplicación apigenina potásica o dexametasona.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 4.1 Material

##### 4.1.1 *Animales de Experimentación:*

Para la realización de este estudio experimental se utilizaron 36 hámsters sirios procedentes del Servicio de Animales de Laboratorio de la Universidad de Murcia, de 8 semanas de vida y un peso medio de 110 gramos. Todos los animales presentaban las mucosas orales intactas, sin ningún tipo de trauma, ni infecciones víricas o fúngicas. Los especímenes mantenían buenas condiciones de salud a nivel sistémico.

El estudio experimental se realizó en las instalaciones del Animalario de la Universidad de Murcia, en el que se llevó a cabo el cuidado de los animales por los técnicos auxiliares.

Los hámsters fueron mantenidos en cajas de 22 x 22 (484 cm<sup>2</sup>) en rack ventilado. Las condiciones ambientales se mantuvieron de forma constante a lo largo del estudio, consistiendo en ciclos de 12 horas de luz y 12 de oscuridad, temperatura estable entre 22-24°C, humedad relativa constante entre 55%-10%, en el Servicio de Animales de Laboratorio del Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI) de la Universidad de Murcia.

El diseño del estudio experimental, la selección, el mantenimiento y el posterior sacrificio de los animales fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Murcia, España, siguiendo las directrices establecidas por el Consejo de la UE 24 de noviembre de 1986 (86/609/CEE). El estudio experimental cumple las condiciones éticas y legales establecidas en el Real Decreto 223/1988 y 265/1990 (BOI) sobre la protección de animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos.

### 4.1.2 Aparatología necesaria para la realización del estudio

-Cámara de fotos Canon EOS 500D. (**Figura 4.1**).



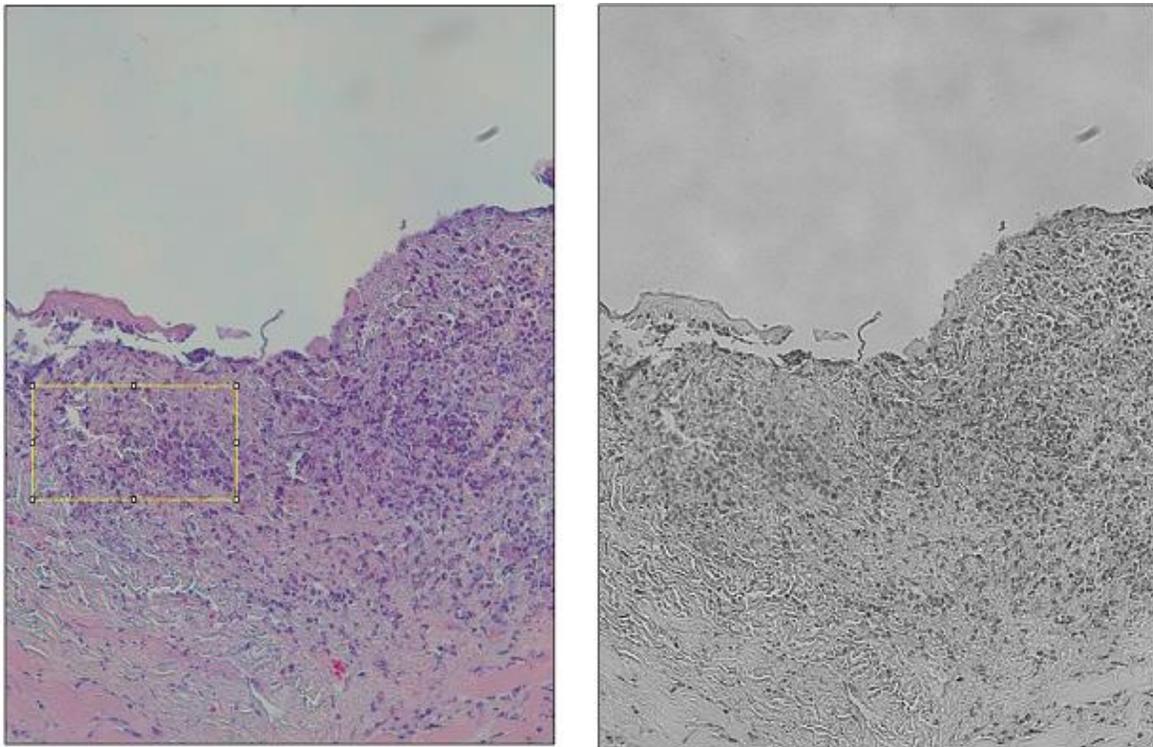
**Figura 4.1.** Canon EOS 500D.

- Regla decimal. (**Figura 4.2**).



**Figura 4.2** Medición del diámetro de las lesiones orales.

- Microscopio óptico: Microscopio óptico Leica SNC400F, Servicio universitario de Análisis de imagen, SAI, Universidad de Murcia.
- Programas de análisis de muestras: programa de software libre Image J. (**Figura 4.3**).



**Figura 4.3.** Imágenes histomorfométricas donde se observa el infiltrado inflamatorio.

### 4.1.3 Agentes que se han utilizado

#### -Anestésicos

- Imalgene® 1000 inyectable (MERIAL®. Laboratorios Merial, S.A. Rue Bourgelat. Lyon. Francia): en frascos de 10 ml que contienen clorhidrato de ketamina (11,520 g), clorbutos (500 mg) y 100 ml de excipientes c.s.p. Hipnótico de acción rápida y potente analgésico de escasa acción como relajante muscular. No causa depresión respiratoria ni tiene efectos acumulativos, consiguiendo una acción anestésica suficiente para la cirugía a los 15-20 minutos.

- Xilagesic® al 2% inyectable (CALIER®. Laboratorios Calier, S.A. Les Franqueses del Vallès. Barcelona. España): en frascos de 25 ml que contienen 20 mg de xilacina en solución y 1 ml de excipientes c.s.p. Sedante con acción analgésica y relajante muscular. Está indicado para producir un estado de sedación acompañado de un periodo corto de analgesia. **(Figura 4.4).**



**Figura 4.4.** Anestésicos utilizados en el estudio.

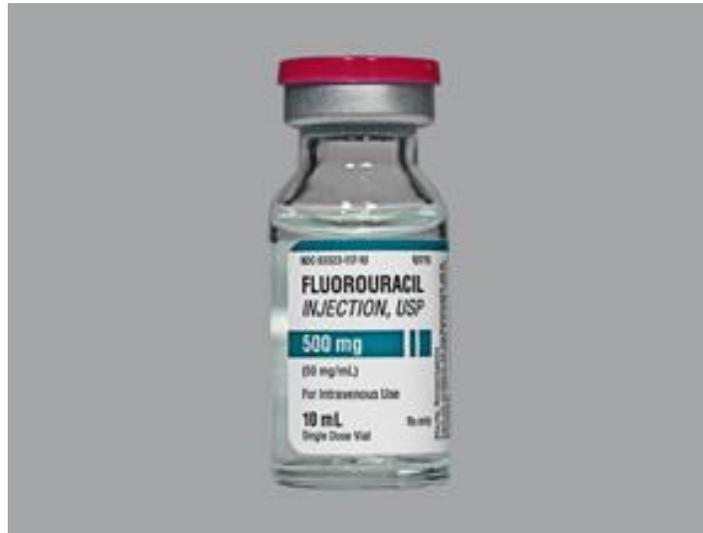
- Jeringas Kendall Monoject™ estériles de 3 cc (Kendall Healthcare. Tyco Healthcare. Inglaterra) y agujas Nipro® 25Gx5/8”x16mm. (Nipro Corporation. Japón).

### -Quimioterapéutico

- 5-Fluorouracilo (5-FU): Inyección fluorouracilo, USP un antimetabolito antineoplásico, es una solución inyectable estéril, no pirogénica para la administración intravenosa. Cada ml contiene 50 mg de fluorouracilo y agua para su inyección. (**Figura 4.5**).

Dosis: 60 mg/Kg

Concentración: 50 mg/ml.



**Figura 4.5.** 5-FU

### **-Corticoide:**

- Dexametasona. Dosis: 1mg/Kg.

### **-Apigenina Potásica (AK):**

Dosis: 40mg/Kg.

Concentración: 8'8mg/ml.

## **4.2 Métodos**

### ***4.2.1 Diseño general experimental***

**Identificación de los animales:** Cada hámster fue marcado mediante una chapa identificadora en el cartílago de su oreja izquierda. A cada animal se le asignó un número al azar, anotados en el libro de ensayos. **(Figura 4.6).**



**Figura 4.6.** Hámster con chapa identificadora.

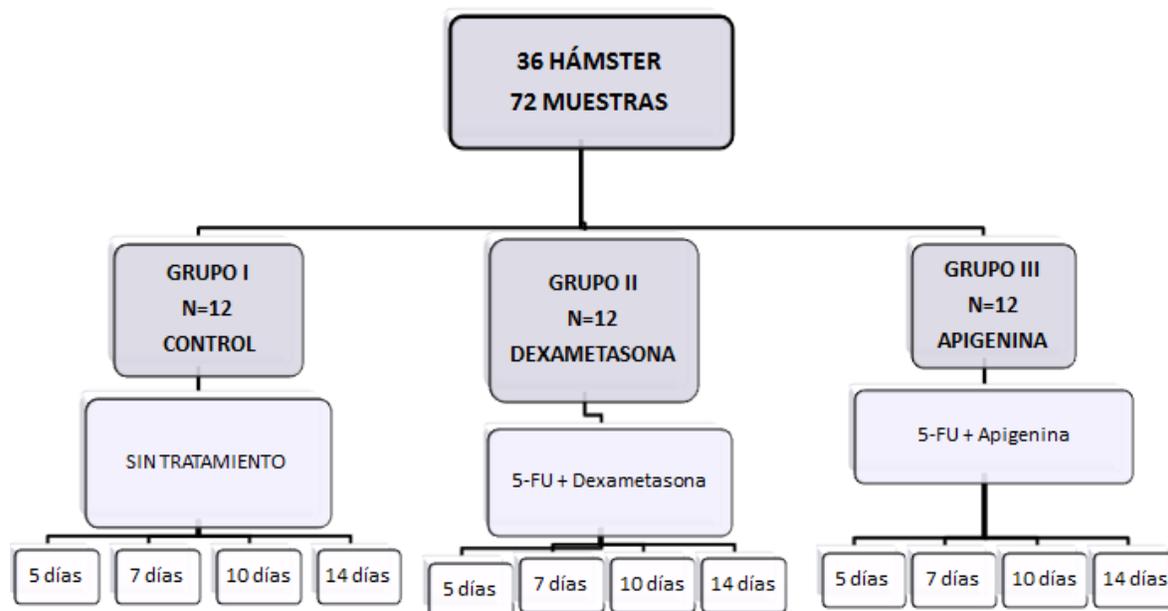
**Diseño del estudio:** Las sesiones quirúrgicas fueron realizadas siempre por el mismo investigador con la colaboración de dos ayudantes debido a la complejidad en el manejo y realización de la técnica quirúrgica.

Para la realización de este estudio se utilizaron 36 hámster sirios (*Mesocricetus auratus*) de los que se obtuvieron 72 muestras, y se repartieron de forma aleatoria en tres grupos: un grupo control (I) y dos de tratamiento (II y III). (**Tabla 4.1**).

-*Grupo I* (n=12) Control: En este grupo se administra 5-FU, y no son tratados ni con dexametasona, ni con apigenina potásica.

-*Grupo II* (n=12): Se les administra 5-FU + Dexametasona vía oral.

-*Grupo III* (n=12): En este grupo se administra 5-FU + Apigenina potásica vía oral.



**Tabla 4.1.** Estudio esquematizado en el que se observa la división en grupos, el tratamiento administrado en cada uno de ellos, y los tiempos de sacrificio.

En primer lugar, realizamos la clasificación de animales por cajas con la identificación correspondiente y la determinación del peso para el cálculo de las dosis a administrar.

Se evaluó el estado clínico de los animales mediante inspección visual y se pesaron semanalmente (inclusive el peso inicial). Se calculó el peso promedio  $\pm$  desviación estándar y el promedio del porcentaje de cambio de peso  $\pm$  desviación estándar durante cada periodo de tiempo de los animales. **(Figura 4.7).**

Para desarrollar este estudio, se respetaron las normas locales e institucionales que aseguran la ética y bienestar del animal durante toda la investigación.

### *Modelo animal de mucositis ulcerosa:*

**-Inducción de mucositis oral mediante quimioterapia:** Uno de los quimioterapéuticos más utilizados es el 5- fluorouracilo (5-FU), el cual es inyectado intraperitonealmente en los hámsters en dos dosis de 60mg/Kg cada una, con un periodo intermedio de descanso entre ellas de dos días. Algunos autores reportan la inducción de daño directo en la mucosa mediante la *aplicación de ácido acético sobre la misma* **(Yoshino y cols., 2013)**, para luego aplicar el agente quimioterapéutico. Las lesiones alcanzan su máximo pico en el día 12 después de iniciarse el tratamiento.

### *Protocolo para la inducción de mucositis:*

El protocolo empleado para la inducción de la mucositis fue la modificación incluida en el estudio de **Yoshino y cols., en el 2013** sobre un protocolo publicado previamente.

El 5-FU fue administrado mediante inyección intraperitoneal a los animales de los tres grupos experimentales, en los días 0 y 2 con dosis de 60 mg/Kg de peso corporal. La dosis fue administrada en dos inoculaciones separadas en 20 minutos para evitar la mortalidad por daños agudos.

Los días 2 y 3 del experimento, los animales fueron sedados con una mezcla de ketamina y xylacina al 50% para proceder a la aplicación del ácido acético en la mucosa yugal derecha. Para ello, se evertía la bolsa bucal fuera de la cavidad oral mediante un hisopo de algodón y se aplicaba con micropipeta una solución de ácido acético al 10% (30 $\mu$ L). Se reintroducía la mucosa yugal dentro de la boca y se volvía a colocar a los animales en sus cajas.



**Figura 4.7.** Mucosa yugal sana antes de la aplicación del 5-FU.

A los animales del grupo I no se les administró ningún tratamiento frente a la mucositis, mientras que los grupos II y III fueron tratados con Dexametasona y Apigenina Potásica (AK) respectivamente.

La vía de administración fue oral, mediante dilución en agua a una concentración de 1mg/Kg (Dexametasona) y 40mg/Kg (AK) que les fue administrada diariamente desde el inicio hasta el final del experimento. Las dosis empleadas fueron establecidas según la bibliografía consultada (Yoshino y cols., 2013).

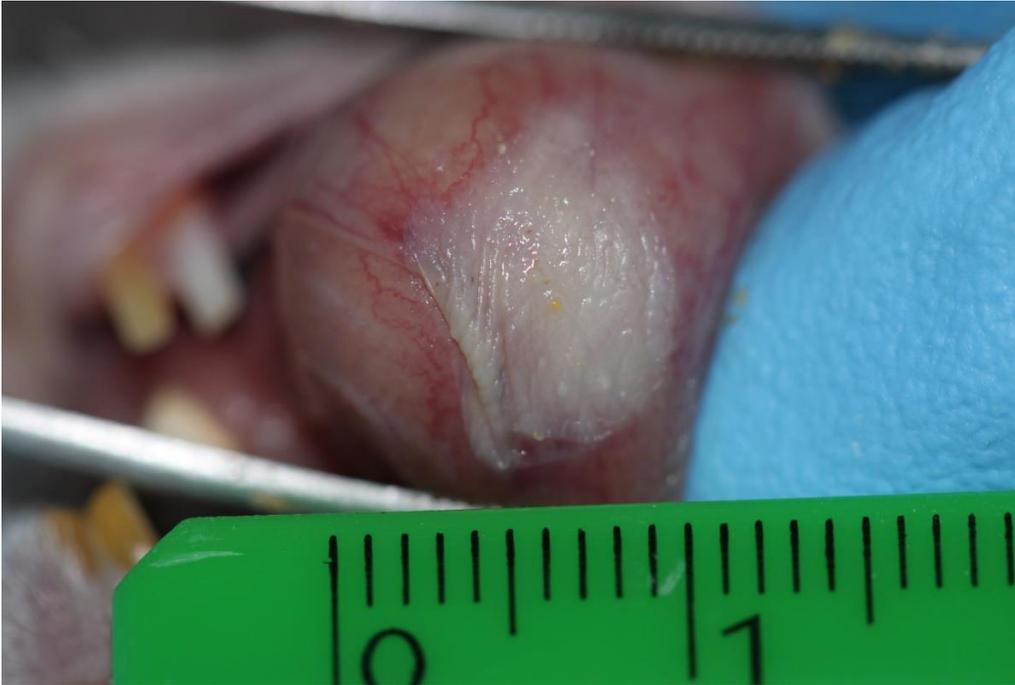
Se realizó el sacrificio mediante cámara de CO<sub>2</sub> de tres hámsters de cada grupo en los días 5, 7, 10 y 14, para la recogida de muestras y poder así, estudiar la evolución del proceso de curación de la mucositis oral.

Las mucosas yugales tratadas, fueron extirpadas y separadas en 2 fragmentos, uno de ellos fue incluido en formol para su estudio anatómo-patológico y el otro fue congelado a -80°C para estudios futuros.

### ***4.2.2 Estudio clínico de las lesiones desarrolladas***

Los días 5, 7, 10 y 14, previamente al sacrificio de 3 animales de cada grupo, se realizaron fotografías digitales de las mucosas tratadas de todos los animales, junto a una regla milimétrica para su calibración morfológica y para la determinación de la puntuación clínica de las lesiones, utilizando la siguiente escala (Cho y cols., 2006), (Figuras 4.8, 4.9):

- 0: Mucosa normal.
- 1: Eritema / Congestión.
- 2: Eritema y congestión severas con erosión.
- 3: Eritema y congestión severa y ulceración en una o más localizaciones.
- 4: Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 50%.
- 5: Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 100%.



**Figura 4.8.** Lesión en la mucosa yugal de un hámster del grupo control en el día 5 de sacrificio.



**Figura 4.9.** Mucosa extirpada de un hámster del grupo III (5-FU + AK) en el día 7 del sacrificio.

### *4.2.3 Estudio anatomo-patológico del área tratada.*

Las muestras tisulares fueron fijadas en formol neutro tamponado al 10% al menos durante 48h para su posterior inclusión en parafina por el método habitual empleado en la Cátedra de Anatomía Patológica de la Universidad de Murcia. A continuación fueron cortadas mediante microtomo, con un espesor de 4µm y teñidas con hematoxilina y eosina.

En primer lugar, para realizar una valoración sencilla y rápida, se observaron todos los cristales al microscopio óptico por dos patólogos experimentados, que determinaron el grado de inflamación de la zona tratada de la siguiente forma:

0: No inflamación.

1: Inflamación leve.

2: Inflamación moderada.

3: Inflamación severa.

Posteriormente, con el objetivo de realizar un estudio más exhaustivo, se procedió a la digitalización de los portos para realizar el recuento de células inflamatorias mediante análisis de imagen (histomorfometría). El análisis histomorfométrico fue llevado a cabo utilizando imágenes digitales con aumento de 10X (Leica microscope Q500 Mc, Leica DFC320, 3088X2550 pixeles, Leica Microsystems, Alemania). El programa empleado fue el software libre ImageJ, que realizó un conteo de los núcleos celulares presentes en el área previamente seleccionada, obteniéndose así el número total de células y el porcentaje respecto al área determinada.

### *4.2.4 Método estadístico.*

Se realizó en colaboración con la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, a través del software SPSS<sup>®</sup> v12.0 (SPSS<sup>®</sup> Inc, Chicago, USA) mediante el que efectuamos los siguientes procedimientos estadísticos:

Para el análisis descriptivo de las variables observadas y para medir la distribución de las frecuencias entre los grupos, se han calculado los parámetros característicos: media, desviación típica y los valores máximos y mínimos.

En segundo lugar para determinar el grado de asociación estadística entre las variables en estudio, se realizó el análisis de varianza de una vía (ANOVA), complementando con el contraste de igualdad de pares de medias, con el método de la mínima diferencia significativa y con la corrección de Bonferroni, junto con el t-student previa conversión a logaritmo neperiano en las áreas de la lesión. Se considera como estadísticamente significativos los valores de p iguales o inferiores a 0,05.

## **5. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

Desde el comienzo del tratamiento con 5-FU y ácido acético, comprobamos la efectividad del modelo elegido, ya que las lesiones mucosas eran evidentes en las zonas tratadas. Todas las lesiones desarrolladas tenían un comienzo y evolución similares, comenzando como placas blanquecinas, que posteriormente se ulceraban, observándose un halo eritematoso en la periferia y algunas de ellas estaban cubiertas por una pseudomembrana de fibrina. En el tamaño alcanzado por las mismas y el periodo transcurrido para su curación existían algunas diferencias entre los distintos grupos.

### 5.1 Estudio clínico de las lesiones orales

Los resultados de la valoración de las lesiones clínicas de los diferentes grupos experimentales se recogen en las **tablas 5.1, 5.2, 5.3**. En dichas tablas se recogen las puntuaciones clínicas otorgados según el estado de la mucosa.

#### *Estudio realizado a los 5 días:*

Se aprecia una homogeneización de las lesiones de los tres grupos del experimento, siendo la puntuación 2 la que se hallaba presente en todos los animales salvo en dos del **grupo II (Dex)** y uno del **grupo III (AK)**, que obtuvieron una puntuación de 3.

#### *Estudio realizado a los 7 días:*

En el día 7, se observa en el **grupo I (control)** un empeoramiento general del estado de la mucosa obteniendo una puntuación 3 los animales de este grupo salvo

cuatro animales que se mantuvieron en una puntuación de 2. En el **grupo II (Dex)** se puede apreciar que 8 animales mantuvieron la puntuación, mientras que los otros seis sufrieron un empeoramiento, como se puede apreciar en la tabla 5.2. Y en el **grupo III (AK)** ocho animales mantuvieron su puntuación, mientras que los demás obtuvieron una mejora de la lesión, obteniendo un punto menos salvo un animal que aumentó su puntuación con un valor más.

### ***Estudio realizado a los 10 días:***

Los animales del **grupo control** obtuvieron en su mayoría un aumento de los valores, obteniendo cuatro de ellos un 4 mientras que el resto mantuvo la puntuación del día 7 sin presentar mejoría. (**Figura 5.1**). En los animales del **grupo II (Dex)** observamos una mejoría de la lesión en la mucosa de dos de los animales, mientras que el resto obtuvo una puntuación similar a la del día 7, sin que ninguno presentara un empeoramiento clínico. (**Figura 5.2**). Y en los animales del **grupo III (AK)**, observamos resultados diferentes, pues cuatro de ellos mantuvieron los valores del día 7, 2 obtuvieron unos resultados de un punto mayor al previo y los otros dos animales presentaron un valor inferior al previo, siendo uno de ellos inferior al inicial. (**Figura 5.3**).

### ***Estudio realizado a los 14 días:***

En el **grupo control** observamos una leve mejoría con respecto al día 10, llegando a una puntuación similar a la del día 5, menos uno que mantuvo una puntuación de 3. En el **grupo II (Dex)** se observa una leve mejoría por parte de dos de los tres animales restantes alcanzando los mismos resultados que en el día 5.

Por último, el **grupo III (AK)**, manifestaron una mejoría clínica de las lesiones, obteniendo dos animales un valor de 1, mientras que los otros dos mantuvieron la misma puntuación que la otorgada en el día 5.

Grupo	Día 5	Día 7	Día 10	Día 14
<b>Control</b>				
<b>61</b>	2	2	3	3
<b>65</b>	2	3	4	2
<b>66</b>	2	3		
<b>67</b>	2	3	3	2
<b>69</b>	2	3		
<b>70</b>	2	2		
<b>71</b>	2	2		
<b>89</b>	2	3		
<b>93</b>	2	3	3	
<b>94</b>	2	3	4	
<b>95</b>	2	2	2	
<b>97</b>	2	3	4	

**Tabla 5.1.** Puntuaciones clínicas de las lesiones orales en el grupo control en los días 5, 7,10 y 14. Asignación de la puntuación según el grado de lesión:

- Mucosa normal: **0**.
- Eritema / Congestión: **1**.
- Eritema y congestión severa con erosión: **2**.
- Eritema y congestión severa y ulceración en una o más localizaciones: **3**.
- Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 50%: **4**.
- Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 100%: **5**.

Dexametasona	Día 5	Día 7	Día 10	Día 14
58	2	2		
59	2	2		
60	2	2		
62	2	2		
63	3	3		
64	3	4	4	3
76	2	3	3	2
77	2	3	2	2
78	2	4	2	
79	2	2	2	
99	2	2	2	
100	2	2	2	

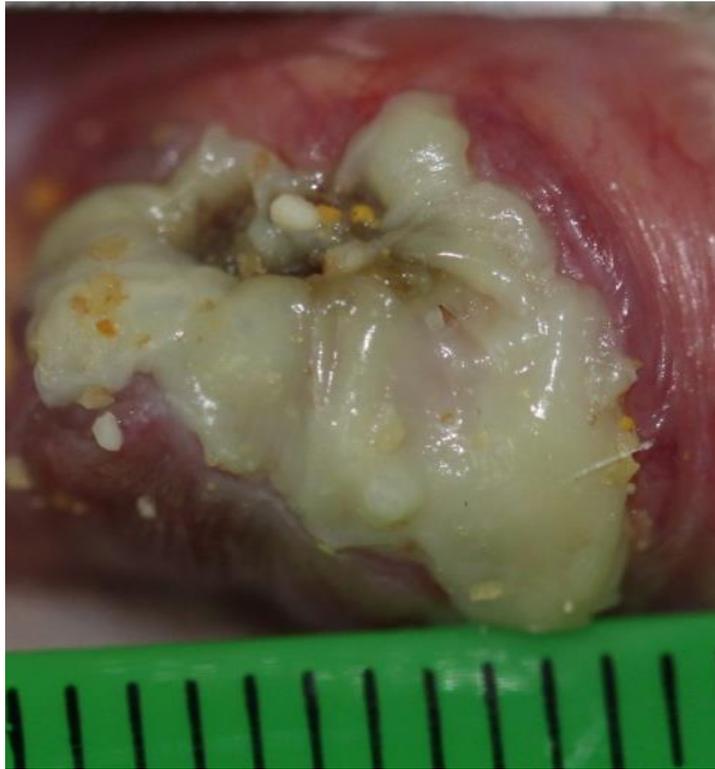
**Tabla 5.2.** Puntuaciones clínicas de las lesiones orales en el grupo tratado con dexametasona en los días 5, 7, 10 y 14. Asignación de la puntuación según el grado de lesión:

- Mucosa normal: **0**.
- Eritema / Congestión: **1**.
- Eritema y congestión severa con erosión: **2**.
- Eritema y congestión severa y ulceración en una o más localizaciones: **3**.
- Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 50%: **4**.
- Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 100%: **5**.

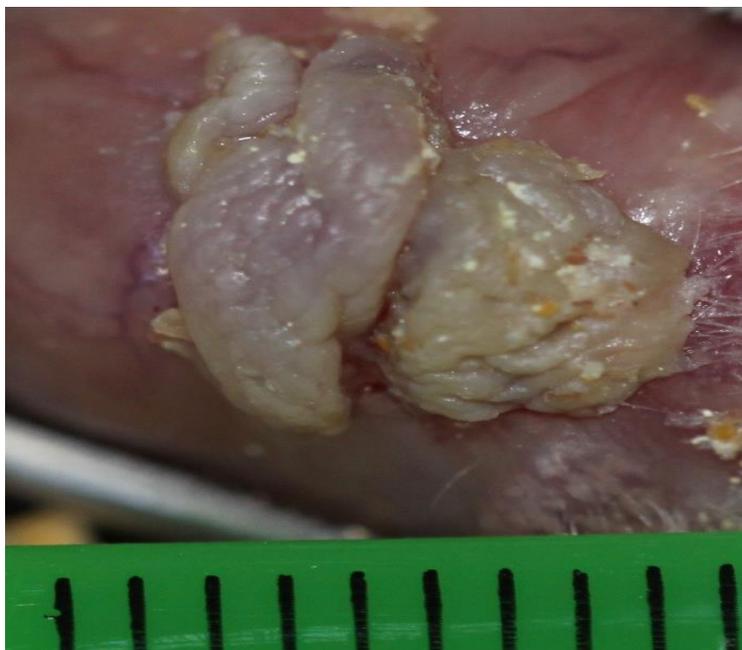
Apigenina Potásica	Día 5	Día 7	Día 10	Día 14
72	2	2	3	
73	3	2	2	
74	2	2	2	
75	2	2	1	
85	2	2		
87	2	2		
88	2	1		
89	2	2	2	2
90	2	3	2	1
92	2	1	2	
96	2	2	2	1
98	2	2	2	2

**Tabla 5.3.** Puntuaciones clínicas de las lesiones orales en el grupo tratado con apigenina potásica en los días 5, 7, 10 y 14. Asignación de la puntuación según el grado de lesión:

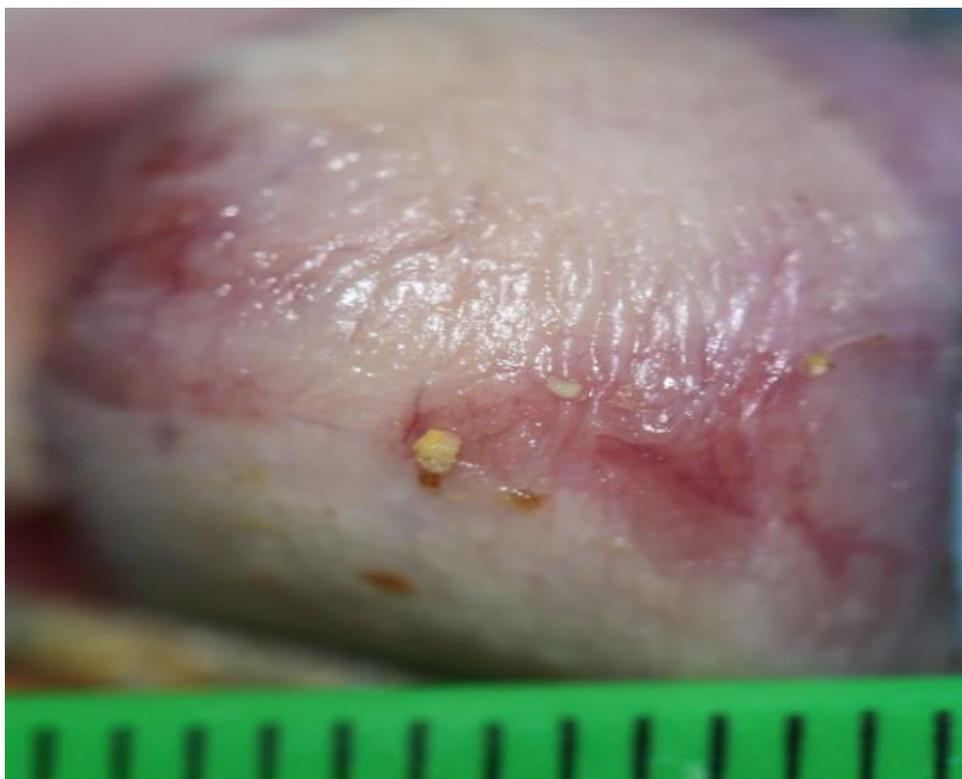
- Mucosa normal: **0**.
- Eritema / Congestión: **1**.
- Eritema y congestión severa con erosión: **2**.
- Eritema y congestión severa y ulceración en una o más localizaciones: **3**.
- Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 50%: **4**.
- Eritema y congestión severa y úlceras alrededor del 100%: **5**.



**Figura 5.1.** Mucosa de un animal del grupo control. Día 10.

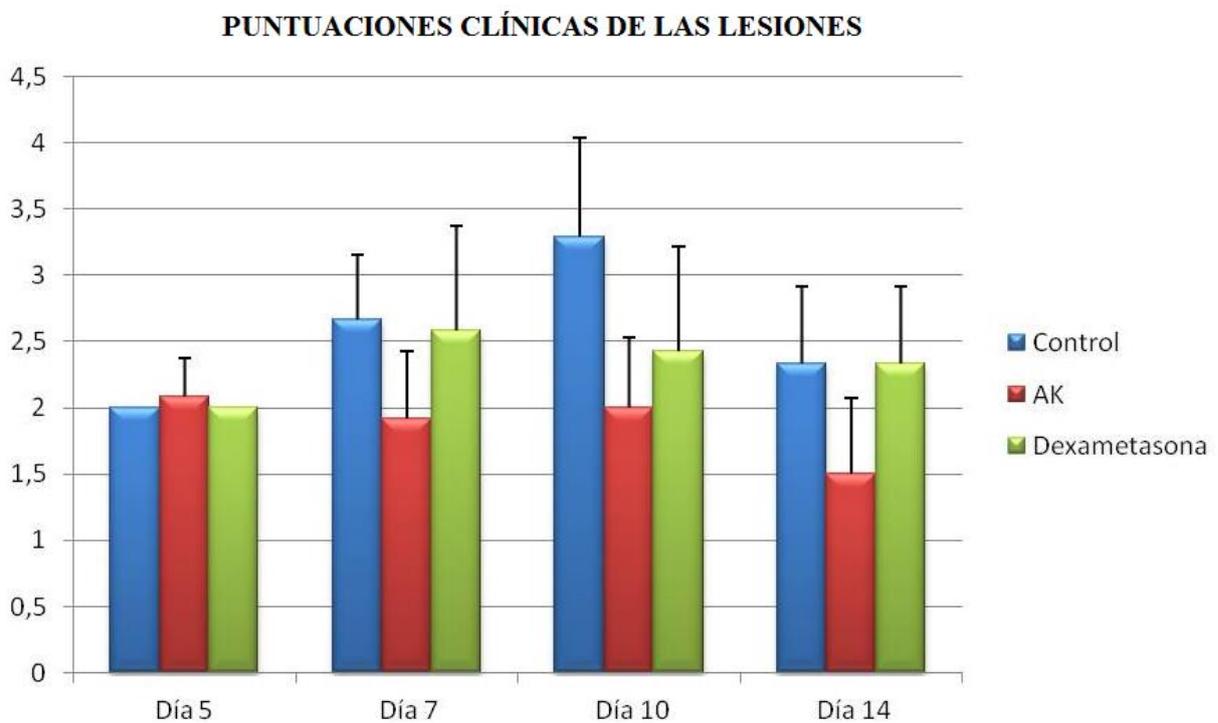


**Figura 5.2.** Mucosa de un animal del grupo Dexametasona (Dex). Día 10.



**Figura 5.3.** Mucosa de un animal del grupo de Apigenina potásica (AK). Día 10.

En la gráfica que se muestra a continuación, se observa una comparativa de los tres grupos y sus puntuaciones en base a sus lesiones clínicas a lo largo del experimento (5, 7, 10 y 14 días): **(Gráfica 5.1)**



**Gráfica 5.1.** Puntuaciones clínicas comparativas de los grupos I, II y III en los días 5, 7, 10 y 14.

### 5.2 Estudio anatomo-patológico

En el estudio semicuantitativo del infiltrado inflamatorio se puede observar a partir del día 7 un menor número de células inflamatorias en los grupos tratados con respecto al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas en el caso del grupo AK en el día 10.

#### 5.2.1 Estudio anatomopatológico descriptivo

En el estudio descriptivo de las muestras tisulares, fueron observadas dos áreas histológicas: la mucosa oral (epitelio y lámina propia) y el músculo. La mucosa oral estaba cubierta por un epitelio plano estratificado queratinizado. La lámina propia estaba formada por tejido conectivo, vasos sanguíneos y fibras nerviosas. La capa muscular era gruesa y mostraba fibras de músculo esquelético, que se disponían de forma transversal a la lámina propia, rodeadas de fibras nerviosas.

Estas fibras musculares se encontraban situadas transversalmente cerca de la lámina propia y longitudinalmente cerca de la piel. La dermis estaba poco desarrollada con muchos folículos pilosos, glándulas sebáceas y numerosas glándulas sudoríparas raras. La epidermis estaba cubierta por epitelio escamoso estratificado queratinizado con proyecciones interpapilares.

#### *Estudio realizado a los 5 días:*

En el *grupo control* tratado con 5-FU, la superficie de la mucosa estaba totalmente cubierta por una pseudomembrana fibrinopurulenta. La lámina propia estaba desorganizada como resultado del intenso infiltrado de células inflamatorias mononucleares y polimorfonucleares.

El proceso inflamatorio fue más severo en comparación con los otros grupos. Además, se observaron áreas de necrosis de coagulación, intenso edema, numerosos vasos sanguíneos congestionados y hemorragia intersticial, en las regiones sub y supraepitelial.

El tejido muscular mostró un proceso inflamatorio intenso con infiltrado de mononucleares, atrofia de las fibras musculares y degeneración de tejido nervioso.

En el *grupo II* tratado con dexametasona, la superficie de la mucosa estaba totalmente cubierta por una pseudomembrana fibrinopurulenta. El proceso inflamatorio era de predominio polimorfonuclear en la región subepitelial y discretamente mononuclear en el tejido muscular. Se observan áreas de edema extenso y algunos vasos sanguíneos congestionados, también eran evidentes en la lámina propia y en el tejido muscular.

En el *grupo III* tratado con apigenina potásica, la mucosa también estaba cubierta por una pseudomembrana fibrinopurulenta. El infiltrado inflamatorio también estaba formado por polimorfonucleares en la región subepitelial, con infiltrado de células mononucleares presentes en el tejido muscular, similar al grupo II tratado con apigenina potásica. Los vasos sanguíneos de la lámina propia y del tejido muscular estaban congestionados, produciendo edema generalizado.

### ***Estudio realizado a los 7 días:***

En el *grupo control*, la superficie de la mucosa con extensas zonas de tejido necrótico fue parcialmente cubierta por un epitelio atrófico escamoso estratificado con degeneración hidrópica, espongirosis y exocitosis de manera discreta. La región subepitelial presentó algunas áreas con necrosis de licuefacción.

La lámina propia estaba más organizada en comparación con el estudio realizado a los 5 días; ésta presentaba numerosos fibroblastos, fibrocitos y vasos sanguíneos. Se observó infiltrado de células inflamatorias en la lámina propia de forma acusada, el cual se extendía hasta el tejido muscular.

El área de transición entre lámina propia y el tejido muscular mostró degeneración de las fibras nerviosas como resultado de un intenso proceso inflamatorio.

En el área todavía ulcerada, se observó la presencia de infiltrado de células inflamatorias polimorfonucleares y mononucleares asociado a la colonización bacteriana.

En el *grupo II (Dex)*, el epitelio, lámina propia y tejido muscular estaban más organizados que los otros grupos. La superficie mucosa que presentaba áreas de ulceración fue parcialmente reepitelizada existiendo aún zonas ulceradas y atrofia epitelial.

El *grupo III (AK)* presentaba una organización de la lámina propia con infiltrado moderado de mononucleares similar al grupo II. La mucosa mostraba signos menores de ulceración, con zonas nuevamente epitelizadas y con una atrofia menor.

### *Estudio realizado a los 10 días:*

En el *grupo control*, la superficie de la mucosa fue parcialmente reepitelizadas con degeneración hidrópica moderada y exocitosis. La lámina propia estaba más organizada, presentado un aumento de la celularidad, vasos sanguíneos con menor congestión en comparación con los estudios realizados en días anteriores; y se observa la aparición de algunas fibras nerviosas. **(Figura 5.4).**

En el *grupo II (Dex)*, la reepitelización de la mucosa era menor que en el grupo tratado con apigenina potásica. El tejido nervioso estaba bien conservado, y se observó una disminución del infiltrado inflamatorio en el tejido muscular. El infiltrado inflamatorio era discreto, mucho mayor en comparación con el grupo II. **(Figura 5.5).**

En el *grupo III (AK)*, la superficie de la mucosa presentaba una mayor reepitelización. Los vasos sanguíneos estaban congestionados, pero se observó la preservación del tejido nervioso y la presencia de zonas hialinas en la región subepitelial. El infiltrado de células inflamatorias era menor en el tejido muscular. La lámina propia estaba mucho más organizada con una gran reducción del infiltrado inflamatorio en la región ulcerada, y mayor cantidad de fibras nerviosas. (**Figura 5.6**).

### *Estudio realizado a los 14 días:*

En el *grupo control*, la superficie de la mucosa estaba casi reepitelizada. La lámina propia presentaba mayor organización en comparación con los otros periodos de tiempo, sin embargo no había alcanzado la máxima celularidad.

En los *grupos II y III*, la mucosa restableció su aspecto normal, desapareciendo prácticamente el infiltrado inflamatorio existente en los otros periodos.

### **5.3 Estudio histomorfométrico**

Posteriormente, con el objetivo de realizar un estudio más exhaustivo, se procedió al escaneo de todas las preparaciones histológicas (Microscopio óptico Leica SNC400F, Servicio universitario de Análisis de imagen, SAI, Universidad de Murcia) para la obtención de imágenes digitales. Fueron escaneadas dos muestras de cada bloque histológico, haciendo un total de 72 muestras analizadas.

Sobre estas imágenes, utilizando una aplicación del programa de software libre Image J, se realizó un conteo de los núcleos celulares presentes en el área previamente seleccionada, obteniéndose así el número total de células y el porcentaje respecto al área determinada. Se analizaron 3 áreas de 100 micras cuadradas seleccionadas a 20x.

En el estudio histomorfométrico podemos observar que la presencia de células en el foco inflamatorio en el día 5 fue similar en todos los grupos de estudio.

El día 7 fue el periodo de estudio en el que se observó un mayor número de células inflamatorias en los 3 grupos experimentales sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

A partir de dicho periodo se observa una reducción del infiltrado inflamatorio que fue muy acusado en el grupo de animales tratados con AK en el día 10, observándose diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. El día 14 sólo existían algunas células residuales.

Estudio histomorfométrico de la cantidad de células inflamatorias en la región ulcerada (media $\pm$ DT)			
Período	Grupo control	Grupo Apigenina Potásica	Grupo Dexametasona
Día 5	35,16 $\pm$ 4,43	40,21 $\pm$ 8,82	34,66 $\pm$ 7,47
Día 7	52,68 $\pm$ 7,23	47,22 $\pm$ 3,76	48,13 $\pm$ 5,00
Día 10	29,9 $\pm$ 5,45	17,92 $\pm$ 5,1*	21,89 $\pm$ 4,14
Día 14	12,83 $\pm$ 2,12	10,11 $\pm$ 3,54	9,75 $\pm$ 2,91

**Tabla 5.4.** En la siguiente gráfica se puede observar una comparativa gráfica de los tres grupos en base al infiltrado inflamatorio existente en la región ulcerada. \* $p < 0.05$ .

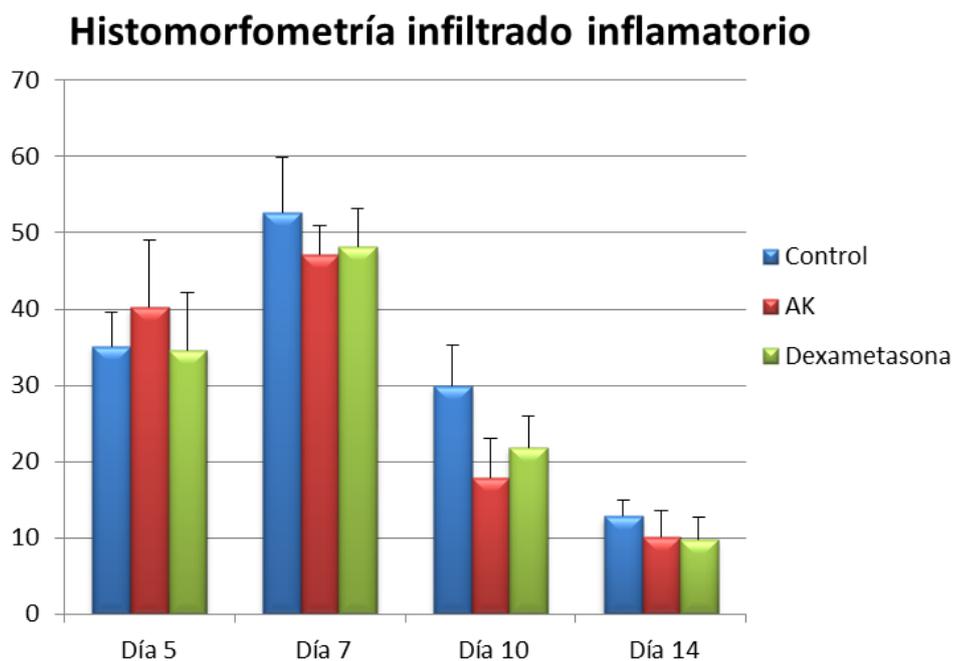
En esta tabla se puede observar que en el **día 5** del experimento, el grupo de la apigenina potásica presenta un mayor porcentaje 40,21  $\pm$  8,82 de células inflamatorias, seguido del grupo control con 35,16  $\pm$  4,43 y del grupo tratado con dexametasona con 34,66  $\pm$  7,47. En el **día 7**, el mayor porcentaje de infiltrado inflamatorio lo recibe el

grupo control con  $52,68 \pm 7,23$ , seguido del grupo con dexametasona, que presenta un porcentaje de  $48,13 \pm 5$ , y por último el grupo de apigenina potásica con  $47,22 \pm 3,76$ .

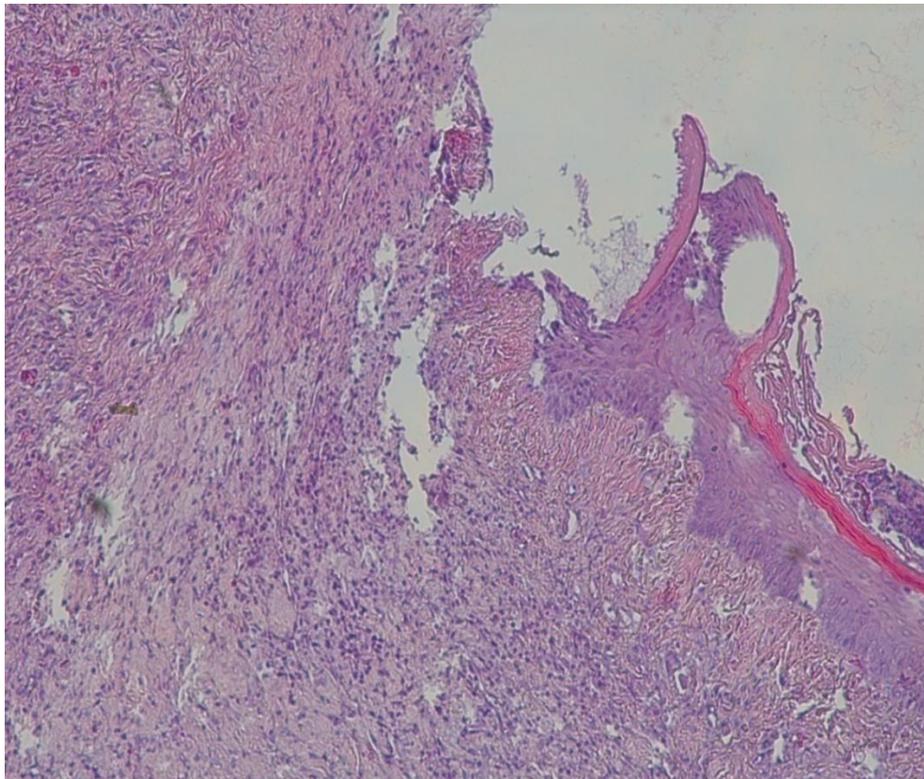
En el **día 10** del estudio, se observan **diferencias estadísticamente significativas** en el grupo tratado con apigenina potásica con un porcentaje de  $17,92 \pm 5,1$ , con respecto a los otros dos grupos; dexametasona ( $21,89 \pm 4,14$ ) y control ( $29,9 \pm 5,45$ ).

Por último, en el **día 14** del experimento, el grupo de la dexametasona presenta un porcentaje de  $9,75 \pm 2,91$ , seguido por el de apigenina potásica  $10,11 \pm 3,54$ , y el grupo control  $12,83 \pm 2,12$ . (**Tabla 5.4**).

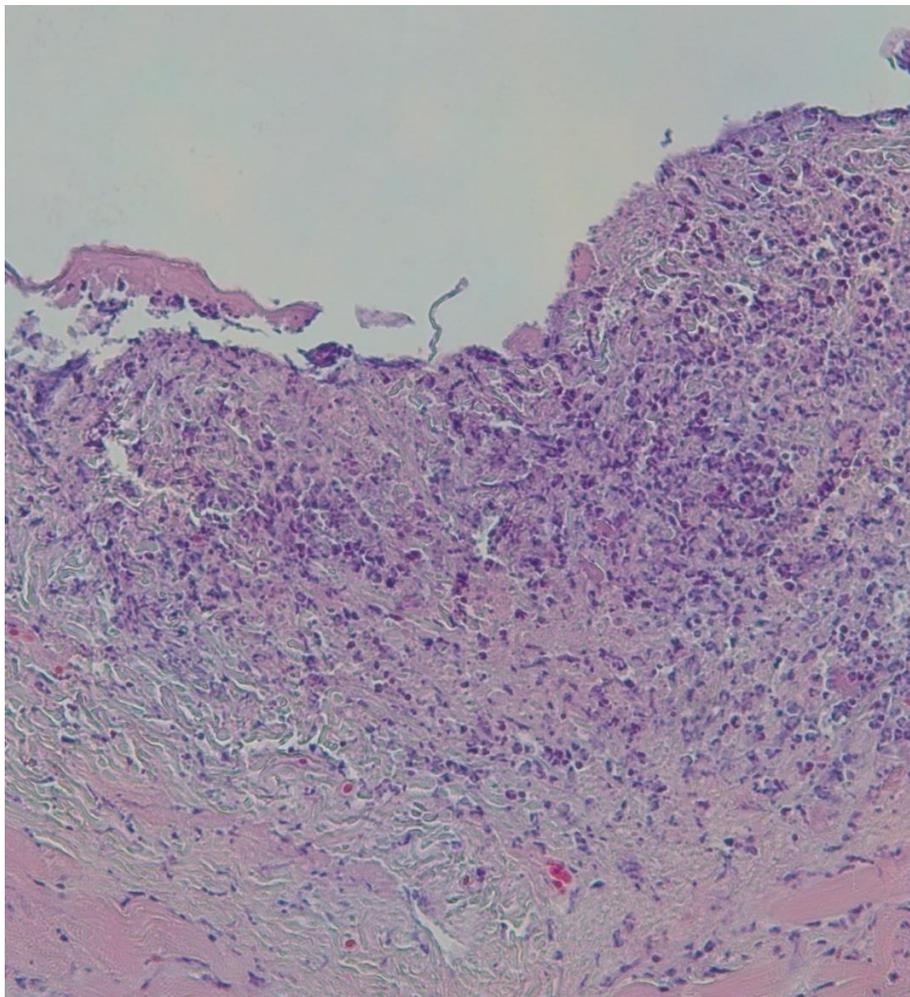
En la gráfica que se muestra a continuación, se observa una comparativa histomorfométrica del infiltrado inflamatorio de los tres grupos, en los distintos tiempos de sacrificio (5,7, 10 y 14 días): (**Gráfica 5.2**)



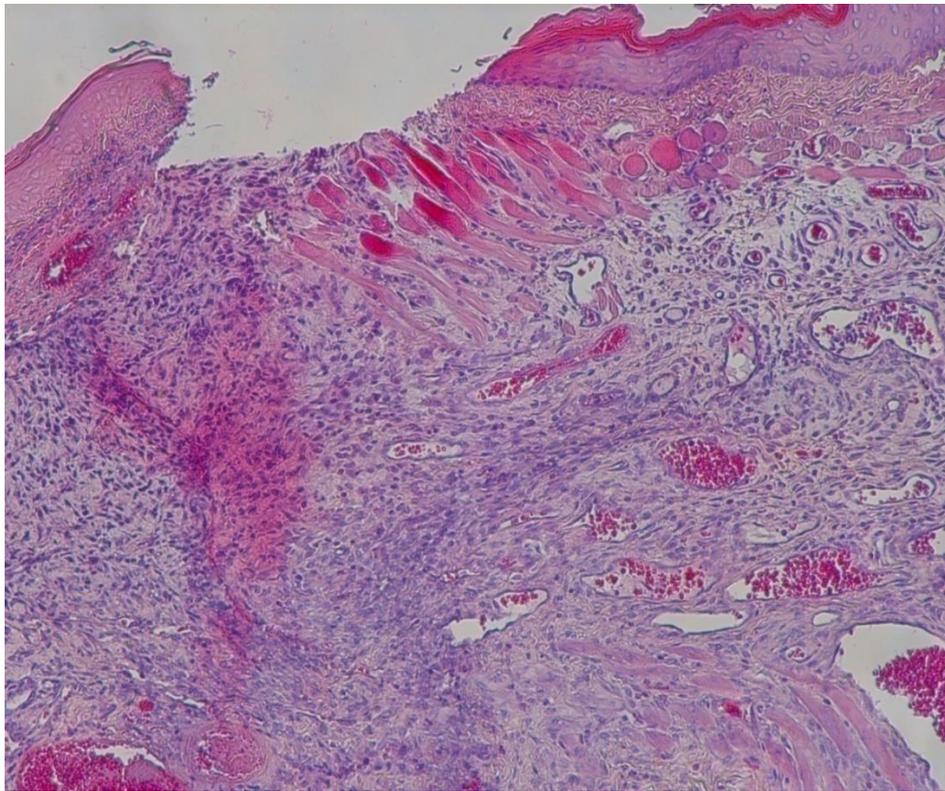
**Gráfica 5.2.** Comparativa histomorfométrica del infiltrado inflamatorio de los grupos I, II y III en los días 5, 7, 10 y 14.



**Figura 5.4.** Imagen histológica del área ulcerada. Grupo Control. HE 125x.



**Figura 5.5.** Imagen histológica del área ulcerada. Grupo Dexametasona. HE 200x.



**Figura 5.6.** Imagen histológica del área ulcerada. Grupo AK. HE 200x.

## **6. DISCUSIÓN**

## 6. DISCUSIÓN

Las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer. Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragia (**Castell y cols., 2001**), (**Turner y cols., 2013**).

Entre los fármacos más utilizados a lo largo del tiempo en el desarrollo de las terapias contra el cáncer, se encuentra el 5-Fluorouracilo. Éste es un antimetabolito del grupo de las pirimidinas fluoradas, en cuyos efectos fisiológicos se incluye el bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos cuando se produce una rápida proliferación de un tejido tumoral. Este fármaco ha sido ampliamente estudiado en los últimos años y ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de tumores sólidos. Sin embargo, estudios previos realizados años atrás, en los que se ha usado el 5-FU, revelan que puede llegar a ser altamente tóxico y potencialmente letal (**Winston y cols., 1962**).

Son muchos los autores que remarcan los efectos nocivos del 5-FU, entre ellos los estudios realizados por **White y cols., en 1962** lo corroboran. Los efectos tóxicos del 5-FU abarcan el tracto digestivo, con anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis en un 70% de los casos. Los efectos hematológicos incluyen leucopenia, trombocitopenia y anemia. Y entre los efectos adversos dermatológicos destacan, la alopecia en un 25-50% de los pacientes, rash cutáneo, eritema, hiperpigmentación, dermatitis seborreica, prurito y alteraciones ungueales.

Por otra parte, la mucositis oral tiene lugar entre un 15-40% de los pacientes que reciben quimioterapia, y en el 100% de los pacientes que reciben radioterapia para paliar el cáncer de cabeza y cuello, desarrollan mucositis orales de diversos grados. El mecanismo por el cual se produce la mucositis oral, se basa en el hecho de que la mucosa oral tiene un alto nivel de actividad mitótica y un alto grado recambio celular. Debido a la gran descamación celular, tiene lugar un proceso de multiplicación celular muy rápido, para recuperar la mucosa oral. Los tejidos con altos niveles de actividad

mitótica son afectados inmediatamente por la radiación, desde las fases más sensibles del ciclo celular y la mitosis. Por lo tanto, la mucosa se ve afectada rápidamente. Lo mismo ocurre con el uso de fármacos quimioterapéuticos tales como 5- fluorouracilo, cisplatino, S-1, nedaplatino, y docetaxel.

Los efectos adversos de la quimioterapia y radioterapia dependen de factores interrelacionados como la dosis total, el fraccionamiento del tratamiento y el volumen tratado (**Yamauchi y cols., 2014**).

La mucositis se presenta como un efecto secundario asociado al uso de medicamentos y terapias en el tratamiento del cáncer. En la mucositis oral presente en la zona de paladar, encías, lengua, velo del paladar, suelo de la boca, y el interior de los labios y mejillas, puede observarse la aparición de zonas eritematosas y úlceras que generan dolor e incapacidad al paciente, dificultando la alimentación, la fonación y en algunos casos ocasionando infecciones por organismos oportunistas como bacterias gram-negativas y hongos (**Volpato y cols., 2007**).

Este conjunto de sucesos puede afectar a la calidad de vida del paciente y disminuir su capacidad de tolerancia frente a la quimioterapia o radioterapia, limitando de este modo el tratamiento y alterando las dosis establecidas para favorecer la recuperación de las lesiones ulcerativas y disminuir las molestias. Esta problemática hace necesario encontrar nuevas alternativas de tratamiento que disminuyan la aparición de las lesiones ulcerativas y/o su pronta recuperación.

**Dodd y cols., en el 2000**, observaron que entre el 31% de los pacientes que manifestaban mucositis oral, no había diferencias significativas entre los portadores de prótesis y los que no. La mucositis oral que manifestaban era de grado 2-3; ya que fue evaluada teniendo en cuenta que una boca sana es calificada con un 8, y el promedio de los pacientes afectados estuvo en 13.05. También se puede mencionar que la aparición de las lesiones de mucositis se dieron en un tiempo promedio de 22.3 +/- 21.46 días, debido a que el estudio evaluó a estos pacientes durante un periodo de tiempo mayor.

Muchos son los fármacos que se han usado para el tratamiento de la mucositis, entre ellos un gran número de productos naturales. **Raessi y cols., en 2014** evaluaron y compararon el impacto terapéutico de la miel y el café con esteroides tópicos en pacientes con mucositis oral después del tratamiento con quimioterapia. Para ello, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con un total de 75 participantes adultos repartidos al azar en tres grupos de tratamiento. Para todos los participantes se preparó una solución de jarabe. La cual consistió para el grupo I con tratamiento de esteroides, en 28 mg de Betametasona en ampollas, para el grupo II, el cual fue tratado con miel y café se preparó una solución de 300 gramos de miel, más 20 gramos de café instantáneo, y por último, 300 gramos de miel para el grupo III.

La gravedad de las lesiones se evaluó clínicamente antes del tratamiento y también una semana después del inicio de la intervención.

Los resultados mostraron que los tres regímenes de tratamiento reducían la gravedad de las lesiones. El grupo II, tratado con miel y café, mostró la mayor reducción en la gravedad de las lesiones, seguido por el grupo III y el grupo I. En otras palabras, la miel y café fue la modalidad más eficaz para el tratamiento de la mucositis oral, superando en efectividad a los esteroides tópicos.

**Babae y cols.,** evaluaron el efecto de los enjuagues bucales con *Calendula officinalis* en pacientes con mucositis orofaríngea inducida por radiación en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Cuarenta pacientes con cánceres de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia o quimiorradioterapia fueron elegidos al azar para recibir el enjuague bucal con extracto de caléndula o un placebo (20 pacientes en cada grupo). El resultado fue que el enjuague bucal de caléndula disminuyó significativamente la intensidad de la mucositis oral en comparación con placebo. Por ello, el gel de extracto de caléndula podría ser eficaz en la disminución de la intensidad de la mucositis oral inducida radioterapia, y la capacidad antioxidante que posee puede ser en parte responsable del efecto (**Babae y cols., 2013**).

Otro de los tratamientos alternativos que se han evaluado para la mucositis oral son los extractos de *Chamomilla recutita*, más conocida como manzanilla. **Curra y cols., en 2013**, realizaron un estudio con 36 hámsters hembras de 8 semanas de edad,

con un peso de 150g, a los cuales se les indujo mucositis oral mediante exposición a 5-fluorouracilo (60 mg/kg) y laceración. Los animales recibieron tratamiento tópico dos veces al día con extractos de manzanilla los días 5 a 14 posterior a la inducción de la mucositis. En el análisis semicuantitativo se observó en el día 5 post-inducción de la mucositis, un aumento en la expresión de las citoquinas proinflamatorias IL-1  $\beta$  y TNF- $\alpha$  en los animales tratados con los extractos de manzanilla, comparado con los animales control. Sin embargo, a partir del día 10 posterior a la inducción de la mucositis se observó una reducción significativa del área marcada para ambas citoquinas en el grupo tratado con extractos de manzanilla, comparado con los animales control o aquellos tratados con corticosteroides. Estos resultados avalan los obtenidos en nuestro estudio experimental, en el cual la apigenina produce una mejora de las lesiones orales con respecto a los otros dos grupos. Sin embargo, en el estudio realizado con *Chamomilla recutita*, no se observó ningún patrón diferencial en la distribución de la IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el tejido conectivo, presentándose una distribución homogénea con un patrón difuso en toda el área correspondiente a la mucosa bucal evaluada por inmunohistoquímica. Por tanto, esta investigación refuerza nuestra hipótesis donde la apigenina se usa para el tratamiento de las lesiones de la mucosa oral y actúa con más efectividad que los corticoides tópicos.

En otro estudio realizado por **Pavesi y cols.**, se emplearon hámsters hembras de 8 semanas a las cuales se les indujo mucositis con una dosis intraperitoneal inicial de 60 mg/kg y una segunda dosis de 40 mg/kg, con inducción de lesión en la cavidad oral al tercer día. A partir del quinto día post-inducción de la mucositis los animales fueron tratados con chamomile (Ad-Muc®) o con corticoides (dos veces al día). Los resultados demostraron una disminución en el peso y en la severidad de la enfermedad en el grupo tratado con Chamomile, comparado con el grupo no tratado, e incluso se observó una menor severidad comparado con el grupo tratado con corticoides (**Pavesi y cols., 2011**). Estas evidencias también concuerdan con nuestros resultados histopatológicos, donde el grupo III obtiene mejores resultados en el día 10 del experimento, en comparación con el grupo control y el grupo tratado con corticoides

Otras sustancias de origen natural que se están estudiando son la vitamina E (VE) y la suplementación de L-carnitina (LC), por separado o en combinación, para el tratamiento de la mucositis oral, y la mielosupresión inducida por radiación. En este estudio, el grupo I no recibió ningún tratamiento (control). El grupo 2, recibió 15 Gray en una dosis única irradiando la totalidad del cráneo (IR). Grupo III, IV, y V, recibieron irradiación más 40 mg / kg / día de vitamina E (IR + VE) o 200 mg / kg / día de L-carnitina (IR + LC) o en combinación (IR + VE + LC), respectivamente. Clínica e histopatológicamente, se evaluaron las reacciones en la mucosa oral por dos expertos en Radiación Oncológica y Patología, respectivamente. Se llevaron a cabo análisis hematológicos y también evaluaciones de las enzimas antioxidantes. La irradiación aumentó significativamente la aparición de lesiones relacionadas con la mucositis oral, y la disminución de trombocitos. En los grupos donde se administró vitamina E y L-carnitina por separado, se observó una reducción de la gravedad de las lesiones orales. En los grupos donde se combinó VE y LC, además de mejorar la evolución de las lesiones proporcionó una radioprotección superior contra la toxicidad inducida por radiación (Uçüncü y cols., 2006).

En la actualidad no existen muchos estudios clínicos que se centren en la farmacodinámica, farmacocinética y seguridad de los organismos bacterianos modificados genéticamente para el tratamiento de la mucositis oral. En investigaciones realizadas, se ha conseguido aislar la cepa de *L. lactis* sAGX0085/ AG013 de forma estable del genoma bacteriano, y se usa clínicamente como un enjuague bucal para el tratamiento de lesiones orales. Este estudio experimental se realizó en un modelo de hámster induciendo la mucositis oral mediante radioterapia. La farmacocinética se evaluó en hámsteres sanos y en hámsteres con mucositis inducida por radiación. Además, se llevaron a cabo estudio in vitro e in vivo para evaluar la seguridad de este tratamiento. La administración tópica del *L. lactis* sAGX0085 / AG013 a la mucosa oral redujo significativamente la gravedad y el curso de radiaciones. Los estudios de farmacología para comprobar la seguridad in vivo e in vitro confirmaron que *L. lactis* sAGX0085 no sobrevivía en el torrente sanguíneo, aún incluso en condiciones de neutropenia. Por tanto, *L. lactis* proporciona una herramienta

terapéutica segura y eficaz para la prevención y tratamiento de la mucositis oral (**Caluwaerts y cols., 2010**).

En el empeño de encontrar nuevas terapias para el tratamiento de la mucositis oral, los investigadores han realizado numerosos estudios experimentales con un gran número de sustancias farmacológicas que pueden ser de gran ayuda. Entre ellas se encuentran; agentes anti-ulcerosos como el sucralfato. Se trata de una sal de aluminio básica de sacarosa sulfato (disacárido sulfatado) que se utiliza principalmente como un agente terapéutico en pacientes úlcera péptica. En ulceraciones de la mucosa, el sucralfato produce una capa protectora en forma de pasta, promoviendo la producción local de prostaglandina E2 (PGE2) y estimula la liberación de interleucina 1 y 2, y de fibroblastos. También tiene un efecto anti-inflamatorio tópico sobre mucosa oral. Además, el sucralfato es un agente bien tolerado; las náuseas y el estreñimiento sólo se observaron en un 2% de los pacientes tratados (**Kouloulis y cols., 2013**).

Autores como **Tanaka y Reader**, proponen el uso de las prostaglandinas (PG), las cuales son agentes citoprotectores especialmente para el tracto gastrointestinal. Y su efectividad ha sido evaluada mediante aplicación tópica en pacientes con mucositis oral (**Reader y cols., 2011**), (**Tanaka y cols., 2008**).

**Gruber y cols.**, argumentan que la pentoxifilina es un agente derivado de la xantina, que regula a la baja la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que se correlaciona con el desarrollo de complicaciones derivadas del trasplante de médula ósea. La pentoxifilina se usa para el tratamiento de úlceras crónicas en piernas atróficas, y por tanto también se ha estudiado para el tratamiento de las lesiones causadas por la mucositis oral (**Gruber y cols., 2015**).

El nitrato de plata es un agente cáustico, que ha sido pensado para reducir la gravedad de la mucositis oral estimulando la regeneración de la mucosa oral dañada por el tratamiento de radioterapia (**Alterio y cols., 2007**).

Otros autores proponen el uso del láser de helio-neón (He-Ne) de baja energía para tratar la mucosa afectada de la cavidad oral, ya que se basa en un efecto bioquímico que aumenta la división celular de los fibroblastos y la producción de

colágeno, además actúa como estimulante de las actividades del citocromo mitocondrial. El efecto molecular es la neutralización de los radicales libres inducidos por la quimioterapia y / o radioterapia sin modificación de la mucosa oral. También se ha demostrado que produce alivio del dolor por la modulación de la percepción del mismo mediante la modificación de la conducción nerviosa con la liberación de endorfina (**Migliorati y cols., 2013**).

La aplicación tópica de trozos de hielo (crioterapia) en la mucosa inflamada se basa en la hipótesis de que la vasoconstricción local temporal de los vasos de la mucosa oral, reduciendo a niveles máximos la replicación de las células del epitelio como casi algunos agentes citostáticos (**Alterio y cols., 2007**), (**Kumar y cols., 2009**).

Otros autores defienden el uso de factores de crecimiento como; los factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Ambos estimulan el crecimiento de los fibroblastos y los queratocitos, para mejorar la cicatrización de heridas, úlceras en las piernas y en injertos de piel (**Demetri y cols., 1991**). Por ello, **Hoffman y cols.**, recomiendan su administración durante la radioterapia, ya que los resultados de sus estudios lo corroboran (**Hoffman y cols., 2014**).

Uno de los métodos por los cuales GM-CSF puede estimular la división celular en la mucosa oral es mediante la mejora interleucina 1 (IL-1) Además, numerosos estudios han demostrado que protege a las células normales de la toxicidad producida por radioterapia y/o quimioterapia, mientras que este efecto no se produce en células tumorales (**Alterio y cols., 2007**). Investigaciones también han demostrado que la IL-1 parece reducir la mucositis oral (**Brizel y cols., 2000**).

Existen otros factores que también se han usado en el tratamiento de la mucositis como; el factor de crecimiento transformante (TGF). El mecanismo de acción de TGF, es para inhibir la proliferación celular mediante la inducción de un paro reversible del ciclo celular en la fase G1. El factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) es un factor específico de la célula epitelial y la diferenciación. La regulación del KGF después de la lesión epitelial ha sugerido que juega un papel importante en la reparación tisular. En los animales no tratados con el KGF después del tratamiento de

quimio/radioterapia, se observa un engrosamiento epitelial, mientras que los que sí han sido tratados presentan una reducción de la atrofia y una mayor curación de las úlceras orales causadas por los efectos postradio-quimioterapia (**Dorr y cols., 2002**).

Diversos estudios, han realizado numerosas pruebas preclínicas con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) para confirmar la hipótesis de que la velocidad de recambio de las células basales epiteliales es uno de los principales factores que influye en la aparición de efectos tóxicos en la mucosa, cuando el paciente es sometido a tratamiento contra el cáncer, y cómo el factor de crecimiento epidérmico tiene un efecto beneficioso a nivel de la mucosa oral (**Wu y cols., 2009**). Un estudio realizado por **Dumbrigue y cols.**, demostró que niveles elevados de EGF en la saliva, antes y durante de la radioterapia estaban asociados con un daño menos grave de la mucosa oral (**Dumbrigue y cols., 2000**).

Numerosos autores se han centrado en el uso de la glutamina para el tratamiento de los efectos adversos producidos por las terapias contra el cáncer. La glutamina, es un aminoácido neutro que actúa como un sustrato para la síntesis de nucleótidos en la mayoría de las células en división. Estudios de experimentación animal, han sugerido que la suplementación dietética con glutamina puede proteger el intestino de la radioterapia y reducir los efectos secundarios de la quimioterapia (**Carneiro-Filho y cols., 2004**), (**Gul y cols., 2015**).

La glutamina es uno de los aminoácidos más abundantes en el cuerpo humano, donde cumple un gran número de funciones consideradas beneficiosas, especialmente derivadas de su capacidad de transportar un segundo grupo amino en su molécula, de su rol como fuente energética preferente de las células intestinales e inmunes, y de su relación a la protección contra el estrés oxidativo por vía de la generación de glutatión. Puede ser sintetizada a nivel hepático y muscular en grandes cantidades, pero en enfermedades graves y en el cáncer se considera un aminoácido condicionalmente esencial, pues el organismo llega a depletarse profundamente de sus reservas, afectando la función inmune y potencialmente la barrera intestinal (**Savarese y cols., 2003**).

Otro de los fármacos muy usados para el tratamiento de la mucositis oral es la amifostina (WR-2721). Se trata de tiofosfato orgánico un aminotiol fosforilada que es desfosforilado por la fosfatasa alcalina, convirtiéndose en su metabolito activo, el tiol libre WR-1065. El mecanismo de acción del WR-1065 es la eliminación de los radicales libres creados por la acción de agentes citotóxicos sobre el tejido.

La amifostina ha demostrado tener un alto nivel de captación en tejido de la glándula salival, por lo que su uso para disminuir la incidencia de xerostomía resulta muy atractivo. El impacto de la amifostina sobre la mucositis es probablemente debido a un efecto indirecto relacionado con la mejora de la secreción salival, lo cual disminuye el riesgo de mucositis oral (**Tchanque-Fossuo y cols., 2013**).

El uso de las vitaminas para reducir la mucositis oral también ha tenido un gran impacto. La vitamina A tiene un efecto inhibitorio significativo sobre el proceso de inflamación y la proliferación epitelial. Una reducción de los niveles de vitamina A en los sujetos con mucositis oral grave, se asoció con aumento del riesgo de infección por herpes zóster. La vitamina E (tocoferol) es un agente antioxidante lo que puede limitar el daño tisular de los radicales libres de oxígeno y, por tanto, puede reducir la gravedad de la mucositis durante los tratamientos contra el cáncer (**High y cols., 2002**).

Otro fármaco que se usa para reducir el daño en la mucosa es el alopurinol. La povidona yodada ha demostrado tener buen efecto microbicida contra bacterias, hongos y algunos virus. Los enjuagues bucales entre 4 y 6 veces al día con alopurinol (inhibidor de la xantina-oxidasa) se han evaluado como profilaxis contra la mucositis provocada por la acción de terapias antineoplásicas. Las pruebas de su uso como colutorio implican resultados muy beneficiosos (**Murata y cols., 2012**).

Por otro lado, **Mosqueda-Taylor y cols.**, argumentan que la pilocarpina que reduce la mucositis por la estimulación de la producción de saliva durante las terapias de cáncer (**Mosqueda-Taylor y cols., 2004**).

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la apigenina potásica en un modelo animal al que se le indujo mucositis oral.

En la realización de este estudio, fue necesario inducir las lesiones de la mucosa con ácido acético, ya que con sólo la administración del quimioterapéutico 5-Fluorouracilo no se observaba la aparición de mucositis oral. Se optó por este método reportado por numerosos autores para evitar subir la dosis del 5-FU y disminuir así la toxicidad que este fármaco produce (**Ishiyama y cols., 2002**), (**Yoshino y cols., 2013**).

Al igual que en el estudio realizado, **Yoshino y cols., en 2013** utilizaron la bolsa de la mejilla del hámster, evertiéndola para extender el tejido fuera de la cavidad oral, y así poder aplicar el ácido acético después del tratamiento con 5-FU para la aparición de las lesiones orales.

Los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos son los fármacos empleados actualmente para el tratamiento de inflamación aguda, pero no resultan completamente efectivos para aliviar la crónica y, además, presentan numerosos efectos secundarios. De este hecho radica la necesidad de buscar fármacos antiinflamatorios más seguros, es decir, con menos efectos secundarios y mayor efectividad (**Geng y cols., 2014**).

La dexametasona (DEX) es un potente glucocorticoide sintético con acciones que se asemejan a las de las hormonas esteroides. Actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor. Su potencia es de unas 20-30 veces la de la hidrocortisona y 4-5 veces mayor que la prednisona. La dexametasona se usa para tratar muchas inflamaciones y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. También se les suministra a los pacientes de cáncer que están sometidos a quimioterapia para contrarrestar ciertos efectos secundarios de su tratamiento antitumoral. El efecto anti quimioterapéutico de la DEX se puede observar en medicamentos que se usan contra el cáncer, tal como cisplatino, 5-fluorouracilo, adriamicina, actinomicina D, doxorubicina.

El efecto que induce la DEX frente a la resistencia de agentes quimioterapéuticos es debido al gen anti-apoptosis, como es Bcl-XL de las células del glioma y otras células de tumores malignos sólidos (**Hou y cols., 2014**).

El tratamiento con dexametasona es capaz de inhibir el ciclo celular, previniendo la transición de la fase G1 a la fase S, por tanto se produce una acumulación de células en fase G1 que evita la proliferación del tumor. Debido a este efecto inhibitorio puede

servir de tratamiento de elección en la terapia antitumoral, y se ha probado en la detención del carcinoma de Lewis (**Geng y cols., 2014**).

Uno de los posibles sustitutos podría ser la apigenina (concretamente apigenina potásica), debido a sus propiedades antiinflamatorias (entre otras), además de presentar menos efectos secundarios que los antiinflamatorios tradicionales (**Shukla y cols., 2006**), como ha quedado demostrado en este trabajo.

Diversos estudios han demostrado que las poblaciones con dietas ricas en polifenoles tienen una menor incidencia de enfermedades inflamatorias crónicas, y que las dietas ricas en vegetales o un consumo elevado de flavonoides se correlacionan con la reducción de distintos marcadores séricos de inflamación (**Liao y cols., 2014**).

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que el tratamiento más eficaz utilizado en el modelo animal empleado, ha sido la Apigenina Potásica (AK), superando en efectividad al grupo de animales tratados con el corticoide Dexametasona en algunos períodos de estudio.

Se observa al comienzo del experimento, que la morfología de las lesiones orales era similar entre los diferentes grupos. Con el paso de los días, los animales del grupo control, de manera general, sufrieron un empeoramiento progresivo de las lesiones hasta el día 10, en que comenzó su recuperación. Por el contrario, los dos grupos que recibieron tratamiento (II y III) no obtuvieron una puntuación de lesión tan alta como el grupo control, además de comenzar el descenso de la inflamación en un periodo de tiempo más precoz.

En resumen, a nivel macroscópico, podemos decir que en nuestro estudio el proceso de curación en los animales control fue más lento que en los grupos tratados. El tratamiento con AK provocó una mejora los resultados clínicos en todos los tiempos, respecto al control y a la dexametasona, con diferencias estadísticamente significativas (d.e.s.) en el día 10 respecto al grupo control.

Sin embargo, un estudio realizado por **Mitsuhashi y cols., en el año 2006** comprobó la eficacia de la dexametasona frente a otros fármacos (azuleno y alginato de sodio) para el tratamiento de mucositis oral. Para ello, indujeron la mucositis a través de una combinación de 5-fluorouracilo y la abrasión leve de la bolsa de la mejilla de los hámsters. Sus resultados obtenidos fueron que el azuleno no redujo el tamaño de la mucositis en comparación con el grupo control tratado con vaselina. El alginato sódico mejoró significativamente el daño inducido y, por el contrario, el tratamiento local con dexametasona les exacerbó la mucositis inducida.

En otro estudio publicado en **2008 por Vilela-Goulart**; se emplearon membranas amnióticas homogéneas (HAM) como apósitos biológicos para la mucositis oral en ratas. Dividieron 60 ratas en tres grupos: “control” (50% ácido acético), “5-FU” (ácido acético al 50% y mucositis oral inducida por 5-fluorouracilo), y “5-FU + HAM” (ácido acético al 50% y mucositis oral inducida por 5-Fluorouracilo tratado con HAM). Este tratamiento no mostró signos de rechazo además de presentar una excelente adherencia del tejido a la superficie ulcerada. Del mismo modo, el análisis histomorfométrico indicó la presencia de una menor cantidad de células inflamatorias en el grupo “5-FU + HAM” en todos los periodos en comparación a los otros dos grupos (**Vilela-Goulart y cols., 2008**).

En este estudio experimental, los resultados observados en el estudio clínico de las lesiones fueron confirmados con el estudio histomorfométrico. La presencia de células en el foco inflamatorio en el día 5 fue similar en todos los grupos de estudio, siendo el pico máximo de inflamación el día 7, en el que el número de células inflamatorias fue mayor en los 3 grupos experimentales.

A partir de dicho periodo el infiltrado inflamatorio comenzó a disminuir, sobre todo en el grupo de animales tratados con AK, que mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al control en el día 10, mejorando incluso los resultados de los animales tratados con dexametasona. El día 14 sólo existían algunas células residuales en todos los grupos, poniéndose de manifiesto el proceso fisiológico de curación.

Sin embargo, **Vilela-Goulart y cols., en 2008**, observaron una disminución del número de células inflamatorias medidas mediante histomorfometría en animales tratados con 5-FU + membrana amniótica en períodos más iniciales (días 3 y 7), sugiriendo que tanto la AK como la dexametasona, presentan un efecto más tardío.

Los resultados de este estudio así como los de estudios relacionados, sugieren que hay que continuar investigando en esta línea, pues se están descubriendo nuevos agentes, algunos de ellos de origen natural, capaces de evitar la aparición o proporcionar una pronta curación de la mucositis oral, suponiendo una alternativa válida a los tratamientos clásicos basados en la administración de corticoesteroides, reduciendo así las complicaciones derivadas de su uso. De este modo, se está cada vez más cerca de lograr un tratamiento idóneo, es decir, aquel que logre el efecto deseado; que no produzca efectos perjudiciales a dosis supra-terapéuticas; que sólo ejerza su efecto sobre el lugar deseado sin afectar al resto de tejidos y organismo; que una vez actuado, su efecto desaparezca; que tenga un bajo coste; que no modifique su efecto por la administración previa o simultánea de otro medicamento; y por último, que no produzca tolerancia ni dependencia.

## **7. CONCLUSIONES**

### 7. CONCLUSIONES

Una vez establecidos los objetivos y habiendo analizado los resultados, las conclusiones derivadas de este estudio son las siguientes:

1. La aplicación de 5-fluoruracilo y ácido acético originó, en todos los animales del estudio, la aparición de mucositis oral en el área tratada, confirmando la idoneidad del modelo animal empleado.
2. El tratamiento con apigenina potásica provocó la mejora de las lesiones ulcerosas respecto al control, tanto en la valoración clínica como en la histomorfométrica, donde existían diferencias estadísticamente significativas en el décimo día.
3. El efecto de la apigenina potásica en el modelo empleado fue similar e incluso superior en algunos aspectos y tiempos, al del corticoide dexametasona, lo que sugiere que podría tratarse de un agente de origen natural útil para el tratamiento de la mucositis oral.

**8. BIBLIOGRAFÍA**

**8. BIBLIOGRAFÍA**

- Abbasi F, Farhadi S, Esmaili M. Efficacy of Pilocarpine and Bromhexine in Improving Radiotherapy-induced Xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013; 7:86-90.
- Adams V, Schmid S, Zariwala M, Schmid M, Kleihues P, Briner J, Schäfer R. Prevalence of human papilloma virus DNA in head and neck cancers carrying wild-type or mutant p53 tumor suppressor genes. *Anticancer Res*. 1999; 19:1-6.
- Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*. 2002; 18: 75-81.
- Albuquerque LC, Soares MM, Silva FD. Oral mucositis: Pathobiology, prevention and treatment. *Com Ciências Saúde*. 2010; 21:133-38.
- Almeida JP, Kowalski LP. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010; 76:659-62.
- Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Fiore MR, Piperno G, Ansarin M, Orecchia R. Cancer treatment-induced oral mucositis. *Anticancer Res*. 2007; 27:1105-25.
- Arafa HM, Abdel-Hamid MA, El-Khouly AA, Elmazar MM. Enhancement by dexamethasone of the therapeutic benefits of cisplatin via regulation of tumor angiogenesis and cell cycle kinetics in a murine tumor paradigm. *Toxicology*. 2006; 222: 103-13.
- Arias J. *Generalidades médico-quirúrgicas*. Albacete: Ed. Tébar; 2002.
- Arshad F, Bhat TS, Lone AR. Docetaxel induced Lyell's syndrome: a rare life threatening cause of dermatitis medicamentosa. *J Cancer Res Ther*. 2014; 10:742-4.
- Babae N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *DARU*. 2013; 21:18.

- Balasubramanian S, Zhu L, Eckert RL. Apigenin inhibition of involucrin gene expression is associated with a specific reduction in phosphorylation of protein kinase Cdelta Tyr311. *J Biol Chem.* 2006; 281:36162-72.
- Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003; 39:91-100.
- Barrach RH, de Souza MP, da Silva DP, Lopez PS, Montovani JC. Oral changes in individuals undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Otorhinolaryngol.* 2014; 14: 132-3.
- Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr.* 2003; 133: 3248-54.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 2000; 8:33-9.
- Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2918-26.
- Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4:1333-40.
- Boyland E. Experiments on the chemotherapy of cancer: The effect of muscle extract and aliphatic bases. *Biochemical Journal.* 1941; 35:1283-88.
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R: Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3339-45.
- Brown I, Ward HW. Therapeutic consequences of antitumour drug interactions: methotrexate and 5-fluorouracil in the chemotherapy of C3H mice with transplanted mammary adenocarcinoma. *Cancer Lett.* 1978; 5:291-7.
- Buzdar A. The place of chemotherapy in the treatment of early breast cancer. *Br J Cancer.* 1998; 78:16-20.
- Caluwaerts S, Vandenbroucke K, Steidler L, Neiryneck S, Vanhoenacker P, Corveleyn S, Watkins B, Sonis S, Coulie B, Rottiers P. AG013, a mouth rinse formulation of *Lactococcus lactis* secreting human Trefoil Factor 1,

- provides a safe and efficacious therapeutic tool for treating oral mucositis. *Oral Oncol.* 2010; 46:564-70.
- Camargo DA, Delfín L, Ñamendys-Silva SA, Mendoza ET, Méndez M, Gómez Á, García A. Nutritional status of patients with cancer of oral cavity. *Nutr Hosp.* 2013; 28: 1458-62.
  - Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2014; 2:337-40.
  - Caribé F, Chimenos E, Lopez J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral.* 2003; 8:178-87.
  - Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J.* 2010; 9:3.
  - Carneiro-Filho BA, Oria RB, Wood RK, Brito GA, Fujii J, Obrig T, Lima AA, Guerrant RL: Alanyl-glutamine hastens morphologic recovery from 5-fluorouracil-induced mucositis in mice. *Nutrition.* 2004; 20: 934-41.
  - Castell AP, Basté MA, Creus M, Del Pino B, Gómez C, Gómez A, Gorgas MQ, Muro N, Pellicer MA, Sotoca JM, Trullàs M, Vallés R. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hosp.* 2001; 25: 139-49.
  - Cerchiatti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE. Effect of topical morphine for mucositis associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2002; 95:2230-6.
  - Chen AY, Myers JN. Cancer of the Oral Cavity. *Curr Prob Surg.* 2000; 37:635-31.
  - Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection.* 2014; 42:325-34.
  - Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer.* 2004; 40:1208-16.

- Cheng SK, Ting AW, Lam L, Wei WI. Carotid Stenosis After Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126:517-21.
- Chong FW, Chakravarthi S, Nagaraja HS, Thanikachalam PM, Lee N. Expression of Transforming Growth factor- $\beta$  and determination of Apoptotic Index in histopathological sections for assessment of the effects of Apigenin (4',5',7'- trihydroxyflavone) on Cyclosporine A induced renal damage. *Malays J Pathol.* 2009; 31:35–43.
- Costa EM, Fernandes MZ, Quinder LB, de Souza LB, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesqui Odontol Bras.* 2003; 17:147-50.
- Cuesta C, Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6:e576-82
- Curra M, Martins MT, Lauxen IS, Pelliciol AC, Sant'Ana Filho M, Pavesi VC, Martins MD. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71: 293-99.
- Curreri AR, Ansfield FJ, Mciver FA, Waisman HA, Heidelberger C. Clinical studies with 5-fluorouracil. *Cancer Res.* 1958; 18:478-84.
- Czock D, Keller F, Rasche M, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 61-98.
- Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood.* 1991; 78: 2791-08.
- Diniz TC, Silva JC, de Lima-Saraiva SR, Ribeiro FP, Pacheco AG, de Freitas RM, Quintans-Júnior LJ, Quintans JS, Mendes RL, Almeida JR. The Role of Flavonoids on Oxidative Stress in Epilepsy. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015:171756.
- Dodd MJ, Miaskowki C, Dibble SL, Paul SM, MacPhail L, Greenspan D, et al. Factors influencing oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract.* 2000; 8:291-7.

- Dolnick BJ, Pink JJ. 5-fluorouracil modulation of dihydrofolate reductase RNA levels in methotrexate-resistant KB cells. *J Biol Chem.* 1983; 258:13299-306.
- Donnelly P, Bellm LM, Epstein J, Sonis S, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *The lancet Infect Dis.* 2003; 3:405- 12.
- Dorr W, Spekl K, Farrell CL: The effect of keratinocyte growth factor on healing of manifest radiation ulcers in mouse tongue epithelium. *Cell Prolif.* 2002; 35:86-92.
- Dorresteijn LDA, Kapelle AC, Boogerd W, Klokman WJ, Balm AJ, Keus RB. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol.* 2002; 20:282-8.
- Dumbrigue HB, Sandow PL, Nguyen KH, Humphreys-Beher MG. Salivary epidermal growth factor levels decrease in patients receiving radiation therapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89:710-16.
- Düsman E, de Almeida IV, Coelho AC, Balbi TJ, Düsman Tonin LT, Vicentini VEP. Antimutagenic Effect of Medicinal Plants *Achillea millefolium* and *Bauhinia forficata* In Vivo. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:893050.
- Elad S, Luboshitz-Shon N, Cohen T, et al. A randomized controlled trial of visible light therapy for the prevention of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2011; 47:125-130.
- Elting LS, Shih YC, Stiff PJ, Bensinger W, Cantor SB, Cooksley C, Spielberger R, Emmanoulides C. Economic impact of palifermin on the costs of hospitalization for autologous hematopoietic stem-cell transplant: analysis of phase 3 trial results. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13:806-13.
- Epstein JB, Hancock P, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: An outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2003; 96:54-63.
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62:400-22.

- Fan Z, Sehm T, Rauh M, Buchfelder M, Eyupoglu IY, Savaskan NE. Dexamethasone Alleviates Tumor-Associated Brain Damage and Angiogenesis. Harrison JK. PLoS ONE. 2014; 9:e93264.
- Feio M, Sapeta P. Xerostomia in palliative care. Acta Med Port. 2005; 18:459-65.
- Fekrazad R, Chiniforush N. Oral Mucositis Prevention and Management by Therapeutic Laser in Head and Neck Cancers. J Lasers Med Sci. 2014; 5:1-7.
- Finestres F, Guix B, Cloquell A, Chimenos E, Tello JI. Tratamiento del carcinoma de labio mediante braquiterapia de alta tasa de dosis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10:17-24.
- Flórez MS, Gallego GJ, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutr. Hosp. 2002; 17: 271-8.
- Fuhrman B, Volkova N, Coleman R, Aviram M. Grape powder polyphenols attenuate atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient (E0) mice and reduce macrophage atherogenicity. J Nutr. 2005; 135: 722-28.
- Fujimoto S, Akao T, Itoh B, Koshizuka I, Koyano K. Protracted oral chemotherapy with fluorinated pyrimidines as an adjuvant to surgical treatment for stomach cancer. Ann Surg. 1977; 185:462-66.
- Geng Y, Wang J, Jing H, Wang HW, Bao YX. Inhibitory effect of dexamethasone on Lewis mice lung cancer cells. Genet Mol Res. 2014; 13:6827-36.
- Glimelius B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer. World J Gastroenterol. 2013; 19:8489-01.
- Gómez S, Gutiérrez AM, Valenzuela E. Corticoids: 60 Years Later a Pending Subject. Rev Cienc Salud Bogotá. 2007; 5: 58-69.
- Gonçalves SM, Ferreira BC, Guardado MJ, Marques R, Serra T, Serra MJ, Roda D, Brandão J, Melo G, Lopes MC, Khouri L. Secondary hypothyroidism after cervical irradiation: systematic evaluation of thyroid function in follow-up. Acta Med Port. 2014; 27:467-72.
- Gornitsky M, Shenouna G, Sultamem K, Katz H, Hier M, Black M, Velly A. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage

- salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2004; 98:45-52.
- Goto N, Hara T, Tsurumi H, Ogawa K, Kitagawa J, Kanemura N, Kasahara S, Yamada T, Shimizu M, Nakamura M, Matsuura K, Moriwaki H. Efficacy and safety of micafungin for treating febrile neutropenia in hematological malignancies. *Am J Hematol.* 2010; 85:872-6.
  - Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2971.
  - Grimoud AM, Lodter JP, Marty N, Andrieu S, Bocquet H, Limas MD, Rumeau M, Cazard JC. Improved oral hygiene and *Candida* species colonization level in geriatric patients. *Oral Dis.* 2005; 11:163-69.
  - Gruber S, Schmidt M, Bozsaky E, Wolfram K, Haagen J, Habelt B, Puttrich M, Dörr W. Modulation of radiation-induced oral mucositis by pentoxifylline: Preclinical studies. *Strahlenther Onkol.* 2015; 191:242-47.
  - Gul K, Muge A, Taner A, Sehri E. Oral Glutamine Supplementation Reduces Radiotherapy- induced Esophagitis in Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16: 53-8.
  - Guo S, Wong S. Cardiovascular Toxicities from Systemic Breast Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2014; 4:346.
  - Gupta SC, Kim JH, Prasad S, Aggarwal BB. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer metastasis Rev.* 2010; 29:405-34.
  - Hadjieva T, Cavallin-Ståhl E, Linden M, Tiberg F. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care in Cancer.* 2014; 22:1557-62.
  - Hallund J, Bugel S, Tholstrup T, Ferrari M, Talbot D, Hall WL, Reimann M, Williams CM, Wiinberg N. Soya isoflavone-enriched cereal bars affect markers of endothelial function in postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2006; 95: 1120-26.

- Hardman JG, Limbird LE, Goodman-Gilman A. “Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Goodman & Gilman)”. 10ª Ed. McGraw-Hill Interamericana; 2003.
- Hart FD. Dexamethasone. *Postgrad Med J*. 1960; 36: 26-7.
- Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther*. 2002; 96: 67-202.
- Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, Mooren D, Cruz O, Schnitzer RJ, Grunberg E. Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res*. 1958; 18:305-17.
- Herrera A, Caballero A, Barrios F, Mercado LC. Osteorradionecrosis como secuela de la radioterapia. *Av Odontoestomatol*. 2012; 28: 175-80.
- High KP, Legault C, Sinclair JA, Cruz J, Hill K, Hurd DD. Low plasma concentrations of retinol and alpha-tocopherol in hematopoietic stem cell transplant recipients: the effect of mucositis and the risk of infection. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 1358-66.
- Hoffman KE, Pugh SL, James JL, Scarantino C, Movsas B, Valicenti RK, Fortin A, Pollock J, Kim H, Brachman DG, Berk LB, Bruner DW, Kachnic LA. The impact of concurrent granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial. *Qual Life Res*. 2014; 23:1841-58.
- Hong JS, Tian J, Wu LH. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. *Curr Oncol*. 2014; 21:174-80.
- Hou W, Guan J, Lu H, Dong Q, Han Y, Zhang R. The effects of dexamethasone on the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cells induced by paclitaxel. *J Ovarian Res*. 2014; 7: 89.
- Huang H, Xiao X, Ghadouani A, et al. Effects of Natural Flavonoids on Photosynthetic Activity and Cell Integrity in *Microcystis aeruginosa*. *Toxins (Basel)*. 2015; 7:66-80.

- Ishiyama H, Kawai K, Azuma A, Nagano C. Therapeutic effect of rebamipide in a modified acetic acid-induced buccal mucosal ulcer model. *Inflammopharmacology*. 2002; 10: 391–99.
- Jaiswal JV, Wadegaonkar PA, Hajare SW. The bioflavonoid galangin suppresses the growth of ehrlich ascites carcinoma in Swiss Albino mice: A molecular insight. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012; 167:1325–39.
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napenas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bultzingslowen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact of quality of life. *Support Care Cancer*. 2010; 18:1039-60.
- Jeong, YJ, Choi YJ, Kwon HM, Kang SW, Park HS, Lee M, Kang YH. Differential inhibition of oxidized LDL-induced apoptosis in human endothelial cells treated with different flavonoids. *Br J Nutr*. 2005; 93: 581-91.
- Johnston PG, Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, Allegra CJ, Danenberg PV, Leichman L. Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumors. *Cancer Res*. 1995; 55:1407-12.
- Kahn ST, Johnstone PA. Management of xerostomia related to radiotherapy for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2005; 19:1827-32.
- Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Saarilahti K, Atula T, Collan J, Salli E, Kortensniemi M, Uusi-Simola J, Mäkitie A, Seppänen M, Minn H, Kotiluoto P, Auterinen I, Savolainen S, Kouri M, Joensuu H. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69: 475-82.
- Khanra R, Dewanjee S, K Dua T, et al. *Abroma augusta* L. (Malvaceae) leaf extract attenuates diabetes induced nephropathy and cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response. *J Transl Med*. 2015; 13:6.

- Kim JH, Ahn HJ, Choi JH, Jung DW, Kwon JS. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil.* 2014; 41:226-35.
- Kim JH, Jung CH, Jang BH, Go HY, Park JH, Choi YK, Hong SI, Shin YC, Ko SG. Selective cytotoxic effects on human cancer cell lines of phenolic-rich ethyl-acetate fraction from *Rhus verniciflua* Stokes. *Am J Chin Med.* 2009; 37:609–20.
- Kim MY, Yu T, Wu HG. Dose-volumetric parameters for predicting hypothyroidism after radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014; 44:331-7.
- King JC, Lu Q-Y, Li G, et al. Evidence for activation of mutated p53 by apigenin in human pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1823:593-604.
- Kouloulis V, Asimakopoulos C, Tolia M, et al. Sucralfate gel as a radioprotector against radiation induced dermatitis in a hypo-fractionated schedule: a non-randomized study. *Hippokratia.* 2013; 17:126-29.
- Kozłowska A, Szostak-Wegierek D. Flavonoids--food sources and health benefits. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014; 65:79-85.
- Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy- induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* 2000; 217:377-84.
- Kumar PS, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation Induced Oral Mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2009; 15:95-102.
- Kurnatowski P, Moqbil S, Kaczmarczyk D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. *Ann Parasitol.* 2014; 60:207-13.
- Lamelo F, García MR, Charlín G, Fernández O. Efectos secundarios del tratamiento oncológico. *Cad Aten Primaria.* 2006; 13: 15-21.
- Lanore D, Delprat C. *Quimioterapia anticancerosa.* Barcelona. Ed.Masson; 2004.

- Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16:1036-42.
- Lepley DM, Pelling JC. Induction of p21/WAF1 and G1 cell-cycle arrest by the chemopreventive agent apigenin. *Mol Carcinog*. 1997; 19: 74-82.
- Lerman MA, Laudendach J, Marty FM, Baden LR, Treister NS. Management of oral infections in cancer patients. *Dent Clin North Am*. 2008; 52:129–53.
- Liao Y, Shen W, Kong G, LH, Tao W, Bo P. Apigenin induces the apoptosis and regulates MAPK signaling pathways in mouse macrophage ANA-1 cells. *PLoS One*. 2014; 9:e92007.
- Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:1051-5.
- Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: The anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin. *Cancer Treat Rev*. 2009; 35:57–68.
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3:330-38.
- Lopes F, Smith R, Anderson RA, Spears N. Docetaxel induces moderate ovarian toxicity in mice, primarily affecting granulosa cells of early growing follicles. *Mol Hum Reprod*. 2014; 20:948-59.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain L, Leza JC, Moro MA, Portolés A. *Farmacología básica y clínica*. Ed. Médica Paramericana; 2008.
- Luengo TL. *Flavonoides*. Ed. Elsevier. 2002; 21:4.
- Mafuvadze B, Liang Y, Besch-Williford C, Zhang X, Hyder SM. Apigenin induces apoptosis and blocks growth of medroxyprogesterone acetate-dependent BT-474 xenograft tumors. *Horm Cancer*. 2012; 3: 160–71.
- Manach C, Scalbert A, Monand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 727-47.
- Mangalath U, Aslam SA, Abdul Khadar AHK, Francis PG, Mikacha MSK, Kalathingal JH. Recent trends in prevention of oral cancer. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014; 4:131-38.

- Manimaran K, Sankaranarayanan S, Ravi VR, Elangovan S, Chandramohan M, Perumal SM. Treatment of osteoradionecrosis of mandible with bone marrow concentrate and with dental pulp stem cells. *Ann Maxillofac Surg.* 2014; 4:189-92.
- Marchettini P, Formaglio F, Lacerenza M. Iatrogenic painful neuropathic complications of surgery in cancer. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45:1090-4.
- Mareddy S, Reddy J, Babu S, Balan P. Xeroderma Pigmentosum: Man Deprived of His Right to Light. *Scientific World Journal.* 2013; 2013:534752.
- Maruta H. From chemotherapy to signal therapy (1909-2009): A century pioneered by Paul Ehrlich. *Drug Discov Ther.* 2009; 3:37-40.
- McGuire DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy. *Cancer Pract.* 2002; 10:179-91.
- Mehdipour M, Taghavi Zenoz A, Asvadi Kermani I, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *DARU.* 2011; 19:71-3.
- Mendoza Patiño. *Farmacologia medica / Medical Pharmacology.* Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008.
- Miah AB, Schick U, Bhide SA, Guerrero-Urbano MT, Clark CH, Bidmead AM, Bodla S, Del Rosario L, Thway K, Wilson P, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. A phase II trial of induction chemotherapy and chemo-IMRT for head and neck squamous cell cancers at risk of bilateral nodal spread: the application of a bilateral superficial lobe parotid-sparing IMRT technique and treatment outcomes. *Br J Cancer.* 2015; 112:32-8.
- Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 333-41.
- Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ruoppo E, Lo Muzio L. Oral and pharyngeal cancer: lack of prevention and early detection by health care providers. *Eur J Cancer Prev.* 2001; 10:381-3.

- Mitsuhashi H, Suemaru K, Li B, Cui R, Araki H. Evaluation of topical external medicine for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Eur J Pharmacol.* 2006; 551:152-55.
- Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1974; 33: 1607-09.
- Moles MA, Archilla A, Ávila I, Moles S. En: Bascones A, Seoane JM, Aguado A, Suárez-Quintanilla JM, editores. *Precáncer oral: bases clínico-quirúrgicas y moleculares.* Madrid. 2003; 23-39.
- Montero A, Hervás A, Morera R, Sancho S, Córdoba S, Corona JA, Rodríguez I, Chajón E, Ramos A. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con radioterapia y quimioterapia. *Oncología.* 2005; 28:147-56.
- Moon JY, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: Effects on xenobiotic and carcinogen metabolismo. *Toxicol in Vitro.* 2006; 20: 187–10.
- Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011; 17:550–59.
- Mosqueda A, Luna K, Irigoyen M.S, Diaz M.A, Coll A.M. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. *Med Oral.* 2004; 9:204-11.
- Muñoz A. *Cáncer: Genes y nuevas terapias.* Madrid: Ed.Hélice; 1997.
- Murata Y, Kofuji K, Nishida N, Kamaguchi R. Development of Film Dosage Form Containing Allopurinol for Prevention and Treatment of Oral Mucositis. *ISRN Pharm.* 2012; 2012:764510.
- Najafizade N, Hemati S, Gookizade A, et al. Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck cancers: A randomized placebo-controlled trial. *J Res Med Sci.* 2013; 18:123-26.
- Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 1998; 341: 309-15.
- Nederman T. Effects of vinblastine and 5-fluorouracil on human glioma and thyroid cancer cell monolayers and spheroids. *Cancer Res.* 1984; 44:254-8.

- Nematbakhsh M, Ashrafi F, Pezeshki Z, et al. A histopathological study of nephrotoxicity, hepatotoxicity or testicular toxicity: Which one is the first observation as side effect of Cisplatin-induced toxicity in animal model? *J Nephropathology*. 2012; 1:190-3.
- Nikles J, Mitchell GK, Hardy J, et al. Do pilocarpine drops help dry mouth in palliative care patients: a protocol for an aggregated series of n-of-1 trials. *BMC Palliat Care*. 2013; 12:39.
- Nooka AK. Management of hematologic adverse events in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma treated with single-agent carfilzomib. *Oncology (Williston Park)*. 2013; 3:11-8.
- Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hamblin M. PLoS ONE*. 2014; 9:107418.
- Oñate RE, Cabrerizo C. Asistencia odontológica a pacientes oncológicos. En: Bullón P, Macchuca G. *Tratamiento odontológico en pacientes especiales*. Lab. Normon, 2ª ed. 2004:407-43.
- Pabón A, Camacho S. Mucositis, a common complication in patients with oncology treatment: Literature review. *Rev Estomat*. 2012; 20:39-44.
- Pandya JA, Srikant N, Boaz K, Manaktala N, Kapila SN, Yinti SR. Post-radiation changes in oral tissues - An analysis of cancer irradiation cases. *South Asian J Cancer*. 2014; 3:159-62.
- Pavesi VC, Lopez TC, Martins MA, Sant'Ana Filho M, Bussadori SK, Fernandes KP, Martins MD. Healing action of topical chamomile on 5-fluouracil induced oral mucositis in hamster. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 639-46.
- Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7:457-68.
- Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist*. 1998; 3:446-51.
- Pieme CA, Kumar SG, Dongmo MS, Moukette BM, Boyoum FF, Ngogang JY, Saxena AK. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by Annona

- muricata (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14:516.
- Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11:171-88.
  - Prieto I, Fenech A, Martínez A. *Oral Cancer. Med Clin (Barc).* 2006; 127:258-64.
  - Puyal M, Jimenez C, Chimenos E, López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral.* 2003; 8:10-8.
  - Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, et al. with Dysphagia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012; 20:433-43.
  - Raber-Durlacher JE., Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol.* 2010; 46:452-56.
  - Raessi MA, Raessi N, Panahi Y, et al. “Coffee plus Honey” versus “topical steroid” in the treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis: a randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14:293.
  - Reader J, Holt D, Fulton A. Prostaglandin E<sub>2</sub> EP Receptors as Therapeutic Targets in Breast Cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30:449-63.
  - Recolons MM, Campillo ME, López J, Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico: Pautas de actuación odontológica. *Av Odontoestomatol.* 2006; 22: 335-42.
  - Rizk NN, Georgescu VA, Jain G. Use of topical lidocaine, diphenhydramine hydrochloride, nystatin, and gabapentin swish in treatment for post-radiation neuropathy and oral mucositis. *Pain Physician.* 2014; 17:416-8
  - Ro J-Y, Ryu J-H, Park H-J, Cho H-J. Onion (*Allium cepa* L.) peel extract has anti-platelet effects in rat platelets. *Springerplus.* 2015; 4:17.
  - Rotellas JM, López M, Foro P, Tarragona M, Mon A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *Medifam.* 2002; 12: 426-35.

- Rui G, Rettore C, De Bona MC, Lazaretti N. Fractura Patológica por Osteorradionecrosis de Mandíbula: Relato de Caso. *Int J Odontostomat.* 2014; 8:113-18.
- Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Treatment and prevention of cáncer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chile.* 2011; 139: 373-81.
- Russo RO, Sánchez SM. Los flavonoids en la terapia cardiovascular. *Rev Costarric Cardiol.* 2006; 8: 13-8.
- Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacogn Rev.* 2014; 8:122-46.
- Salvamani S, Gunasekaran B, Shaharuddin NA, Ahmad SA, Shukor MY. Antiatherosclerotic Effects of Plant Flavonoids. *BioMed Res In.* 2014; 2014:480258.
- Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29: 501-13.
- Schmiegelow K, Pulczynska M. Prognostic significance of hepatotoxicity during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer.* 1990; 61:767-72.
- Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, et al. Dental therapy before and after radiotherapy—an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Investig.* 2009; 13:157-64.
- Seo HS, Ju JH, Jang K, Shin I. Induction of apoptotic cell death by phytoestrogens by up-regulating the levels of phospho-p53 and p21 in normal and malignant estrogen receptor  $\alpha$ -negative breast cells. *Nutr Res.* 2011; 31:139-46.
- Shah J. *Cirugía Oncológica de cabeza y cuello.* 3a ed. Philadelphia: Elsevier. 2004.
- Shaikh R, Pund M, Dawane A, Iliyas S. Evaluation of Anticancer, Antioxidant, and Possible Anti-inflammatory Properties of Selected Medicinal Plants Used in Indian Traditional Medication. *J Tradit Complement Med.* 2014; 4:253-57.

- Sharma A, Madan R, Kumar R, Sagar P, Kamal VK, Thakar A, Sharma A, Mohanti BK. Compliance to therapy-elderly head and neck carcinoma patients. *Can Geriatr J.* 2014; 17:83-7.
- Shukla S, Gupta S. Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. *Pharm Res.* 2010; 27: 962–78.
- Shukla S, Gupta S. Apigenin-induced prostate cancer cell death is initiated by reactive oxygen species and p53 activation. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44:1833-45.
- Shukla S, Gupta S. Molecular targets for apigenin-induced cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cell xenograft. *Mol Cancer Ther.* 2006; 5:843-52.
- Silverman S. Diagnosis and Management of Oral Mucositis. *J Support Oncol* 2007; 5:13–21.
- Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014; 18:81-85.
- Skeff MA, Brito GAC, de Oliveira MG, et al. S-Nitrosoglutathione Accelerates Recovery from 5-Fluorouracil-Induced Oral Mucositis. *Joo C. PLoS ONE.* 2014; 9:113378.
- Soares AF. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J.* 2011; 22: 312-6.
- Sonis ST, Elting L, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer.* 2004; 100: 1995-25.
- Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013.
- Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J.* 2012; 19:453-8.
- Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola NB. Citotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncol.* 2004; 40:971-78.

- Stewart DJ. Tumor and host factors that may limit efficacy of chemotherapy in non-small cell and small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 75:173-34.
- Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27:3-11.
- Stringer AM. Interaction between Host Cells and Microbes in Chemotherapy-Induced Mucositis. *Nutrients*. 2013; 5:1488-99.
- Stubbe CE, Valero M. Complementary Strategies for the Management of Radiation Therapy Side Effects. *J Adv Pract Oncol*. 2013; 4:219-31.
- Tahanian E, Sanchez LA, Shiao TC, Roy R, Annabi B. Flavonoids targeting of IκB phosphorylation abrogates carcinogen-induced MMP-9 and COX-2 expression in human brain endothelial cells. *Drug Des Devel Ther*. 2011; 5:299-9.
- Tanaka MN, Diaz BL, de Souza W, Morgado-Diaz JA. Prostaglandin E2-EP1 and EP2 receptor signaling promotes apical junctional complex disassembly of Caco-2 human colorectal cancer cells. *BMC Cell Biol*. 2008; 9:63.
- Taylor LP, Grotewold E. Flavonoids as developmental regulators. *Curr Opin Plant Biol*. 2005; 8: 317-23.
- Tchanque-Fossuo CN, Donneys A, Sarhaddi D, Poushanchi B, Deshpande SS, Weiss DM, Buchman SR. The effect of Amifostine prophylaxis on bone densitometry, biomechanical strength and union in mandibular pathologic fracture repair. *Bone*. 2013; 57: 56–61.
- Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa*. 2015; 44:23-30.
- Torrelo A, Gala SP. Uso de corticoides orales en Dermatología Pediátrica. *Dermatol Pediatr Lat*. 2005; 3:71-82.
- Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence Int*. 2013; 44:267-79.
- Üçüncü H, Ertekin MV, Yörük Ö, Sezen O, Özkan A, Erdoğan F, Gündoğdu C. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of

- radiation-induced oral mucositis and myelosuppression: a controlled study in a rat model. *J Radiat Res.* 2006; 47: 91-102.
- Ure A. *Nature and Treatment of Cancer.* Lond J Med.1852; 4:731-38.
  - Vázquez AI, Falcón SM, Molina SJ. *Farmacología práctica.* Ed. Diaz de Santos; 2002.
  - Venook AP, Tseng A Jr, Meyers FJ, Silverberg I, Boles R, Fu KK, Jacobs CD. Cisplatin, doxorubicin, and 5-fluorouracil chemotherapy for salivary gland malignancies: a pilot study of the Northern California Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1987; 5:951-5.
  - Vilela-Goulart MD, Teixeira RT, Rangel DC, Niccoli-Filho W, Gomes MF. Homogenous amniotic membrane as a biological dressing for oral mucositis in rats: histomorphometric analysis. *Arch Oral Biol.* 2008; 53:1163-71.
  - Viros A, Hayward R, Martin M, Yashar S, Yu CC, Sanchez-Laorden B, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Springer C, Lo RS, Marais R. Topical 5-fluorouracil elicits regressions of BRAF inhibitor-induced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:274-6.
  - Visvanathan V, Nix P. Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:404-7.
  - Vokurka S, Bystricka E, Scudlova J. et al. The risk factors for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-L-PAM 200 mg/m<sup>2</sup> autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nursing.* 2011; 15:508 12.
  - Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007; 73: 562-568.
  - Walker JJ, Spiga F, Gupta R, Zhao Z, Lightman SL, Terry JR. Rapid intra-adrenal feedback regulation of glucocorticoid synthesis. *J R Soc Interface.* 2014; 12:102.
  - White JE, Ricketts WN, Strudwick WJ. A clinical study of 5-fluorouracil in a variety of far advanced human malignancies. *J Natl Med Assoc.* 1962; 54:315-7.

- Wilbers J, Dorresteyn LD, Haast R, Hoebbers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hansen HH, de Korte CL, Kappelle AC, van Dijk EJ. Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: a long-term prospective cohort study. *Radiother Oncol.* 2014; 113:359-63.
- Williams AC. Topical 5-FU--a new approach to skin cancer. *Ann Surg.* 1971; 173:864-71.
- Winston JH, Mathis PL, Edwards MD. Some observations of the effects of 5-fluorouracil in the treatment of malignant tumors. *J Natl Med Assoc.* 1962; 54:194-7.
- Wong HM. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014:581795.
- Wu HG, Song SY, Kim YS, Oh YT, Lee CG, Keum KC, Ahn YC, Lee SW. Therapeutic effect of recombinant human epidermal growth factor (RhEGF) on mucositis in patients undergoing radiotherapy, with or without chemotherapy, for head and neck cancer: a double-blind placebo-controlled prospective phase 2 multi-institutional clinical trial. *Cancer.* 2009; 115:3699-08.
- Wu X, Chen P, Sonis ST, Lingen MW, Berger A, Toback FG. A Novel Peptide to Treat Oral Mucositis Blocks Endothelial and Epithelial Cell Apoptosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 409-15.
- Yamauchi K, Kogashiwa Y, Moro Y, Kohno N. The effect of topical application of royal jelly on chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: a preliminary study. *Int J Otolaryngol.* 2014; 2014:974967.
- Yang SF, Yang WE, Kuo WH, Chang HR, Chu SC, Hsieh YS. Antimetastatic potentials of flavones on oral cancer cell via an inhibition of matrixdegrading proteases. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 287-94.
- Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, Engstrand L, Mod er T, P tsep K. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:559-67.
- Yoshino F, Yoshida A, Nakajima A, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Lee MC. Alteration of the redox state with reactive oxygen species for 5-Fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *PLoS One.* 2013; 8:e82834.

- Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, Shachter NS, Fernandez ML. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr.* 2005; 135: 1911-17.
- Zheng PW, Chiang LC, Lin CC. Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells. *Life Sci.* 2005; 76: 1367-79.