

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

VALORACIÓN CLÍNICA DEL ESTADO DENTAL Y
PERIODONTAL EN UN GRUPO DE PACIENTES
ONCOLÓGICOS PREVIO INICIO DE LA
QUIMIOTERAPIA

MÓNICA PAULA LÓPEZ GALINDO

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 31 de Març de 2006 davant un tribunal format per:

- D. José Manuel Gándara Rey
- D. Antonio Fons Font
- D. Germán Esparza Gómez
- D. Jorge Basterra Alegría
- D. Eduardo Chimenos Küstner

Va ser dirigida per:

D. José Vicente Bagán Sebastián

D^a. Yolanda Jiménez Soriano

D. Francisco Alpiste Illueca

©Copyright: Servei de Publicacions
Mónica Paula López Galindo

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-6595-3

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología de Valencia

Departamento de Estomatología



VNIVERSITAT D VALÈNCIA
Departament d'Estomatologia

**VALORACIÓN CLÍNICA DEL ESTADO DENTAL Y PERIODONTAL
EN UN GRUPO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS,
PREVIO INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA.**

TESIS DOCTORAL

Realizada por:

Mónica Paula López Galindo

Dirigida por:

Prof. Dr. José Vicente Bagán

Dra. Yolanda Jiménez

Dr. Francisco Alpiste

Valencia, 2005.

ÍNDICE

Índice:

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| I.- Quimioterapia | 2 |
| I.1.-Consideraciones sobre los citostáticos | 3 |
| I.2.- Formas de quimioterapia | 4 |
| II.- Complicaciones orales de la quimioterapia | 6 |
| II.1.- Alteraciones mucosas | 6 |
| II.2.- Alteraciones dentales | 11 |
| II.3.- Alteraciones en las glándulas salivales | 12 |
| II.4.- Alteraciones nerviosas | 13 |
| II.5.- Alteraciones en la dieta | 13 |
| II.6.- Infecciones | 13 |
| II.7.- Hemorragias | 17 |
| III.- Valoración de las actuaciones odontológicas en el paciente oncológico antes de recibir quimioterapia | 19 |
| III.1.- Tratamiento quirúrgico | 19 |
| III.2.- Tratamiento conservador y periodontal | 19 |
| III.3.- Actuación protésica | 20 |
| III.4.- Fluorización | 20 |
| III.5.- Actuación sobre la mucosa oral | 20 |
| III.6.- Actuación frente a las hemorragias | 24 |
| IV.- Efectos tóxicos sistémicos de la quimioterapia | 26 |
| OBJETIVOS | 31 |
| MATERIAL Y MÉTODO | 33 |

| | |
|---|-----------|
| I.- Grupo experimental | 34 |
| II.- Grupo control | 38 |
| III.- Protocolo de estudio | 39 |
| IV.- Protocolo de actuación | 39 |
| V.-Análisis estadístico | 44 |
| RESULTADOS | 47 |
| I.- Resultados descriptivos. Grupo experimental | 48 |
| II.- Resultados analíticos. Comparación del grupo experimental con el grupo control | 54 |
| III.-Resultados analíticos del grupo experimental | 63 |
| DISCUSIÓN | 73 |
| CONCLUSIONES | 83 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 85 |

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

I.- QUIMIOTERAPIA.

El nombre de cáncer proviene del vocablo griego **karkinoma** dado por Hipócrates cuatro siglos antes de Cristo y del equivalente italiano cáncer, para describir el crecimiento radial e infiltrante de algunos tumores de mama, que recuerdan el cuerpo de un cangrejo. Un cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos, en el primero existe un aumento de la proliferación continua, excesiva e incontrolada de un grupo de células anormales, denominado tumor o neoplasia. Posteriormente, estas células proliferantes adquieren una capacidad invasiva que les permite escapar de su sitio normal en el organismo, colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos próximos o distantes, a los que alcanza mediante la circulación sanguínea o linfática, proceso conocido como metástasis (1).

El descubrimiento de agentes químicos con actividad antineoplásica tiene su origen en el empleo de la mecloretamina o mostaza nitrogenada (H₂N), ya que fue el primer citostático que se empleó en clínica. Es una modificación del gas mostaza en el que se sustituye el azufre por el nitrógeno. El gas mostaza fue usado durante la I Guerra Mundial como arma química, y se observó que además de su efecto vesicante sobre la piel producía atrofia del tejido linfático y aplasia medular. Debido a estas últimas acciones se pensó que podría ser útil en el tratamiento de los linfomas.

La terapia antineoplásica incluye tratamientos de cirugía oncológica, radioterapia, y quimioterapia, que dependiendo de la naturaleza y extensión del tumor pueden emplearse solas o mediante combinaciones entre ellas (2).

La quimioterapia antineoplásica actual consiste en el uso de fármacos (citostáticos) capaces de afectar las células cancerosas, evitando su proliferación y/o aniquilándolas, aprovechando la mayor

velocidad del ciclo en este tipo de células. Después de la fase de tratamiento, se produce una fase de necrosis celular a la que sigue una tercera fase de recuperación celular. La problemática de este tipo de tratamientos es la falta de selectividad de la mayoría de los fármacos hacia las células neoplásicas, puesto que también afectan a células normales con un ciclo de reproducción muy acelerado, como es el caso de las células de la médula ósea, de los folículos pilosos y del epitelio orodigestivo (3). La quimioterapia, por tanto, es imperfecta puesto que existe una fina línea de separación entre los efectos antitumorales de la misma y su toxicidad, inclusive mortal (4). Dado que tanto las células neoplásicas como las normales siguen un ciclo de proliferación celular común y que estas sustancias (citostáticos) actúan en las distintas fases del ciclo, se pueden clasificar por su lugar de acción dentro del ciclo de reproducción celular o bien por su mecanismo de actuación. Según el momento de actuación en el proceso de reproducción celular se clasifican en dos grandes grupos: A) No fase específicos: agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, cisplatino, procarbacin, mitoxantrona. B) Fase específicos: Fase S: antimetabolitos, epipodofilotoxinas e hidroxureas. Fase G2: epipodofilotoxinas. Fase M: alcaloides de la vinca (3).

I.1.-Consideraciones sobre los citostáticos.

Hay que tener en cuenta una serie de consideraciones sobre los citostáticos como son (5):

- Los citostáticos son más activos frente a las células con un índice de proliferación elevado que sobre las que se encuentran en reposo mitótico.
- Deben utilizarse tandas breves y discontinuas, a dosis bastante elevadas, para actuar con preferencia sobre la población celular maligna, cuya actividad proliferativa es mayor que la de las células normales.

- Las dosis excesivamente bajas son inefectivas; por el contrario, las muy elevadas resultan demasiado tóxicas. Se deberá emplear la denominada dosis máxima tolerada que es la que produce el máximo efecto tumoral posible con una morbilidad reversible.

- Todos los citostáticos son ciclodependientes, puesto que interfieren en células que se encuentran en ciclo mitótico; pero además, unos son fase dependientes o faseespecíficos (sólo afectan las células que se encuentran en una fase determinada del ciclo), mientras que otros son faseindependientes o faseinespecíficos (actúan en más de una fase).

- En la actualidad se habla de poliquimioterapia (empleo de varios citostáticos al mismo tiempo), habiendo sustituido y superado a la monoquimioterapia. Los citostáticos combinables deben presentar las siguientes características: a) poseer un mecanismo de acción y una toxicidad distintos; b) todos se deben utilizar a su dosis máxima tolerada, y c) se elegirán aquellos que desde el punto de vista experimental hayan demostrado su sinergia (potenciación de efectividad). En lo posible se combinan los citostáticos fase dependientes con los faseindependientes.

I.2.-Formas de quimioterapia.

Existen varias formas de quimioterapia según el momento y la manera en que sean empleadas:

- **Quimioterapia neoadyuvante:**
Se emplea antes de realizar cualquier forma de tratamiento local (6) como es, por ejemplo la cirugía, es decir, tras unos ciclos de

quimioterapia se procede a la extirpación quirúrgica del tumor; luego se acompaña o no de quimioterapia complementaria (5).

- **Quimioterapia adyuvante o complementaria:**

Se administra tras el tratamiento del tumor, intentando destruir restos microscópicos (6); su objetivo es eliminar las metástasis subclínicas o indetectables en el momento del primer tratamiento. Las condiciones del empleo de la quimioterapia complementaria son: a) aplicación inmediata tras el tratamiento local de erradicación, ya que cuanto menor es el número de células metastásicas indetectables, mayor es la efectividad quimioterápica; b) utilización inexcusable de citostáticos que hayan demostrado previamente su efectividad en tumores macroscópicos de la misma estirpe histológica del que se va a tratar (5).

- **Quimioterapia concomitante:**

Se emplea simultáneamente con la radioterapia, ya que se potencia la acción de ésta aumentando su eficacia (6).

- **Quimioterapia alternante:**

Consiste en alternar dos pautas con citostáticos distintos y sin resistencia cruzada, administrada lo más rápidamente posible. Ha resultado efectiva en la enfermedad de Hodgking y en el mieloma.

Existen tratamientos locales con quimioterapia para aumentar la eficacia, disminuir la dosis y superar la resistencia, como es el caso de diferentes modalidades de quimioterapia: intraarterial (en el tratamiento de metástasis hepáticas inextirpables, con 5-fluorouracilo), intrapericárdica (en el tratamiento para los derrames pericárdicos de origen neoplásico, con tetraciclina), intrapleural (en cáncer de pulmón o de mama; con adriamicina, bleomicina, 5-fluorouracilo), intraperitoneal (en el cáncer de ovario o en el mesotelioma peritoneal, con cisplatino) (5).

II.- COMPLICACIONES ORALES DE LA QUIMIOTERAPIA.

A pesar de que el espectro de posibles problemas es amplio, esencialmente la totalidad de las complicaciones orales de la quimioterapia se producen a través de uno de los dos principales mecanismos: o bien se trata de un efecto directo del fármaco sobre la mucosa oral (estomatotoxicidad directa), o del resultado indirecto de la mielosupresión sobre la médula ósea (estomatotoxicidad indirecta) (5, 3). La acción tóxica directa se produce sobre el ciclo de recambio celular de las células epiteliales de la mucosa oral, que dará origen a las mucositis y sobre las células del parénquima de las glándulas salivales, que inducirá hiposialia reversible. La acción tóxica indirecta es secundaria a los efectos de los agentes antineoplásicos sobre la médula ósea, que origina fenómenos de mielosupresión, dando lugar a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones por la leucopenia y a diátesis hemorrágicas por la trombopenia. Las complicaciones orales más comúnmente observadas, por ello, son la mucositis oral, infección local, dolor y hemorragias; los efectos secundarios de estas complicaciones son la deshidratación, la desnutrición y el retraso en la recuperación del paciente, factores que aumentan el gasto de estancia hospitalaria e incluso, ponen en peligro la vida del paciente (5-8).

II.1.-Alteraciones mucosas.

La citotoxicidad directa es el resultado de la alteración en la normal proliferación, diferenciación y maduración de las células basales epiteliales, consecuencia del efecto inespecífico de un fármaco sobre las células en fase de mitosis (7, 9). Aunque en la mayor parte de la literatura se la conoce con el nombre de mucositis, las alteraciones de la mucosa bucal se deberían llamar estomatitis, pues el término mucositis sólo indica la inflamación de las membranas mucosas de cualquier parte del cuerpo y es un término muy inespecífico (10). Por el contrario, otros autores prefieren reservar este término para las alteraciones de la mucosa bucal

causadas o intensificadas por agentes locales, mientras que las mucositis serían la lesión directa de las mucosas a consecuencia del tratamiento oncológico (8).

La mucosa oral es un lugar especialmente propicio a sufrir esta acción lesiva por su elevado índice mitótico (9); las células de la cavidad bucal están sometidas a un proceso rápido de recambio a lo largo de un ciclo de 7 a 14 días (7, 11-13). La quimioterapia puede dar lugar a una disminución de la velocidad de recambio del epitelio basal, lo que da lugar a atrofia de la mucosa (14, 15). Las lesiones aparecen poco después de iniciarse el tratamiento, alcanzan su máxima expresión al cabo de una semana y desaparecen gradualmente una vez finalizada ésta, sin dejar cicatrices en el curso de 2 a 3 semanas cuando el paciente no se encuentra en estado de mielosupresión (16-19). Suele aparecer antes tras el tratamiento con quimioterapia que tras el tratamiento con radioterapia (20). Comienzan con eritemas difusos a causa de la atrofia epitelial y al incrementarse puede llegar a ulcerarse (9). La mucositis ha sido descrita en cuatro fases (21):

1. Fase inflamatoria/vascular. Tras administrar la quimioterapia se liberan citocinas desde el epitelio (22, 23); en concreto, la interleukina-1 (IL-1) y el factor alpha (α) de necrosis tumoral y quizás la interleukina 6 también. La interleukina-1 incita una respuesta inflamatoria, aumentando la vascularidad epitelial con un consecuente aumento de las concentraciones locales de agente citotóxico. El factor α es capaz de causar daño tisular (24) y puede ser un elemento acelerador e iniciador en el proceso de mucositis. La respuesta inflamatoria/vascular no es probablemente tan específica a ciertos citostáticos como sí lo es la fase epitelial.
2. Fase epitelial. Es probablemente la mejor documentada. Suele comenzar a los 4-5 días tras la administración de agente citotóxico. Es probable que el marcado eritema observado en

muchos pacientes, tras la administración de quimioterapia, sea una combinación de una vascularidad aumentada y una reducción del grosor del epitelio. Los citostáticos que afectan a la síntesis de DNA (la fase S del ciclo celular) parecen tener un mayor impacto sobre las células en división del epitelio oral basal, produciendo: reducción en el recambio celular, atrofia y ulceración. La ulceración se exagera por el trauma funcional y se amplifica por una producción local de citocinas (21).

3. Fase de ulceración y bacteriana. La fase de ulceración es la más sintomática y compleja; presenta la oportunidad a factores intrínsecos y extrínsecos de interaccionar. Es el momento en el que la mucositis tiene mayor repercusión en el bienestar del paciente. Cuando la ulceración se observa, normalmente una semana tras la administración de la quimioterapia, se aprecia la neutropenia; la severidad de la misma es mayor, casi siempre, a los 14 días de iniciar la quimioterapia y 3 ó 4 días después del pico máximo de la mucositis (25). La colonización bacteriana de la ulceración mucosa es un hallazgo común que puede llevar a una infección secundaria y a un reservorio para poder llevar posteriormente a una infección sistémica. La flora oral de los pacientes neutropénicos difiere de la de los pacientes sanos, siendo rica en organismos Gram negativos, además del típico *Streptococcus* α -hemolítico (26). El resultado es un flujo de endotoxina (lipopolisacáridos) al tejido submucoso donde es probable que interaccione con las células del tejido mononucleares causando la liberación de IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF) y la producción de óxido nítrico (27), todo lo cual juega un papel amplificador en la herida local mucosa del paciente. Es bastante posible que los factores de transcripción jueguen su papel en modificar la expresión genética de las citocinas y enzimas que son críticas en producir daño tisular (28). Esos factores como la NF-kappa B, aumentan el índice de

transcripción genética y por ello, el del mensajero de RNA y producción proteica (29).

4. Fase de curación. Consiste en la renovación de la proliferación y diferenciación epitelial, normalización de los recuentos periféricos de los leucocitos y restablecimiento de la flora microbiana local (21).

La incidencia de la mucositis oscila entre un 12% y un 40% (30) (para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante) y el 100% (para pacientes que recibieron radioterapia) (13, 31). La mucosa no queratinizada es la que se afecta con mayor frecuencia. La mucosa bucal, labial y del paladar blando, junto con la cara ventral de la lengua y el suelo de la boca, son las zonas más afectadas (32). Las lesiones no se extienden más allá de la boca.

No todos los pacientes presentan el mismo riesgo de sufrir mucositis asociada a un determinado tipo de quimioterapia. Los factores que influyen en la frecuencia y la gravedad de este tipo de complicaciones se pueden agrupar en relacionados con el propio paciente y relacionados con el fármaco. Los primeros incluyen la enfermedad, el tipo de neoplasia, la edad y salud dental antes del tratamiento y durante éste, así como el estado nutricional del paciente y el mantenimiento de su función renal y hepática.

Los pacientes portadores de **enfermedades** hematológicas (por ejemplo: leucemia, linfoma) presentan problemas orales con una frecuencia dos o tres veces superior a la de los pacientes con tumores sólidos (8, 9). Esto probablemente se debe a que estos pacientes padecen un estado de mielosupresión funcional como consecuencia de su enfermedad (33, 34).

Los pacientes jóvenes tienen mayor propensión a las complicaciones orales que los enfermos mayores. Mientras que el 90% de los pacientes

con **edades** comprendidas entre 1 y 20 años presentan problemas orales tras la administración de quimioterapia, sólo el 18% de los pacientes de edad superior a los 60 años los presentan (35). Esto se debe, en parte, a la elevada incidencia de enfermedades hematológicas en pacientes jóvenes (36). Sin embargo, cuando la incidencia de mucositis se analiza en pacientes portadores de las mismas enfermedades y sometidos al mismo régimen de quimioterapia, persiste la diferencia. Ello se puede explicar por el hecho de que el recambio celular está disminuido en los pacientes de edad avanzada (37). Además, el número de mitosis del epitelio basal es superior en los pacientes jóvenes que en los mayores (8, 16, 18, 19, 37-39). Hay otros autores (40), que en cambio, encontraron mayor frecuencia de mucositis en pacientes mayores, lo cual contrasta con otros dos estudios previos de estos autores en los que no encontraron una asociación significativa entre la edad del paciente y la severidad de la mucositis. Estos mismos autores también encontraron menos mucositis en pacientes fumadores.

Los pacientes con precaria **salud dental**, especialmente en caso de enfermedades periodontales o pulpares previas, están sometidos a un mayor riesgo de sufrir infecciones orales en condiciones de mielosupresión inducida por la quimioterapia (41, 42).

Las variables del tratamiento influyen asimismo en la frecuencia y gravedad con que los pacientes desarrollan problemas. Probablemente, a este respecto el factor aislado de mayor trascendencia sea la elección del **fármaco** (8, 43, 44). A pesar de que la estomatotoxicidad constituye un efecto colateral propio de muchos tipos de quimioterapia, los distintos fármacos difieren significativamente en su capacidad para ocasionarla. En muchos casos, la estomatotoxicidad es un efecto dosis-dependiente. Este efecto puede reducirse administrando el fármaco de forma fraccionada, en lugar de hacerlo en bolo (45). Finalmente, un tratamiento concomitante como la radioterapia, aumenta la frecuencia y la gravedad con que los pacientes desarrollan complicaciones orales en respuesta a la quimioterapia. Estas alteraciones y su gravedad van a depender de la

combinación de antineoplásicos utilizados, la forma de aplicación y la dosis total. Existe una amplia variedad de fármacos capaces producir estomatotoxicidad directa entre los que se encuentran: 5-fluorouracilo (16, 44, 46-57), metotrexate (35, 44, 46, 47, 50, 52, 53, 55-61), bleomicina (46, 47, 50, 52, 53, 55, 57), actinomicina-D (62, 63), dactinomicina (16), adriamicina (16, 54), daunorubicina (16, 44, 45), vinblastina (16, 50), doxorubicina (35, 48-50, 52, 53, 55, 57), epirubicina (49, 50), ciclofosfamida (35, 53-55), vicristina (35, 53), arabinósido de citosina (52, 53), tiotepa (63), cisplatino (51, 53, 55); aunque otros autores no piensan que produzca mucositis oral el cisplatino (41).

II.2.-Alteraciones dentales.

Se ha observado que la quimioterapia tiene efecto sobre los dientes que están en formación en los niños. Lo que se ha observado es que el empleo de la misma en niños no produce ni más caries ni más maloclusiones (overjet, overbite, mordida abierta) que en población general (64, 65); sí que se ha observado que aumenta la hipodontia y la hipoplasia (64, 66) y la microdoncia (66); se ha resaltado, que si existe hipodontia, se ha de tener presente la posibilidad de realizar tratamiento ortodóncico, considerando siempre que pueda haber mayor riesgo de reabsorción radicular (66). Sin embargo otros estudios sí que hablan de que los niños que tuvieron cáncer son más susceptibles a enfermedades dentales que los niños sanos (67), ya que estos autores observaron: descenso del pH salival, aumento de la lisozima salival, aumento de Lactobacillus, aumento de Streptococcus mutans, aumento de algunas inmunoglobulinas (68). Otros estudios hablan de que la quimioterapia provoca morfología atípica de las raíces dentarias de modo que si el niño es menor de 5 años se verán afectadas las raíces de los premolares superiores e inferiores, mientras que si el niño es mayor de 5 años se podrán ver afectadas las raíces de caninos, premolares y molares superiores o inferiores (66). Algunos estudios han observado que los niños que recibieron quimioterapia en el periodo de formación de los

dientes se ha observado que tienen más restauraciones o más dientes enfermos sin tratar, así como mayor actividad de caries con lesiones blancas, amelogénesis imperfecta, erupción retrasada o malformación de las raíces, que grupos control sanos (60, 69). Otros estudios de niños con leucemia que recibieron quimioterapia afirman que estos niños no tenían más riesgo de caries que la población normal (70). Algunos autores apuntan la necesidad de hacer protocolos de estudio antes, durante y tras terminar el tratamiento con quimioterapia (67).

II.3.-Alteraciones en las glándulas salivales.

La xerostomía constituye un efecto colateral frecuente en determinados tipos de quimioterapia (13, 49, 68, 71, 72) y acelera la aparición de mucositis (8). Normalmente, es transitoria y reversible, al contrario que la inducida por radioterapia. Suele ir precedida de una sensación de gusto metálico y una disgeusia posterior. Al avanzar el cuadro, aparecen dificultades en la masticación e incluso en el habla (73). Se ha observado que los fármacos quimioterápicos producen una xerostomía transitoria, ya que se ha visto que en estos pacientes se produce un descenso en el flujo salival y un aumento de las inmunoglobulinas A salivales (66, 74, 75). Algunos autores (76) señalan un descenso en la secreción salival asociado a los antieméticos para el tratamiento de los efectos indeseables de la quimioterapia y no asociado al empleo del citostático en sí; estos autores encontraron que los pacientes con baja secreción salival tenían mayor número de levaduras y más frecuencia de candidiasis; no encontraron relación entre secreción salival y el número de cepas de microorganismos Gram negativos. Se ha observado que tras la quimioterapia, el flujo y la calidad de saliva mejoran conforme se recupera la médula ósea (55).

II.4.-Alteraciones nerviosas.

Los alcaloides de las plantas, especialmente la vincristina, pueden dar lugar a fenómenos de neurotoxicidad, que se manifiestan como dolor dental de instauración brusca, afectando preferentemente la región molar de la mandíbula en ausencia de patología odontológica (77). Este dolor desaparece una vez suprimido el fármaco.

II.5.-Alteraciones en la dieta.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan dolor como consecuencia de su mucositis y ulceración. Generalmente las lesiones son discretas al principio, pero con frecuencia progresan dando lugar a áreas confluyentes de ulceración; ello conlleva la subsiguiente pérdida funcional, especialmente de la capacidad para comer (7, 20). La disminución de la ingesta nutricional secundaria a la mucositis (78) 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.

El paciente presenta un estado general deficiente y con frecuencia es incapaz de dormir como consecuencia del dolor en la boca (7); si este estado se mantiene y no se soluciona, repercute en el curso del tratamiento quimioterápico pudiendo tener que ser anulado o pospuesto y por supuesto, en la calidad de vida del paciente (16).

II.6.-Infecciones.

Las infecciones que pueden producirse en la cavidad oral se producen por un mecanismo de toxicidad indirecta del citostático, es decir, la estomatotoxicidad indirecta es el resultado del efecto de la quimioterapia sobre una población celular distinta a la de la mucosa oral.

Las células diana más significativamente afectadas son en este caso las de la médula ósea (12, 25, 72, 79, 80). Las complicaciones orales asociadas a este efecto se hacen notar cuando los recuentos hemoperiféricos del paciente alcanzan sus valores más bajos, lo que frecuentemente sucede a los 12-14 días de administrada la medicación (34, 81). Las dos formas más comunes de estomatotoxicidad 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 nosotros por su repercusión oral (9). Niveles de linfocitos y/o neutrófilos menores de 100 mm^3 , aumentan el riesgo de infección (82).

En el paciente canceroso en estado de granulocitopenia, la boca constituye el foco de sepsis identificado con mayor frecuencia (7). Con la granulocitopenia se pierde el control sobre los microorganismos exógenos, así como se experimenta un aumento de los endógenos hasta que adquieren el carácter de patógenos. Se considera que por debajo de $500 \text{ granulocitos/mm}^3$ es prácticamente segura la infección (8, 9). Es muy importante valorar el estado de la función mieloide en este tipo de enfermos pues, aún en los casos con menos de 500 leucocitos, los tejidos orales parecen normales al estar disminuidos los fenómenos inflamatorios de respuesta a los microorganismos y si se realiza un tratamiento en estas condiciones, puede aparecer una septicemia (73). En su mayoría, las infecciones orales son de origen bacteriano, a pesar de que las infecciones fúngicas y víricas son asimismo relativamente frecuentes. La intensidad y duración del estado de granulocitopenia suelen determinar la incidencia y la gravedad de las infecciones. A pesar de que la mayoría de infecciones son producidas por la flora normal, durante la fase de mielosupresión la flora de la boca experimenta un cambio, pasando a estar constituida básicamente por gérmenes gramnegativos (entre los organismos frecuentemente aislados se encuentran *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Proteus*) (7, 31, 74, 79, 80, 81, 83-87). La mayor parte de las infecciones fúngicas son por *Candida albicans* (7, 88), responsable casi en el 90% de los casos; es

más rara la presencia de otros tipos de hongos, aunque se han descrito infecciones por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus* (18). Las infecciones víricas suelen ser por herpes simple o varicela (84-86). La granulocitopenia, además de motivar frecuentes infecciones, origina también las denominadas ulceraciones neutropénicas; se trata de soluciones de continuidad de la mucosa, blandas al tacto, con una base cubierta por exudados blanquecinos de tipo necrótico, siendo patognomónico su escasa reacción inflamatoria perilesional. Suceden cuando el nivel sanguíneo de neutrófilos oscila entre 100 y 500/mm³ y desaparecen cuando se remonta esta cifra (9).

Las **infecciones bacterianas** de la boca pueden afectar tres áreas: las encías, la mucosa y los dientes. Este tipo de complicación es muy importante pues el potencial de infección por bacterias es grande al encontrar las barreras mucosas rotas por la lesión de las células epiteliales bucales (73). Dado que, en el paciente en estado de mielosupresión, los signos habituales de inflamación y, por ende, de infección están ausentes, el diagnóstico se basa en la presencia de lesiones bucales junto con dolor y fiebre. El aislamiento de un germen mediante cultivo a partir de un frotis local, junto con un hemocultivo positivo, confirmará el diagnóstico, si bien las exotoxinas y endotoxinas de las bacterias de la cavidad pueden provocar fiebre, en ausencia de hemocultivos positivos. Las encías constituyen un asentamiento frecuente de infecciones, especialmente en pacientes con patología periodontal previa (14). La infección de esta zona se presenta en forma de gingivitis necrotizante. Estos pacientes presentan necrosis dolorosa de la región marginal y papilar de las encías, generalmente en su inicio localizada alrededor de uno o dos dientes para posteriormente extenderse en sentido lateral. La fiebre y las adenomegalias son fenómenos acompañantes. La arquitectura papilar normal queda abolida y en su lugar aparece una pseudomembrana blanca de necrosis.

Las **infecciones orales por hongos** son frecuentes en el paciente canceroso en fase de mielosupresión. Tienden a constituir infecciones

superficiales de la mucosa oral por *Candida albicans*, organismo que se encuentra presente en aproximadamente el 50% de la población normal. La infección oral por *Candida* produce necrosis superficial con amplia variedad de manifestaciones clínicas; se manifiesta en cualquiera de las formas clínicas habituales en la cavidad oral: pseudomembranosa, eritematosa aguda o crónica, hiperplásica y queilitis angular (85). Los pacientes portadores de prótesis móviles pueden desarrollar debajo de las mismas, infecciones extensas en forma de máculas eritematosas y dolorosas. El hecho de mayor trascendencia clínica de la moniliasis oral es su potencial de diseminación hacia el esófago y los pulmones. Raramente, los pacientes presentan fiebre cuando la infección candidiásica queda limitada a la boca. El diagnóstico se basa en el aspecto clínico de las lesiones, la facilidad para eliminar por raspado su superficie necrótica y los frotis con hidróxido de potasio que ponen de manifiesto la presencia del germen.

Las dos **infecciones víricas** más frecuentes de la boca en el paciente en fase de mielosupresión son las causadas por el virus del herpes simple (85, 86, 89-91) y el virus de la varicela-zoster. Las lesiones del herpes simple son 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. El diagnóstico, además de por la clínica, lo realizaremos por el cultivo viral a partir de un frotis de las lesiones orales.

El herpes simple puede dar lugar a la infección primaria en pacientes que no habían tenido previamente ningún contacto con el virus o bien infección secundaria a partir de la reactivación del virus latente en los ganglios nerviosos regionales. La infección primaria da lugar a un complejo sintomático oral, caracterizado por gingivitis de instauración brusca, presencia de vesículas en la mucosa. Generalmente, este cuadro va precedido de una fase prodrómica de malestar, anorexia y fiebre. La

boca es muy dolorosa. Puede producirse hemorragia gingival y existir fetidez de aliento. Las infecciones secundarias por herpes dan lugar a vesículas aisladas, en agrupaciones prioritariamente por fuera de la cavidad oral o bien a nivel o por dentro de la confluencia mucocutánea. Estas infecciones tienden a ser recidivantes. A pesar de que es rara en el individuo normal, la infección herpética recidivante intraoral puede darse en el sujeto en fase de mielosupresión y se caracteriza por la presencia de grupos de pequeñas vesículas, habitualmente localizadas a nivel del paladar duro. Estas vesículas con frecuencia se rompen, dejando úlceras puntiformes cruentas, abiertas, poco profundas y dolorosas.

Las infecciones por varicela-zoster son relativamente infrecuentes en el paciente canceroso y se deben a la activación del virus a partir de la raíz ganglionar posterior. Los pacientes presentan lesiones vesiculares dolorosas unilaterales, que generalmente siguen la distribución de una de las ramas del trigémino.

II.7.-Hemorragias orales.

Se deben a la mielodepresión que da origen a alteraciones plaquetarias, aunque a veces en determinadas terapias, se produce toxicidad hepática que puede alterar la síntesis de algunos factores de coagulación. Clínicamente pueden manifestarse como petequias, equimosis, hematomas o hemorragias difusas (73).

La **trombocitopenia** predispone a la hemorragia en la cavidad bucal (92-94). Se puede producir una hemorragia en cualquier zona de la boca, pero generalmente se debe a un traumatismo o a enfermedad periodontal previa. Un traumatismo menor de la mucosa puede dar lugar a la formación de un hematoma o a una hemorragia franca. Aparecen en las zonas más expuestas a traumatismos masticatorios como son los labios, la lengua y las encías, siendo necesarias para controlarlas las transfusiones plaquetarias (9). Generalmente, la formación de hematomas

es rara con recuentos plaquetarios por encima de $25000/\text{mm}^3$ (8, 92). En los pacientes con trombocitopenia más profunda se producen hematomas en la cavidad oral con relativa facilidad y poseen importancia clínica por dos razones: 1) El hematoma puede actuar como asentamiento de una infección secundaria, especialmente cuando hay soluciones de continuidad en la mucosa, y 2) la hemorragia submucosa continuada a nivel subgingival puede dar lugar a la elevación de la lengua y ulterior compromiso respiratorio.

La hemorragia gingival espontánea es infrecuente con recuentos plaquetarios por encima de $20000/\text{mm}^3$ (73, 86). Otros autores apuntan una cifra de 40000 plaquetas/ mm^3 , por debajo de la cual existe sangrado en pacientes con leucemia tratados con quimioterápicos.

III.- VALORACIÓN DE LAS ACTUACIONES ODONTOLÓGICAS EN EL PACIENTE QUE VA A RECIBIR QUIMIOTERAPIA.

III.1.-Tratamiento quirúrgico.

El dolor dentario y la fiebre pueden ser las únicas manifestaciones de una infección odontológica. Con frecuencia se precisa una meticulosa exploración dental, incluidas radiografías, para poder establecer un diagnóstico definitivo (70, 95). Dado que muchas infecciones subclínicas de origen dentario se convierten en sintomáticas cuando el paciente entra en una fase de mielosupresión, el tratamiento de elección consiste en la extracción del diente a fin de eliminar el origen del problema antes de iniciar la quimioterapia. Para ello se requerirá cobertura antibiótica y con frecuencia plaquetas. Las extracciones se llevarán a cabo de la manera menos traumática posible. No se emplearán geles hemostáticos, dado que pueden servir de foco para la infección bacteriana. Es recomendable cerrar inicialmente la herida mediante sutura (73, 95). Se proseguirá el tratamiento antibiótico como mínimo durante una semana tras la extracción, independientemente del recuento leucocitario del paciente. Alternativamente si el paciente se encuentra en situación clínica inestable, se puede proceder a la extracción de la pulpa necrótica mediante técnica de endodoncia y tras ello proceder al taponamiento de la pieza o según otros autores, una endodoncia seguida de apicectomía sobre todo en incisivos, caninos y premolares, dejando la extracción para molares (70).

III.2.-Tratamiento conservador y periodontal.

Los pacientes con enfermedades periodontales y dentarias previas, eliminadas antes de iniciar el tratamiento, y sometidos a cuidados odontológicos intensivos durante éste muestran una disminución significativa de la frecuencia de las complicaciones orales asociadas a la quimioterapia (14, 15, 96). Son muchos los autores que creen necesario

realizar tratamiento dental antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia; piensan que es necesario descartar focos orales como posible fuente de infección en pacientes que reciben quimioterapia (97) y que los efectos de la misma pueden ser minimizados o eliminados enteramente con un mantenimiento oral correcto (9, 12, 16, 54, 56, 85, 98-103); niveles moderados de placa dental bacteriana pueden contribuir a infección local en un huésped inmunocomprometido (96).

III.3.-Actuación protésica.

Los pacientes portadores de prótesis irritantes mal ajustadas y dientes agudos o rotos presentan un riesgo más elevado de llegar a desarrollar ulceraciones y mucositis (55). De ahí la importancia de corregir estas posibles alteraciones antes de comenzar con la quimioterapia.

III.4.-Fluorización.

En la actualidad, el tratamiento de los efectos citotóxicos directos es paliativo empleándose enjuagues con fluoruros neutros si existe mucositis y fluoruros acidulados al curar la mucositis para la prevención de las caries secundarias a la xerostomía, aunque se prefieren los geles de fluoruro en aplicadores a medida (7).

III.5.-Actuación sobre la mucosa oral.

- Mucositis.

En lo que al tratamiento de la mucositis oral se refiere, se han empleado multitud de ellos. Algunos estudios hacen referencia al hecho de que la mucositis se puede prevenir, otros, por el contrario, indican que no se puede prevenir (16, 44, 71); asimismo algunos estudios indican que

no tiene tratamiento (46) y otros indican que no tiene ni profilaxis ni tratamiento (30). Como consejos a la hora de manejar la mucositis se citan los siguientes: no tomar ni alcohol (4), ni tabaco, ni especias, ni aspirina; no usar enjuagues o colutorios que contengan alcohol o fenol y llevar una dieta semilíquida (16, 62, 73).

Se han venido empleando una serie de colutorios orales para tratar la mucositis oral como por ejemplo enjuagues con suspensión de sucralfato (1, 8, 17, 50, 104-106), allopurinol (47, 107, 108), clorhexidina (8, 12, 109-116), hexetidina (4), anestésicos para paliar el dolor (52, 62, 106), povidona yodada (117), difenhidramina clorhidrato (52), caolín con pectina (52, 96), kamillosan (53, 55). También se han empleado como enjuagues soluciones de bicarbonato sódico (4, 36), de cloruro sódico (8, 115), de peróxido de hidrógeno (8). Hay autores que muestran una posición antagónica a los colutorios anteriores, es decir, no recomiendan su uso para el tratamiento de la mucositis, como es el caso de la suspensión oral de sucralfato (105), el allopurinol (118), la clorhexidina (119), la nistatina, o bien combinaciones de clorhexidina y nistatina juntas (119). Algunos autores indican como medida más efectiva los enjuagues con una solución salina, apuntando que enjuagues más sofisticados pueden ser perjudiciales (50). Tampoco ha resultado tener un efecto significativo el empleo de suplementos de glutamina (el aminoácido más abundante en la sangre) (120). Otros tratamientos tópicos en la cavidad oral han sido la interleukina 11 (19), la prostaglandina E2 (121), el beta-caroteno (122), la pentoxifilina (50, 123-126), la vitamina E (127), el láser de Helio-Neón (128, 129), la crioterapia durante 30 minutos (40, 59, 130-132) sin necesidad de recurrir a tiempos superiores (40). La capsaicina (ingrediente activo de los pimientos chili) también ha sido empleada en forma de caramelos, tomando el paciente de 2 a 6 caramelos por día; el problema que presenta es la sensación inicial de ardor o quemazón, que se ha tratado con benzocaína. La pentoxifilina empleada en pacientes que han sufrido un trasplante de médula ósea para prevenir la mucositis, se ha mostrado poco beneficiosa a pesar de unos prometedores resultados en sus comienzos (50, 123-126, 133). La lactoferrina bovina (que es una

glicoproteína) se ha mostrado perjudicial en hamsters para tratar su mucosa oral dañada (134). Sin embargo, el tratamiento de la mucositis con un extracto de un factor de crecimiento del suero de la leche de vaca (WGFE-A, whey growth factor extract A) de forma tópica en Orabase o hidrogel, puede ser beneficioso para prevenir dicha mucositis por su acción antiinfección; se podría usar para disminuir los síntomas de la mucositis en un régimen estándar citotóxico, o bien para aumentar la dosis de quimioterapia haciendo mejor el pronóstico para el paciente (135). La aplicación tópica de factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, Leucomax®) en enjuague se ha comprobado que abrevió significativamente la duración de los síntomas de la mucositis producida por quimioterapia (136). Otros tratamientos de la mucositis oral que actúan a nivel de la médula ósea han sido el empleo de factores de transformación del crecimiento (TGF) β 1, β 2 (48) y β 3 (18, 137) así como el empleo de los factores estimuladores de colonias de granulocitos (138-146) o granulocitos y macrófagos (G-CSF o GM-CSF) (31, 63, 141, 147-149).

Para paliar la mucositis generalizada se utilizan soluciones anestésicas, mientras que para las formas localizadas de mucositis se emplean pomadas de benzocaína en orabase o soluciones de lidocaína, teniendo también en cuenta que se deberá tener cuidado con no provocarse el propio paciente ningún traumatismo debido al propio efecto anestésico y que las formas no diluidas pueden ser aspiradas (8). Deberá evitarse el empleo de leche de magnesio como vehiculizante de fármacos paliativos debido a su efecto desecante de la mucosa. En los casos graves puede emplearse cocaína al 2,5-5% en forma de enjuagues o de aerosol. Esta última sólo se recomienda bajo supervisión en régimen de ingreso debido al riesgo de neurotoxicidad. Con frecuencia resulta eficaz la administración de medicación sistémica para el dolor. Los pacientes suelen encontrar alivio con el frío; los cubitos de hielo y las bebidas frías pueden constituir una ayuda (7).

- Candidosis oral.

Para la prevención y tratamiento de la candidiasis oral se emplean antifúngicos en suspensión o en pomada como fluconazol, anfotericina B, nistatina de forma aislada (4, 150) o en asociación con clorhexidina (151).

La trascendencia de la medicación antifúngica profiláctica es controvertida (83, 152, 153). En un estudio se llegó a la conclusión de que los pacientes cuyo recuento leucocitario descendía a $200/\text{mm}^3$ desarrollaban candidiasis, a pesar de la administración de medicación tópica. Sin embargo, parece que el empleo profiláctico de agentes antifúngicos por vía tópica disminuye tanto la frecuencia como la gravedad de las infecciones, si la medicación se instaura simultáneamente con la quimioterapia (145, 154). Los sellos de nistatina disueltos en agua, con frecuencia, proporcionan alivio y aseguran un prolongado contacto con la mucosa (85). El violeta de genciana a menudo resulta eficaz; la tinción de la mucosa a que da lugar impide una correcta valoración clínica. Los pacientes que sufren dolor esofágico o disfagia deberán ser estudiados en busca de una posible diseminación de la infección (155). De ser este el caso, deberán tratarse de forma agresiva y precoz mediante un agente antifúngico sistémico (por ejemplo, anfotericina B) (83); aunque algunos autores emplean como tratamiento sistémico profiláctico clotrimazol, ketoconazol o anfotericina B aunque no existan signos de candidiasis esofágica (99, 156).

En el enfermo en fase de mielosupresión pueden presentarse otros tipos de infecciones fúngicas profundas. Sin embargo, afortunadamente, son bastante infrecuentes.

- Infecciones bacterianas.

El tratamiento de la gingivitis necrótica consiste en la antibioticoterapia sistémica, limpieza mecánica cuidadosa y soluciones

antisépticas (157). Dado que dentro del espectro de los posibles agentes etiológicos hay que considerar los espiroquetales y los organismos fusiformes, la cobertura antibiótica deberá incluir una penicilina, a la vez que un agente específico para los gramnegativos.

A menudo resulta difícil determinar qué lesiones de la mucosa precisan una cobertura antibiótica. Los pacientes con fiebre, neutropenia (leucocitos menores de $1000/\text{mm}^3$) y una lesión en boca deben considerarse como portadores de un foco séptico oral y tratarse apropiadamente hasta que el recuento leucocitario se haya normalizado, el paciente esté afebril y la lesión se encuentre en vías de resolución (7).

Las infecciones odontológicas en el paciente en estado de mielosupresión con frecuencia presentan signos y síntomas que inducen a confusión debido a la incapacidad del paciente de desarrollar una respuesta inflamatoria (43, 44).

- Infecciones víricas.

Los pacientes neutropénicos que presentan infecciones herpéticas pueden ser tratados con Aciclovir (56, 85, 99, 158-160). Las lesiones extraorales pueden infectarse secundariamente por bacterias. Se puede ayudar a su curación mediante pomadas lubricantes. Estas lesiones suelen solucionarse a los 7-10 días en función de la resistencia del huésped.

III.6.-Actuación frente a las hemorragias.

El tratamiento de las hemorragias orales es a base de plaquetas frescas y plasma fresco congelado, así como medidas locales que favorezcan la formación del coágulo (70, 161). Los tratamientos dentales sencillos pueden realizarse si las tasas plaquetarias son mayores de

40.000 y si los leucocitos superan los 1.000 en un ml, mientras que los tratamientos urgentes se deben realizar siempre, aún estando el paciente por debajo de las cifras límites con cobertura antibiótica y transfusión plaquetaria si fuera preciso (73). Los pacientes con patología periodontal previa presentan hemorragias gingivales con mayor frecuencia que aquellos que muestran una buena salud dental. Por ello la profilaxis dental y una correcta higiene oral aportan importantes beneficios al reducir la probabilidad de presentación de estos problemas. Cuando se produce hemorragia gingival, con frecuencia resulta útil la aplicación a presión de una gasa empapada con trombina. En las hemorragias mucosas con herida abierta, la aplicación de colágeno en forma microcristalina puede desarrollar un efecto hemostático. Cuando las medidas locales resultan insuficientes, el paciente puede ser candidato a la transfusión de plaquetas frescas (7, 73). Deberá evitarse el empleo de taponamientos quirúrgicos gingivales, dado que la presión que ejercen puede dar lugar a necrosis. Además, pueden albergar bacterias y resultan irritantes para las encías (7).

IV.- EFECTOS TÓXICOS SISTÉMICOS DE LA QUIMIOTERAPIA.

Los fármacos citotóxicos carecen de una especificidad absoluta de acción, por lo que, junto a su actividad antitumoral, originan también efectos indeseables en los tejidos sanos del organismo. Algunos efectos secundarios son comunes a muchos citotóxicos (emesis, alopecia, mielodepresión), mientras que otros son específicos del fármaco o grupo terapéutico (miocardiopatía, neuropatía periférica). La toxicidad de la quimioterapia antineoplásica es, sin duda, un importante inconveniente para su uso y condiciona tanto la intensidad como la duración del tratamiento. En la práctica clínica ordinaria, no obstante, hay que asumir un cierto grado de toxicidad e incluso de letalidad si se quieren obtener los máximos beneficios del tratamiento. Aunque muchos enfermos presentan algún tipo de toxicidad, en la mayoría de los casos esta toxicidad no origina problemas médicos serios a los pacientes. Sin embargo, existe un cierto porcentaje de pacientes que presentan toxicidad grave (7-10%) e incluso un porcentaje de pacientes (de hasta el 4%) que fallece a causa del tratamiento, aunque estos enfermos suelen presentar tumores metastáticos y un deficiente estado general. Esta morbimortalidad es asumible y no difiere significativamente de la generada por otros tratamientos, como la cirugía, en grupos similares de pacientes.

En los últimos años se han producido importantes avances en el control de la toxicidad de la quimioterapia, lo que ha permitido un uso más seguro y más intenso y continuado del tratamiento. Ello se ha traducido no sólo en una mayor eficacia antitumoral, sino en una mejor calidad de vida de los pacientes.

El espectro de efectos tóxicos inducidos por los fármacos citotóxicos es muy amplio, de tal forma que la práctica totalidad de los órganos y sistemas del organismo pueden verse afectados (3).

Toxicidad gastrointestinal. La mucositis o afectación de las mucosas del tubo digestivo por los fármacos citotóxicos es un efecto secundario frecuente debido a la quimioterapia y se debe a la rápida capacidad proliferativa de los epitelios mucosos, que los hace muy sensibles al efecto de estos agentes. Habitualmente afecta a la mucosa oral (estomatitis), aunque en casos severos puede haber afectación más amplia (esofagitis, gastritis, ileítis difusa, colitis, proctitis). Los fármacos que con más frecuencia producen mucositis son los antimetabolitos (5-fluorouracilo, metotrexate) y los antibióticos antitumorales (adriamicina, actinomicina D, bleomicina).

La emesis postquimioterapia es, probablemente, el efecto secundario más común en este tratamiento, aunque en los últimos años se han desarrollado fármacos antieméticos, capaces de controlar los vómitos en la mayoría de los pacientes. Se considera que la emesis postquimioterapia se debe principalmente a la liberación de serotonina de las células argentafines del tubo digestivo, con el consiguiente estímulo de los receptores de serotonina del tipo 5HT₃. Los fármacos más emetizantes son cisplatino, actinomicina D, DTIC y mostaza nitrogenada, mientras que los menos emetógenos son los alcaloides de la Vinca y el metotrexate (162-171).

Toxicidad cutánea. La piel puede verse afectada por la acción de la quimioterapia de diversas formas. En primer lugar, la extravasación fuera de la vena de suministro de los denominados agentes vesicantes (adriamicina, actinomicina D, mitomicina, alcaloides de la vinca, mecloretamina, etc.) puede originar severas necrosis cutáneas de evolución muy tórpida, que a menudo precisan de desbridamiento quirúrgico o injerto cutáneo para su resolución. Además, la piel y los anejos cutáneos pueden verse alterados por los efectos sistémicos de los fármacos. En particular, la alopecia es uno de los efectos secundarios habituales de la quimioterapia, debido al rápido crecimiento y renovación de las células de los folículos pilosos. Los fármacos que con mayor frecuencia producen alopecia son los antibióticos antraciclínicos, la

ifosfamida y la ciclofosfamida y los alcaloides vegetales. La alopecia revierte sistemáticamente tras el fin del tratamiento citotóxico (165, 172, 173).

Reacciones alérgicas. Como cualquier otro fármaco, los citotóxicos pueden originar reacciones alérgicas, aunque su frecuencia es realmente baja, con la excepción de un fármaco, la L-asparginasa, que provoca reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 en cerca del 10% de los enfermos. Otros fármacos que también pueden originar reacciones de hipersensibilidad son el cisplatino, VM-26 y el taxol (171, 174-178).

Toxicidad medular. La mayoría de los fármacos citotóxicos originan en mayor o menor grado mielodepresión (en particular leucopenia y, menos frecuentemente, trombocitopenia y anemia), ya que las células hematopoyéticas progenitoras se encuentran en continua división y son muy sensibles al efecto de los citotóxicos. Los fármacos que originan mayor grado de mielodepresión son las antraciclinas, alquilantes, antifólicos y nitrosoureas. El patrón temporal de mielodepresión varía según las diferentes familias de fármacos y debe ser conocido para evitar toxicidades inesperadas (162, 179-191).

Neurotoxicidad. Algunos citotóxicos pueden originar neurotoxicidad central (metotrexate, L-asparginasa, Ara-C ifosfamida, 5-fluorouracilo) o periférica (alcaloides de la vinca, cisplatino, taxol). El metotrexate, en particular cuando se asocia a radioterapia holocraneal se utiliza por vía intratecal, puede causar una encefalopatía tóxica, cuya evolución puede ser letal. Las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, ftorafur) pueden originar toxicidad cerebelosa (ataxia del tronco, disimetría, marcha inestable, nistagmo y vértigo), habitualmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. El cisplatino, los alcaloides de la vinca y el taxol pueden originar una neuropatía periférica sensitivomotora dependiente de dosis (162, 172, 181, 182, 191, 192).

Toxicidad renal. El fármaco antitumoral más nefrotóxico es el cisplatino, que puede originar necrosis tubular, lo que se traduce en una disminución progresiva y sólo parcialmente reversible, de la tasa de filtración glomerular, medida por el aclaramiento de creatinina. Además, aun en ausencia de insuficiencia renal, el cisplatino origina una tubulopatía con pérdida indiscriminada de magnesio por orina. Las nitrosoureas y la mitomicina C también pueden causar una nefropatía dependiente de dosis (162, 193-195).

Toxicidad pulmonar. Un buen número de agentes antitumorales (entre los que destacan el busulfán, la bleomicina, la mitomicina C y las nitrosoureas) pueden originar fibrosis pulmonar, que se inicia habitualmente con una clínica aguda de disnea progresiva, tos improductiva, cianosis y, a menudo, fiebre, lo que hace a veces difícil su diferenciación de un proceso infeccioso pulmonar. La evolución de la fibrosis pulmonar producida por citotóxicos a menudo es letal, aunque se han descrito regresiones con corticoides en el caso del cuadro inducido por mitomicina C (186, 190, 192).

Cardiotoxicidad. Las antraciclinas presentan como principal toxicidad crónica una miocardiopatía dilatada dependiente de dosis acumulativa, lo que limita su uso a largo plazo. Se manifiesta como una insuficiencia cardíaca congestiva, a menudo refractarias al tratamiento y en no raras ocasiones letal.

La ciclofosfamida no es carditóxica cuando se utiliza en dosis convencionales, pero cuando es usada en grandes dosis dentro de programas de quimioterapia intensiva en conjunción con trasplante de médula ósea, puede causar una miocardiopatía hemorrágica a menudo letal.

El 5-fluorouracilo puede originar dolor precordial de tipo anginoso, probablemente debido al vasoespasmo coronario, que puede desembocar en infarto de miocardio si se reinstaura el tratamiento. Esta toxicidad es

idiosincrásica y no dependiente de dosis, apareciendo a menudo ya tras la primera dosis de tratamiento (192, 196).

Toxicidad gonadal. Los agentes causantes son fundamentalmente los alquilantes. En el varón se manifiesta por una alteración de la espermatogénesis que puede llegar a oligozoospermia y esterilidad. No hay, sin embargo, trastorno asociado a la secreción de hormonas sexuales masculinas, ya que las células de Sertoli y Leydig son bastante resistentes a la acción de la quimioterapia.

En la mujer, los alquilantes pueden producir atrofia ovárica por destrucción folicular, con amenorrea transitoria o definitiva, dependiendo de la edad de la enferma y la dosis acumulativa del citotóxico recibida. Cuando la alteración es definitiva se produce una elevación de las gonadotropinas como consecuencia del descenso del 17-beta-estradiol sérico y de la progesterona hasta niveles de postmenopausia (197).

Carcinogénesis. Debido a su acción sobre el DNA, diversos fármacos citotóxicos son capaces de originar la aparición de segundos cánceres, usualmente después de varios años después del tratamiento citotóxico. Los fármacos más implicados en este fenómeno son los agentes alquilantes. El melfalán, por ejemplo, puede causar leucemias agudas no mieloides en enfermos afectados de mieloma o cáncer de ovario que siguen tratamiento durante amplios periodos de tiempo (normalmente más de un año). La capacidad carcinogénica de los alquilantes se ve potenciada por la radioterapia (198-202).

Cistitis hemorrágica. La ciclofosfamida e ifosfamida pueden originar, cuando se utilizan a altas dosis, una cistitis hemorrágica debida a la irritación que la acroleína y, quizás otros metabolitos de estos citotóxicos que se eliminan por orina, causan en la mucosa vesical. La cistitis hemorrágica puede prevenirse provocando una diuresis copiosa y mediante el agente uroprotector mesna, que inactiva la acroleína (203-207).

OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los fármacos citotóxicos carecen de una especificidad absoluta de acción, por lo que, junto a su actividad antitumoral, originan también efectos indeseables en los tejidos sanos del organismo (3, 4, 6). Algunos efectos secundarios son comunes a muchos citotóxicos (emesis, alopecia, mielodepresión), mientras que otros son específicos del fármaco o grupo terapéutico (miocardiopatía, neuropatía periférica) (6).

El espectro de efectos tóxicos inducidos por los fármacos citotóxicos es muy amplio, de tal forma que la práctica totalidad de los órganos y sistemas del organismo pueden verse afectados (6). La cavidad oral es uno más de los territorios que pueden verse afectados, por lo que es de suponer que la instauración de unas condiciones bucodentales óptimas en el paciente oncológico antes de recibir quimioterapia, repercutirá de modo positivo para aminorar los efectos indeseables que deriven de dicho tratamiento. De ahí la importancia de estudiar el estado oral previo, de estos individuos, para poder llevar a cabo los tratamientos necesarios antes del comienzo de la misma (54, 76, 100, 102, 103, 115).

OBJETIVOS.

El objetivo global del presente trabajo fue el de estudiar el estado bucodental de un grupo de pacientes que presentaba una neoplasia en cualquier localización, antes de la administración de tratamiento quimioterápico, para evaluar las necesidades de tratamiento odontológico previo; ello se hizo, comparando al mismo tiempo con un grupo de individuos sanos de similar edad y sexo.

Los objetivos concretos fueron los siguientes:

1. Estudiar el grado de higiene oral.
2. Valorar la presencia de caries dental.
3. Estudiar el estado periodontal de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue llevado a cabo en el Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia, en un periodo de tiempo comprendido entre octubre del año 2000 y enero del año 2004.

I.-GRUPO EXPERIMENTAL.

El estado bucodental fue valorado en un grupo de 88 pacientes procedentes del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Valencia. Los criterios de inclusión de este grupo de pacientes fueron los siguientes:

1. Ser diagnosticados de cáncer.
2. Pacientes que iban a recibir, como tratamiento de su cáncer, quimioterapia sistémica.
3. Presencia de dientes para valorar el estado dental y periodontal, por lo tanto se excluyeron los pacientes edéntulos.

Edad

El promedio de edad de los pacientes era de $56,75 \pm 1,51$ años, siendo el valor mínimo de 21 años y el máximo de 77 años, con una desviación estándar de 14,16 y un intervalo de confianza del 95% de 53,73-59,77 años.

Sexo

De los 88 pacientes estudiados, 38 (el 43,2%) eran varones y 50 (el 56,8%) eran mujeres.

Antecedentes personales

- Patologías generales

Por lo que respecta a patologías generales, 49 pacientes (55,7%) presentaban algún tipo de afectación, de las cuales las más frecuentes fueron: la diabetes en 7 de estos pacientes (8,0%) o la hipertensión arterial en 24 pacientes (27,3%).

- Medicación que tomaban de forma habitual

Comprobamos que 49 pacientes (55,7%) tomaban algún tipo de fármaco de forma habitual, mientras que 39 pacientes (44,3%) no lo hacían. La medicación para la diabetes, prescrita a 7 pacientes (8,0%) y para la hipertensión arterial a 24 pacientes (27,3%), era de las más utilizadas por nuestro grupo de pacientes oncológicos.

| | Nº CASOS | % |
|----------------------------|-----------|-------------|
| TOMAN MEDICACIÓN | 49 | 55,7 |
| Diabetes | 7 | 8,0 |
| Hipertensión arterial | 24 | 27,3 |
| Otros | 18 | 20,4 |
| NO TOMAN MEDICACIÓN | 39 | 44,3 |

Tabla 1: Número de pacientes y porcentaje de los mismos que tomaban o no medicación en el grupo experimental.

- Alergias medicamentosas

Se encontraron alergias medicamentosas, conocidas por los pacientes, en 4 pacientes (4,5%).

Hábitos tóxicos- Tabaco

En cuanto al consumo de tabaco, se destaca que 17 (19,3%) pacientes eran fumadores en el momento de la exploración y 71 (80,7%) no tenían este hábito tóxico.

- Alcohol

Al preguntar a los pacientes si bebían alcohol diariamente 20 (22,7%) respondieron que sí lo hacían y 68 (77,3%) dijeron que no. Entendemos como bebedores de alcohol, aquellos que consumían $24 \geq$ g de alcohol/día.

Antecedentes tumorales

- Diagnóstico del tipo de tumoración

Según el tipo de neoplasia, la más frecuentemente observada en el Servicio de Oncología del Hospital General Universitario de Valencia durante el estudio, fue el adenocarcinoma, registrándose 36 pacientes (40,9%), seguido del carcinoma ductal infiltrante en 22 pacientes (25,0%), a continuación el carcinoma epidermoide en 8 pacientes (9,1%) y por último había un grupo heterogéneo de cánceres en el que se agrupó a 22 pacientes (25,0%).

| DIAGNÓSTICO | Nº CASOS | % |
|------------------------------|-----------------|----------|
| Adenocarcinoma | 36 | 40,9 |
| Carcinoma ductal infiltrante | 22 | 25,0 |
| Carcinoma epidermoide | 8 | 9,1 |
| Otros | 22 | 25,0 |

Tabla 2: Número de pacientes y porcentaje de los mismos, según el diagnóstico de la tumoración que tenían, en el grupo experimental.

- Localización de la neoplasia

Según la parte del organismo en que se localizó la neoplasia, se encontraron los siguientes resultados: 27 pacientes (30,7%) tenían cáncer en el intestino, 26 pacientes (29,5%) padecían cáncer de mama, 12 pacientes (13,6%) cáncer de pulmón y 23 pacientes (26,1%) fueron englobados dentro de otras localizaciones múltiples.

| LOCALIZACIÓN DE LA NEOPLASIA | Nº CASOS | % |
|------------------------------|----------|------|
| Intestino | 27 | 30,7 |
| Mama | 26 | 29,5 |
| Pulmón | 12 | 13,6 |
| Otras | 23 | 26,1 |

Tabla 3: Número de pacientes y porcentaje de los mismos, según la localización de la neoplasia que tenían, en el grupo experimental.

- Estadio tumoral

El estadiaje tumoral, según la clasificación TNM, mostró que: 13 pacientes (14,8%) se encontraban dentro del grado I, 19 pacientes (21,6%) estaban dentro del grado II, 22 pacientes (25,0%) se hallaban dentro del grado III y 34 pacientes (38,6%) estaban dentro del estadiaje IV.

II.-GRUPO CONTROL

Para realizar un estudio comparativo con individuos sanos, se tomaron un total de 90 pacientes sanos. Los criterios de inclusión de este grupo de pacientes fueron los siguientes:

1. Ser personas sin antecedentes médicos de interés.
2. No tomar medicación de forma crónica.

Se trataba de un grupo comparable con el experimental en cuanto a edad y sexo, ya que, como ahora veremos, no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Edad

La edad media para el grupo experimental era de $56,75 \pm 1,51$ años, siendo la desviación estándar de 14,16. La edad media del grupo control era de $55,51 \pm 1,60$, siendo la desviación estándar de 15,18.

Al llevar a cabo la t de Student para comparar los dos grupos según la edad, el valor de ésta fue de 0,57, siendo la $p=0,57$; dado que p es mayor de 0,05, podemos decir que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre ambos grupos estudiados.

Sexo

De los 88 pacientes del grupo experimental, 38 (43,2%) eran hombres y 50 (56,8%) eran mujeres.

De los 90 pacientes del grupo control, 41 (45,6%) eran hombres y 49 (54,4%) mujeres.

Llevada a cabo la prueba de χ^2 de Pearson para estudiar si existían diferencias entre ambos grupos en cuanto al sexo, obtuvimos un valor de éste de 0,10, siendo $p=0,75$; dado que ésta era mayor de 0,05, podemos decir que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo entre ambos grupos.

Hábitos tóxicos

- Tabaco

En cuanto al consumo de tabaco, se destaca que 26 (28,9%) pacientes eran fumadores en el momento de la exploración y 64 (71,1%) no tenían este hábito tóxico.

- Alcohol

Al preguntar a los pacientes si bebían alcohol diariamente 32 (35,6%) respondieron que sí lo hacían y 58 (64,4%) dijeron que no. Entendemos como bebedores de alcohol, aquellos que consumían $24 \geq$ g de alcohol/día.

III.-PROTOCOLO DE ESTUDIO

Las valoraciones llevadas a cabo en la población estudiada fueron las siguientes:

- El grado de higiene oral.
- El estado dental mediante el índice CAO.D.
- El estado periodontal mediante el Índice Periodontal Comunitario modificado.

IV.-PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Los pacientes eran explorados en el Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia, previo inicio de la quimioterapia.

En consulta se realizaban las siguientes exploraciones:

- Valoración de la placa dental: mediante inspección de las arcadas dentarias, tanto por vestibular como por lingual/palatino, con ayuda de un espejo bucal nº 5 y una sonda dental exploradora nº 23, catalogamos la placa dental de los pacientes en cada uno de los siguientes dientes: 1.6, 1.1, 2.4, 3.6, 3.1 y 4.6, según la escala utilizada por Silness y Løe (208, 209) como sigue:
 - Grado 0: área libre de placa dental en el margen gingival.
 - Grado 1: placa dental no visible, pero de la que puede evidenciarse su presencia después de recorrer la entrada del margen gingival con una sonda de exploración.
 - Grado 2: placa visible en el margen gingival, pero no en el espacio interproximal.
 - Grado 3: mayor acúmulo de placa en el borde gingival y también en los espacios interproximales.

Tras explorar los dientes mencionados, se calculaba la media aritmética de todos los valores obtenidos en cada paciente.



Figura 1: Valoración de la placa dental bacteriana.

- Valoración del índice CAO.D (208, 209): con ayuda de un espejo bucal nº 5 y una sonda exploradora de caries nº 23 se valoraba el número de dientes permanentes cariados (C), el número de dientes permanentes ausentes por caries (A) y el número de dientes permanentes obturados libres de caries (O). La suma de estos tres valores, nos daba como resultado el índice CAO.D para ese paciente. El criterio de caries utilizado fue el de la O.M.S., que define la caries como “...una lesión en una fosa o fisura o en una superficie lisa con suelo reblandecido, esmalte socavado o paredes reblandecidas” (209). En caso de presentar un diente obturado con caries recidivante, se considera el diente como cariado. Los terceros molares fueron excluidos del estudio.



Figura 2: Valoración del índice CAO.D.

- Valoración del Índice Periodontal Comunitario modificado (208, 210-212): en lugar de llevar a cabo el estudio por sextantes, nosotros lo realizamos de modo que tomamos los siguientes dientes 1.7 ó 1.6, 1.1, 2.6 ó 2.7, 3.6 ó 3.7, 3.1 y 4.6 ó 4.7. El sondaje periodontal fue realizado con ayuda de un espejo bucal y una sonda periodontal de la O.M.S. Cada diente fue valorado por vestibular y lingual/palatino, siendo a su vez cada superficie sondada en tres puntos (mesial, medio y distal); se registraba el valor de sondaje más alto de cada diente expresado en mm. El valor promedio de profundidad de bolsa obtenido en cada paciente, resultaba de calcular la media aritmética de los valores máximos obtenidos en los dientes explorados. El instrumento empleado fue la sonda recomendada por la O.M.S.; esta sonda tiene una punta esférica de 0,5 mm de diámetro para facilitar el hallazgo de sarro y reducir el riesgo de exagerar la medición de la profundidad de la bolsa. La fuerza ejercida al sondar no debe exceder los 20-25

gramos; la sonda tiene una parte codificada en color que se extiende desde 3,5 mm a 5,5 mm. La codificación seguida para este índice es como sigue:

- 0 – Salud.
- 1 – Sangrado.
- 2 – Cálculo supra o subgingival, restauraciones desbordantes.
- 3 – Bolsas de 4-5 mm.
- 4 – Bolsas de 6mm o más.



Figura 3: Valoración del índice periodontal CPI modificado.

Todas estas valoraciones fueron realizadas en el grupo de individuos sanos, en las mismas condiciones que se realizaron para los pacientes que iban a recibir quimioterapia.

V.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos del estudio fueron sometidos a un análisis estadístico mediante el programa SPSS, en el que se valoraron aspectos de estadística descriptiva como son: media aritmética, desviación estándar y error estándar para las variables cuantitativas continuas, y tablas de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas y cuantitativas discretas.

Para realizar estudios comparativos entre el grupo de pacientes que iban a recibir la quimioterapia y el de individuos sanos, los datos se sometieron a un estudio analítico mediante pruebas de conformidad, utilizando χ^2 para comparar variables cualitativas y la t de Student para comparación de medias, considerando en ambos casos valores estadísticamente significativos para p menor o igual a 0,05. Por último, para valorar si existía una posible relación entre diferentes variables cuantitativas, estudiadas en el grupo experimental, se llevó a cabo un estudio de correlación de Pearson, considerando de nuevo una significación estadística, un resultado de p menor o igual a 0,05. Asimismo, realizamos un análisis de varianza cuando se trataba de analizar si existían diferencias significativas entre las medias de más de tres grupos.

FICHA DE VALORACIÓN DE LA SALUD BUCODENTAL Y NECESIDADES DE TRATAMIENTO DENTAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA.

Fecha:
Nº:

Datos generales:

Nombre y apellidos:
Edad: Fecha de nacimiento:
Sexo: Teléfono:
NHC:

Antecedentes médicos:

- Alteraciones endocrinas:
 - .Diabetes mellitus:
 - .Hipotiroidismo:
 - .Hipoparatiroidismo:
 - .Otras:
- Alteraciones inmunitarias:
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida:
 - .Años de evolución:
 - .Linfocitos T CD4:
- Enfermedades malignas:
- Estados nutricionales carenciales o alterados (deficiencia de hierro, de folatos, de zinc...):
- Otros:

- Intervenciones quirúrgicas previas:

- Tratamientos radioterápicos:

- Alergias:

Fármacos:

| Nombre | Dosis | Pauta | Tiempo |
|--------|-------|-------|--------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Hábitos:

Tabaco: 1.Si 2.No Tipo: 1.Cig 2.Pi/Pu Rubio Negro Cantidad:
 Alcohol: 1.Si 2.No Tipo: Cantidad:

Datos de enfermedad:

Diagnóstico:

Tº evolución:

Localización:

Estadía:

Tratamiento:

-Tipos de fármacos:

-Dosis:

-Ciclo:

Estudio de la cavidad oral:

Higiene: 1.Excelente 2.Buena 3.Mala

-cepillado/día:

-índice de placa (Silness y Løe):

0= no existe placa

1= se evidencia placa al pasar la sonda

2= placa visible sobre el margen gingival pero no en el espacio interproximal

3= mayor acúmulo de placa en el borde gingival y también en los espacios interdientales

| | | |
|----|----|----|
| 16 | 11 | 24 |
| | | |
| | | |
| 46 | 31 | 36 |

-colutorios: 1. Si 2. No

Tipo:

Frecuencia:

Composición:

Tiempo de uso:

Dental: CAO: C: A: O:

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | | | | | | | | | | | | | |
| 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |

Periodontal:

*Índice periodontal comunitario (CPI):

0=salud

1=sangrado

2=cálculo

3=bolsas de 4-5 mm

4=bolsas de 6mm o más

X=sextante excluido

9=no evaluable

| | | |
|-------|----|-------|
| 17-16 | 11 | 26-27 |
| | | |
| | | |
| 47-46 | 31 | 36-37 |

RESULTADOS

I.-RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL.

I.I.- DATOS DE HIGIENE ORAL

I.I.1.-Higiene oral.

Según el grado de higiene oral los pacientes fueron clasificados en tres grupos, cuya distribución fue de la siguiente manera: 8 pacientes (9,1%) tenían una higiene oral excelente, cepillándose 3 veces al día los dientes; 60 pacientes (68,2%) tenían una higiene buena, cepillándose 1 ó 2 veces al día y 20 pacientes (22,7%) presentaban mala higiene al no cepillarse diariamente.

I.I.2.-Colutorios.

Se preguntó a los pacientes si empleaban algún tipo de enjuague bucal habitualmente y respondieron de la siguiente forma: 34 pacientes (39,1%) dijeron que usaban algún colutorio y 54 pacientes (60,9%) contestaron que no.

I.I.3.-Tipo de colutorio.

Se cuestionó a los pacientes sobre el tipo de enjuague bucal que usaban y observamos que 24 pacientes (70,6%) usaban hexetidina, mientras que 10 pacientes (29,4%) empleaban otros tipos de colutorio.

I.I.4.-Frecuencia de uso de colutorios.

Algunos pacientes dijeron que empleaban los colutorios diariamente, concretamente 18 pacientes (52,9%), mientras que 16 pacientes (47,1%) no lo hacían diariamente.

I.II.-EXPLORACIÓN DENTAL Y PERIODONTAL

I.II.1.-Índice de placa dental de Silness y Løe.

Por lo que respecta al Índice de placa bacteriana de Silness y Løe tras revisar los 88 pacientes dentados, la media de dicho índice fue de $1,28 \pm 0,11$, siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 3, con una desviación estándar de 0,97 y un intervalo de confianza del 95% de 1,08-1,48.

I.II.2.-Estado dental.

El estado dental fue valorado en nuestros 88 pacientes, mediante el índice CAO.D, y obtuvimos los siguientes resultados:

Dientes cariados (C).

El valor medio de dientes cariados fue de $2,10 \pm 0,36$, siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 16, con una desviación estándar de 3,36 y un intervalo de confianza del 95% de 1,38-2,82. (Figura 4).

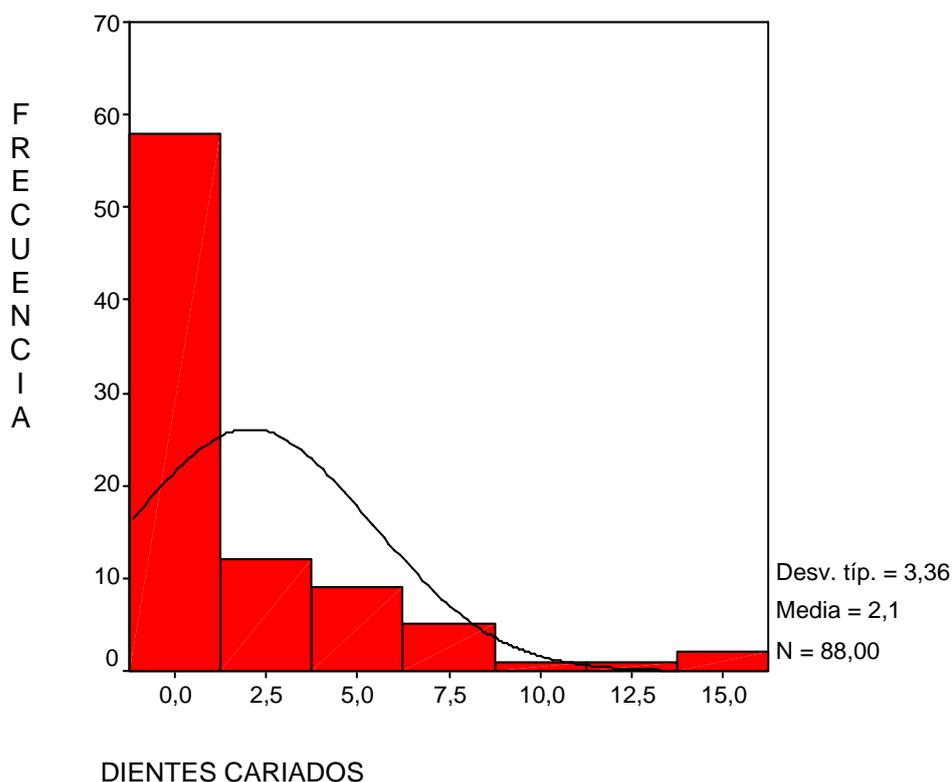


Figura 4: Representación gráfica de la distribución de los dientes cariados en la muestra estudiada.

Dientes ausentes por caries (A).

El valor medio de dientes ausentes por caries fue de $7,55 \pm 0,80$, siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 27, con una desviación estándar de 7,52 y un intervalo de confianza del 95% de 5,95-9,15. (Figura 5).

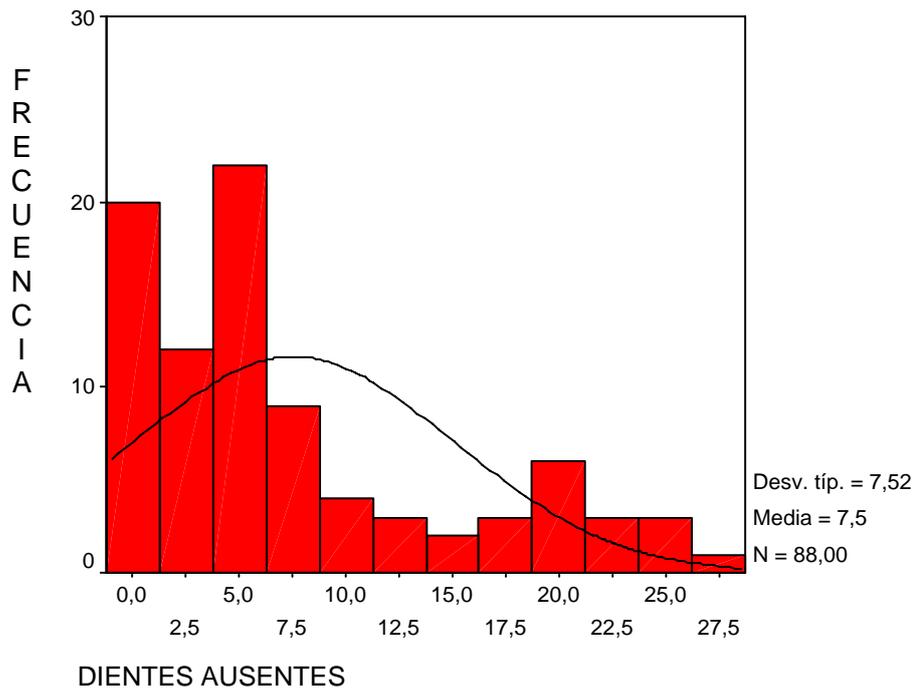


Figura 5: Representación gráfica de la distribución de los dientes ausentes por caries en la muestra estudiada.

Dientes obturados (O).

El valor medio de dientes obturados fue de $2,27 \pm 0,37$, siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 18, con una desviación estándar de 3,48 y un intervalo de confianza del 95% de 1,53-3,01. (Figura 6).

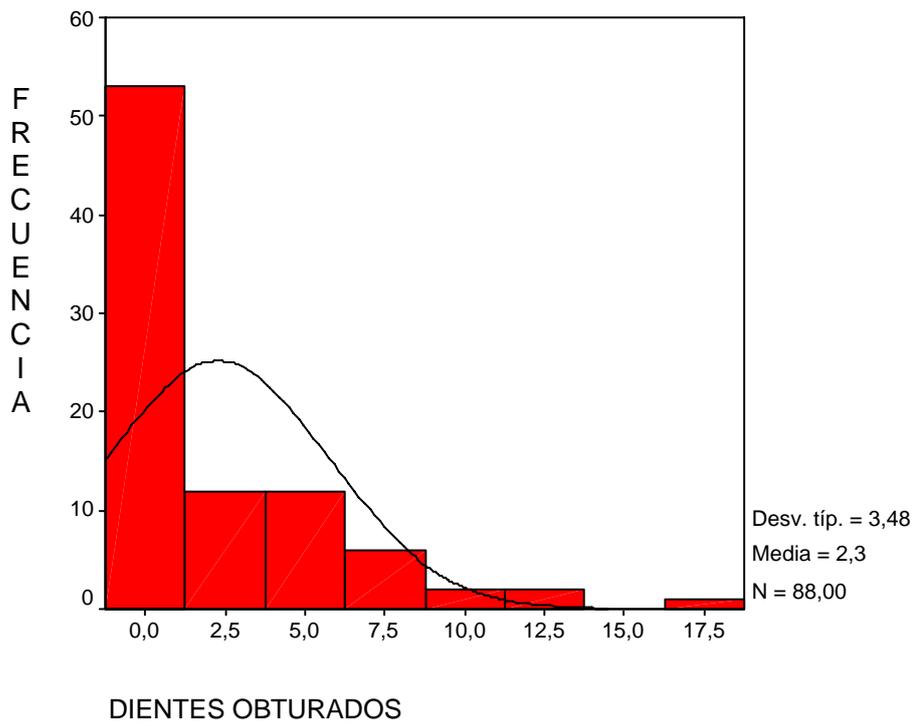


Figura 6: Representación gráfica de la distribución de los dientes obturados en la muestra estudiada.

Índice CAO.D.

El valor medio del Índice CAO.D fue de $11,89 \pm 0,88$, siendo el valor mínimo de 0 y máximo de 28, con una desviación estándar de 8,27 y un intervalo de confianza del 95% de 10,13-13,65. (Figura 7).

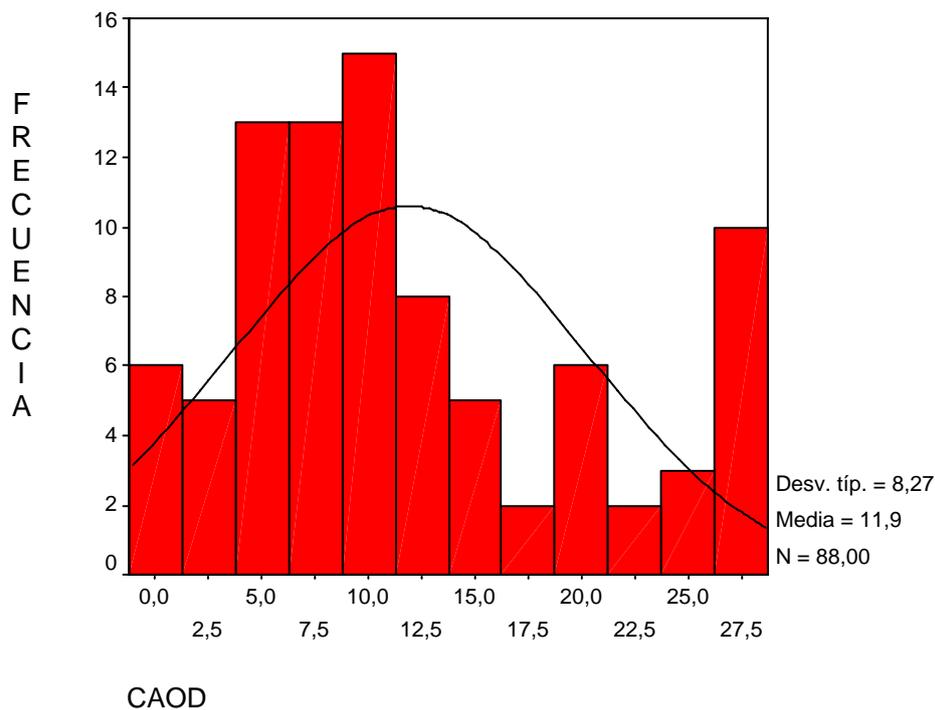


Figura 7: Representación gráfica de la distribución del índice CAO.D en la muestra estudiada.

I.II.3.-Estado periodontal mediante el Índice CPI modificado.

El valor medio del Índice CPI modificado fue de $1,45 \pm 0,11$, siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 6, con una desviación estándar de 1,04 y un intervalo de confianza del 95% de 1,23-1,67. (Figura 8).

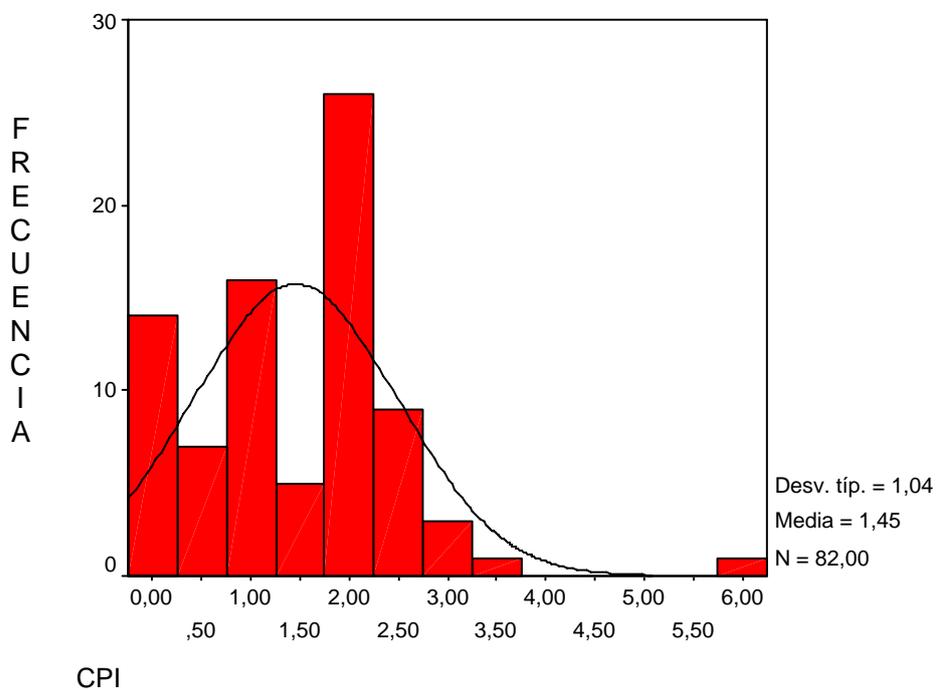


Figura 8: Representación gráfica del índice periodontal CPI modificado en la muestra estudiada.

II.-RESULTADOS ANALÍTICOS. COMPARACIÓN DEL GRUPO EXPERIMENTAL CON EL GRUPO CONTROL.

II.I.-DATOS DE HIGIENE ORAL

II.I.1.-Higiene oral.

Ya hemos señalado en la página 48 los resultados del grupo experimental, recordemos que la mayor parte de los casos 68,2% tenían una higiene oral buena (se cepillaban los dientes 1 ó 2 veces al día).

En el grupo control, de los 90 pacientes, también la mayor parte de los casos 78,9% tenían una higiene oral buena.

Al realizar la prueba de χ^2 de Pearson para valorar si existían diferencias entre ambos grupos, el valor de la misma fue de 16,13, siendo la $p < 0,01$, por lo que podemos deducir que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la higiene oral entre el grupo experimental y el grupo control, siendo mejor la higiene oral en el grupo control.

| GRADO DE HIGIENE ORAL | GRUPO EXPERIMENTAL Nº CASOS | GRUPO CONTROL Nº CASOS |
|------------------------------|--|-----------------------------------|
| EXCELENTE | 8 (9,1 %) | 16 (17,8 %) |
| BUENA | 60 (68,2 %) | 71 (78,9 %) |
| MALA | 20 (22,7 %) | 3 (3,3 %) |

$$\chi^2 = 16,13$$

$$p < 0,01$$

Tabla 4: Valoración del grado de higiene oral en cada uno de los dos grupos de estudio (experimental y control) en número de casos y porcentaje, así como valor de la significación estadística.

II.I.2.-Colutorios.

En el grupo experimental, la mayor parte de los pacientes, el 60,9% no usaban colutorios habitualmente.

De igual forma ocurría en el grupo control, siendo el porcentaje de casos que no usaba dichos colutorios del 68,9%.

Al realizar la prueba de χ^2 de Pearson para valorar si existían diferencias entre ambos grupos, el valor de la misma fue de 1,23, siendo la $p=0,27$, por lo que podemos deducir que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al empleo de enjuagues bucales de forma habitual, entre el grupo experimental y el grupo control.

| COLUTORIOS | GRUPO EXPERIMENTAL Nº CASOS | GRUPO CONTROL Nº CASOS |
|------------------|--------------------------------|---------------------------|
| HABITUALMENTE SÍ | 34 (39,1 %) | 28 (31,1 %) |
| HABITUALMENTE NO | 54 (60,9 %) | 62 (68,9 %) |

$$\chi^2 = 1,23$$

$$p = 0,27$$

Tabla 5: Número de personas y porcentaje de las mismas que utilizaban colutorios de forma habitual o no, así como valor de la significación estadística.

II.1.3.- Tipo de colutorio.

Analizado el grupo experimental, la mayoría de los pacientes empleaban un enjuague bucal de hexetidina, concretamente el 70,6%.

También en el grupo control, el porcentaje de pacientes que usaba colutorios de hexetidina era similar (67,9%).

Cuando se realizó la prueba de χ^2 de Pearson para valorar si existían diferencias entre ambos grupos, el valor de la misma fue de 0,05, siendo la $p=0,82$, por lo que podemos deducir que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de colutorio, entre el grupo experimental y el grupo control.

II.I.4.- Frecuencia de uso de los colutorios.

En el grupo experimental, la mayor parte de los pacientes se enjuagaban con algún colutorio diariamente y constituían el 52,9%.

En el grupo control, el porcentaje de pacientes era igual entre los que se enjuagaban con algún enjuague bucal diariamente, y los que no lo hacían con esta frecuencia (50%).

Al realizar la prueba de χ^2 de Pearson para valorar si existían diferencias entre ambos grupos, el valor de la misma fue de 0,05, siendo la $p= 0,82$, por lo que podemos deducir que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de uso de colutorios, entre el grupo experimental y el grupo control.

II.II.-EXPLORACION DENTAL Y PERIODONTAL

II.II.1.- Índice de placa dental de Silness y Løe.

Tras comparar el Índice de placa dental de Silness y Løe en el grupo experimental y en el grupo control se observó que en el grupo experimental la media fue de $1,28\pm 0,11$, con una desviación estándar de 0,97; en el grupo control, la media fue de $0,94\pm 0,00$, siendo la desviación estándar de 0,79.

Al aplicar la t de Student se obtuvo un valor de $t=2,58$ y una $p=0,01$; dado que p es menor de 0,05, podemos concluir que ambos grupos presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de placa dental de Silness y Løe; siendo mayor este índice en el grupo experimental. (Figura 9).

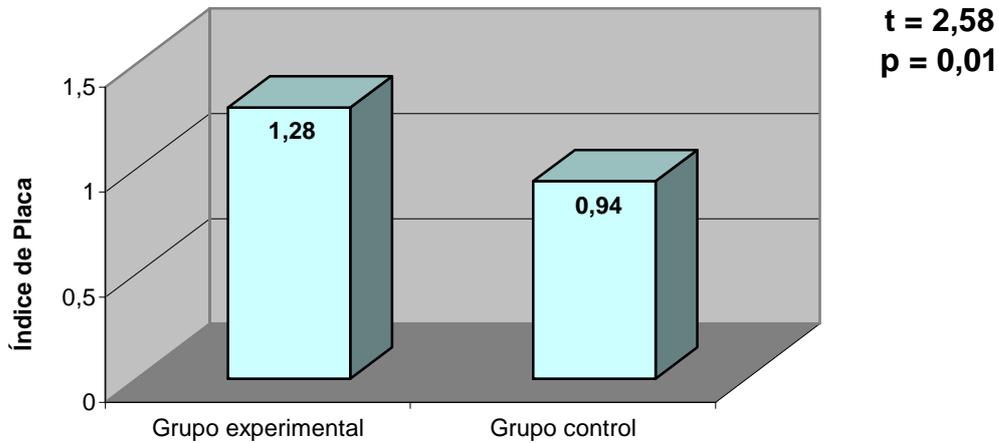


Figura 9: Representación gráfica de los promedios del índice de placa bacteriana de Silness y Løe.

II.II.2.- Estado dental.

Dientes cariados (C).

La media de dientes cariados en el grupo experimental fue de $2,10 \pm 0,36$, siendo la desviación estándar de 3,36; en el grupo control dicha media fue de $1,21 \pm 0,25$, siendo la desviación estándar de 2,37.

Aplicando la t de Student se obtuvo un valor de $t=1,95$ y una $p=0,05$; dado que p es igual a 0,05, podemos concluir que ambos grupos sí presentan diferencias estadísticamente significativas; siendo mayor el número de dientes careados en el grupo experimental. (Figura 10).

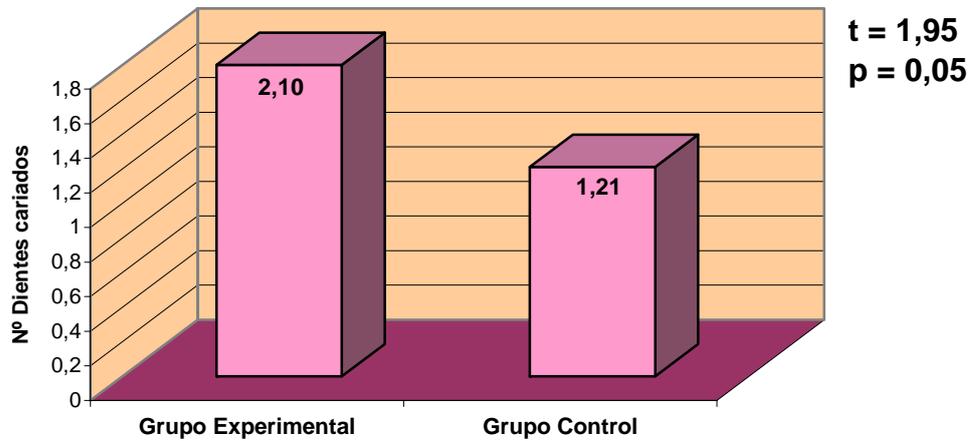


Figura 10: Representación gráfica del promedio de dientes cariados en el grupo experimental y en el grupo control.

Dientes ausentes por caries (A).

La media de dientes ausentes por caries en el grupo experimental fue de $7,55 \pm 0,80$, siendo la desviación estándar de 7,52; en el grupo control dicha media fue de $4,97 \pm 0,67$, siendo la desviación estándar de 6,34.

Aplicando la t de Student se obtuvo un valor de $t=2,48$ y una $p=0,01$; dado que p es menor de 0,05, podemos concluir que ambos grupos sí presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de dientes ausentes por caries; siendo mayor el número de dientes ausentes por caries en el grupo experimental. (Figura 11).

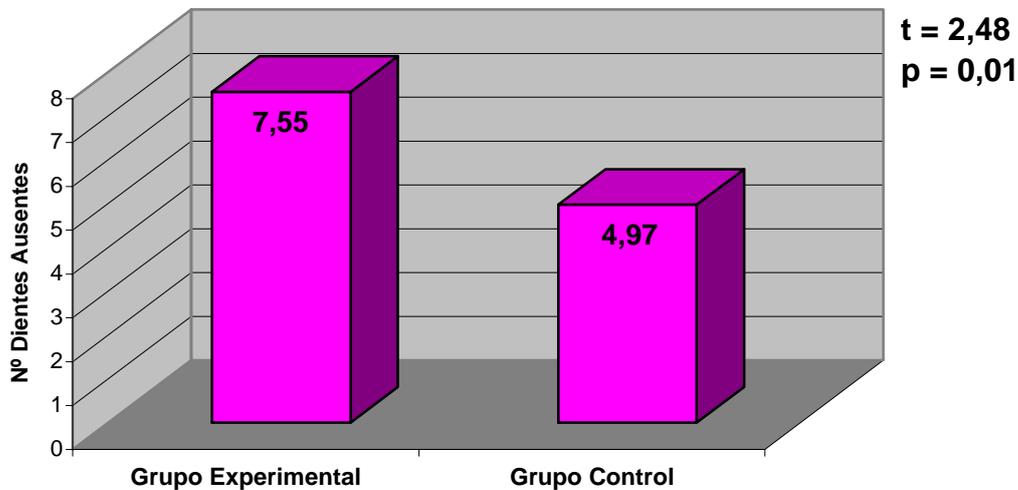


Figura 11: Representación gráfica del promedio de dientes ausentes por caries en el grupo experimental y en el grupo control.

Dientes obturados (O).

La media de dientes obturados en el grupo experimental fue de $2,27 \pm 0,37$, siendo la desviación estándar de 3,48; en el grupo control dicha media fue de $4,82 \pm 0,44$, siendo la desviación estándar de 4,22.

Aplicando la t de Student se obtuvo un valor de $t = -4,39$ y una $p = 0,00$; dado que p es menor de 0,05, podemos concluir que ambos grupos presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de dientes obturados; siendo mayor este valor en el grupo control. (Figura 12).

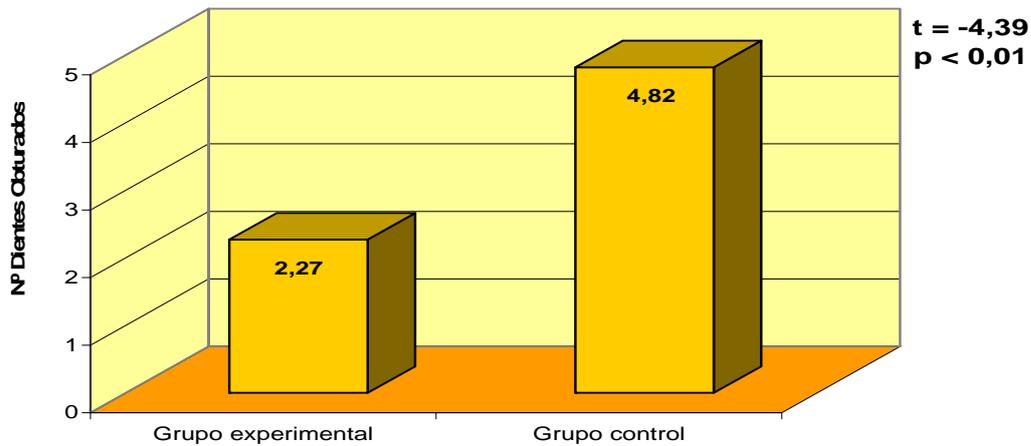


Figura 14: Representación gráfica del promedio de dientes obturados en el grupo experimental y en el grupo control.

Índice CAO.D.

La media del Índice CAO.D en el grupo experimental fue de $11,89 \pm 0,88$, siendo la desviación estándar de 8,26; en el grupo control dicha media fue de $10,97 \pm 0,71$, siendo la desviación estándar de 6,74.

Aplicando la t de Student se obtuvo un valor de $t = 0,81$ y una $p = 0,42$; dado que p es mayor de 0,05, podemos concluir que ambos grupos no presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice CAO.D. (Figura 13).

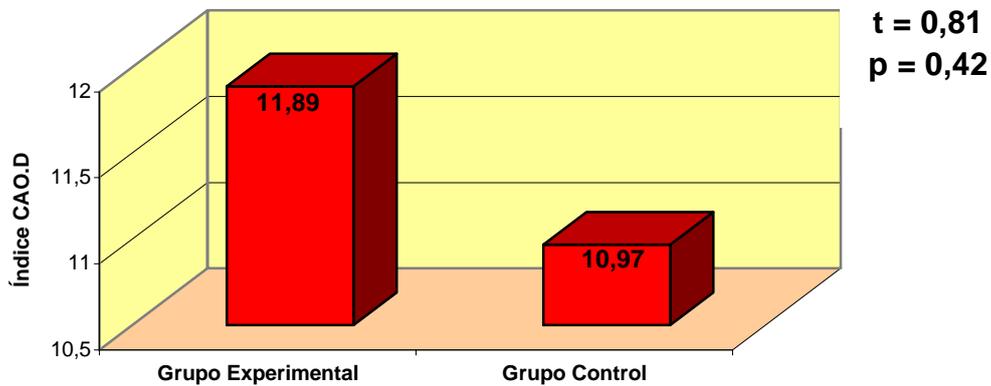


Figura 13: Representación gráfica de la media del índice CAO.D en el grupo experimental y en el grupo control.

II.II.3.- Estado periodontal mediante el Índice CPI modificado.

La media del Índice CPI modificado en el grupo experimental fue de $1,45 \pm 0,11$, siendo la desviación estándar de 1,04; en el grupo control dicha media fue de $1,29 \pm 0,10$, siendo la desviación estándar de 0,98.

Al aplicar la t de Student se obtuvo un valor de $t=1,08$ y una $p=0,28$; dado que p es mayor que 0,05, podemos concluir que ambos grupos no presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estado periodontal según el índice CPI modificado. (Figura 14).

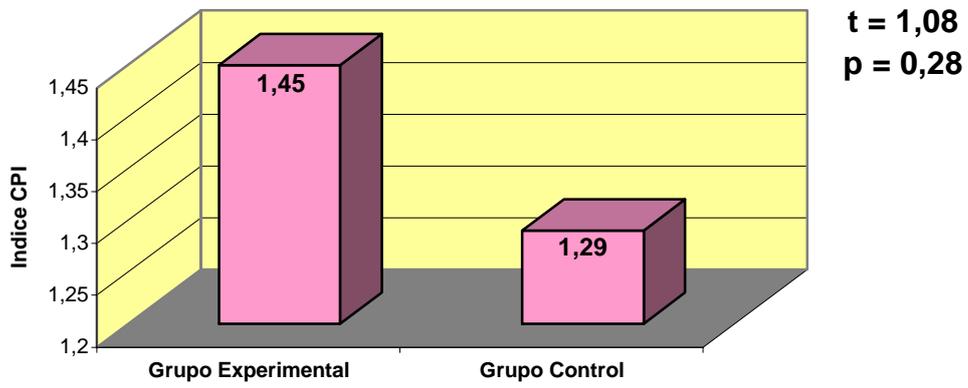


Figura 14: Representación gráfica del promedio del índice CPI modificado en el grupo experimental y en el grupo control.

III.-RESULTADOS ANALÍTICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Intentamos estudiar si existía algún tipo de relación entre las diferentes variables analizadas, es decir: la edad de los pacientes, el índice de placa dental de Silness y Løe, el índice CAO.D y el índice de estado periodontal CPI modificado. Los resultados quedan reflejados en la Tabla 6.

III.1.-Edad-Índice de placa dental de Silness y Løe

Al realizar un estudio de regresión simple, correlacionando ambas variables, se obtuvo un valor de $R=0,17$ (R es el coeficiente de correlación de Pearson) y un valor de $p=0,12$, por lo que podemos concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.2.-Edad-número de dientes Cariados

Al realizar un estudio de correlación de Pearson entre ambos parámetros, se obtuvo un valor de $R=-0,13$ y un valor de $p=0,24$, por lo que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.3.-Edad-número de dientes Ausentes.

Valorando la posible relación entre la edad de los pacientes y el número de dientes ausentes, mediante un estudio de regresión simple, se obtuvo un valor de $R=0,33$ y una $p=0,01$; de ello se deduce que la correlación entre ambas variables es estadísticamente significativa. Es decir a mayor edad, mayor número de dientes ausentes también.

III.4.-Edad-número de dientes Obturados.

Al realizar un estudio de correlación de Pearson entre ambas variables, se obtuvo un valor de $R=0,04$ y una $p=0,73$, de lo que se deduce que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.5.-Edad-índice CAO.D.

Al realizar un estudio de regresión simple entre dichas variables, se obtuvo un valor de $R=0,27$ y una $p=0,01$; por lo que se deduce que esta correlación sí es estadísticamente significativa; es decir, a mayor edad, mayor valor del índice CAO.D.

III.6.-Edad-índice CPI modificado.

Valorando la posible relación entre la edad de los pacientes y el índice CPI modificado, mediante un estudio de regresión simple, se obtuvo una $R=0,07$ y una $p=0,51$, por lo que se deduce que no había una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables.

III.7.-Índice de placa dental de Silness y Loe-número de dientes Cariados.

Al realizar un estudio de correlación de Pearson entre ambos parámetros, se obtuvo un valor de $R=0,16$ y una $p=0,14$, por lo que podemos concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.8.- Índice de placa dental de Silness y Loe-número de dientes Ausentes.

Al realizar un estudio de regresión simple entre dichas variables, se obtuvo un valor de $R=0,04$ y una $p=0,73$, de lo que se puede concluir que la correlación entre el índice de placa dental de Silness y Løe y el número de dientes ausentes, no es estadísticamente significativa.

III.9.- Índice de placa dental de Silness y Løe-número de dientes Obturados.

Valorando la posible relación entre el Índice de placa dental de Silness y Løe y el número de dientes Obturados, mediante un estudio de regresión simple, se obtuvo una $R=-0,24$ y una $p=0,03$, por lo que se deduce que sí había una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables; es decir, a mayor valor del Índice de placa dental de Silness y Løe, mayor número de dientes obturados.

III.10.- Índice de placa dental de Silness y Løe-índice CAO.D.

Al realizar un estudio de correlación de Pearson entre ambas variables, se obtuvo un valor de $R=-0,00$ y una $p=0,97$, por lo que podemos concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.11.- Índice de placa dental de Silness y Løe-índice CPI modificado.

Al realizar un estudio de regresión simple entre dichas variables, se obtuvo un valor de $R=0,55$ y una $p=0,01$, de lo que se puede deducir que la correlación entre el índice de placa dental de Silness y Løe y el índice CPI modificado, es estadísticamente significativa; es decir, a mayor valor del Índice de placa dental de Silness y Løe, mayor es también el valor del índice CPI modificado.

III.12.-Número de dientes Cariados-número de dientes Ausentes.

Valorando la posible relación entre el número de dientes Cariados y el número de dientes Ausentes, mediante el estudio de correlación de Pearson, se obtuvo un valor de $R=0,03$ y una $p=0,79$, por lo que podemos concluir que no existe una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables.

III.13.- Número de dientes Cariados-número de dientes Obturados.

Al realizar un estudio de correlación de Pearson entre ambas variables, se obtuvo un valor de $R=-0,32$ y una $p=0,02$, por lo que podemos concluir que esta correlación sí es estadísticamente significativa. A mayor número de dientes cariados, mayor número también de dientes obturados.

III.14.- Número de dientes Cariados-índice CAO.D.

Al realizar un estudio de regresión simple entre ambas variables, se obtuvo un valor de $R=0,29$ y una $p=0,01$, por lo que podemos concluir que esta correlación es estadísticamente significativa. A mayor número de dientes cariados, mayor es el valor del índice CAO.D.

III.15.- Número de dientes Cariados-índice CPI modificado.

Mediante un estudio de Pearson se relacionaron ambas variables y se obtuvo un valor de $R=0,24$ y una $p=0,03$, por lo que podemos concluir que esta correlación sí es estadísticamente significativa. De modo que a mayor número de dientes cariados, mayor es el valor del índice CPI modificado.

III.16.- Número de dientes Ausentes- número de dientes Obturados.

Valorando la posible relación entre el número de dientes Ausentes y el número de dientes Obturados, mediante un estudio de correlación de Pearson, se obtuvo un valor de $R=-0,11$ y una $p=0,32$, de lo que se deduce que dicha correlación no es estadísticamente significativa.

III.17.- Número de dientes Ausentes-índice CAO.D.

Al realizar un estudio de regresión simple entre ambas variables, se obtuvo un valor de $R=0,88$ y una $p=0,01$, por lo que podemos concluir que esta correlación sí es estadísticamente significativa. A mayor número de dientes ausentes, mayor es el valor del índice CAO.D.

III.18.- Número de dientes Ausentes-índice CPI modificado.

Mediante un estudio de Pearson se relacionaron ambas variables y se obtuvo un valor de $R=0,09$ y una $p=0,44$, por lo que podemos concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.19.- Número de dientes Obturados-índice CAO.D.

Valorando la posible relación entre el número de dientes Obturados y el índice CAO.D, mediante un estudio de regresión simple, se obtuvo un valor de $R=0,19$ y una $p=0,07$; de lo que se infiere que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.20.- Número de dientes Obturados-índice CPI modificado.

Al realizar un estudio de regresión simple entre ambas variables, se obtuvo un valor de $R=-0,25$ y una $p=0,02$, por lo que podemos concluir que esta

correlación sí es estadísticamente significativa. Ello significa que a mayor número de dientes obturados, mayor es también el valor del índice CPI modificado.

III.21.-Índice CAO.D-índice CPI modificado.

Mediante un estudio de Pearson se relacionaron ambas variables y se obtuvo un valor de $R=0,06$ y una $p=0,61$, por lo que podemos concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

RESULTADOS

| | | EDAD | ISILNLOE | C | A | O | CAOD | CPI |
|----------|------------------------|---------|----------|----------|---------|----------|---------|---------|
| EDAD | Correlación de Pearson | 1,000 | 0,171 | -0,128 | 0,334* | 0,037 | 0,269* | 0,075 |
| | Sig (bilateral) | , | 0,125 | 0,236 | 0,001 | 0,732 | 0,011 | 0,506 |
| | N | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| ISILNLOE | Correlación de Pearson | 0,171 | 1,000 | 0,164 | 0,038 | -0,237* | -0,005 | 0,549** |
| | Sig (bilateral) | 0,125 | , | 0,141 | 0,733 | 0,032 | 0,966 | 0,000 |
| | N | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| C | Correlación de Pearson | -0,128 | 0,164 | 1,000 | 0,028 | -0,319** | 0,296* | 0,239* |
| | Sig (bilateral) | 0,236 | 0,141 | , | 0,796 | 0,002 | 0,005 | 0,030 |
| | N | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| A | Correlación de Pearson | 0,334** | 0,038 | 0,028 | 1,000 | -0,108 | 0,877** | 0,086 |
| | Sig (bilateral) | 0,001 | 0,733 | 0,796 | , | 0,316 | 0,000 | 0,444 |
| | N | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| O | Correlación de Pearson | 0,037 | -0,237* | -0,319** | -0,108 | 1,000 | 0,192 | -0,248* |
| | Sig (bilateral) | 0,732 | 0,032 | 0,002 | 0,316 | , | 0,073 | 0,025 |
| | N | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| CAOD | Correlación de Pearson | 0,269 | -0,005 | 0,296** | 0,877** | 0,192 | 1,000 | 0,057 |
| | Sig (bilateral) | 0,011 | 0,966 | 0,005 | 0,000 | 0,073 | , | 0,613 |
| | N | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 |
| CPI | Correlación de Pearson | 0,075 | 0,549** | 0,239* | 0,086 | -0,248 | 0,057 | 1,000 |
| | Sig (bilateral) | 0,506 | 0,000 | 0,030 | 0,444 | 0,025 | 0,613 | , |
| | N | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 |

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

ISILNLOE: Índice de Silness y Løe

A: dientes ausentes permanentes

CAO.D: dientes cariados, ausentes y obturados permanentes

CPI: Índice periodontal CPI modificado

C: dientes cariados permanentes

O: dientes obturados permanentes

Tabla 6: Valor de las correlaciones entre las diferentes variables.

También se intentó estudiar si existía algún tipo de relación entre las diferentes variables analizadas (la edad de los pacientes, el índice de placa dental de Silness y Løe, el índice CAO. D y el índice de estado periodontal CPI modificado) y la localización de la neoplasia. Los resultados quedan reflejados en la Tabla 7. Consideramos los siguientes grupos en relación con la localización:

III.22.-Índice de placa dental de Silness y Løe-localización de la neoplasia.

Si comparamos las medias de los diferentes grupos, en función de la localización de la neoplasia maligna, constatamos que al realizar el análisis de varianza, se obtuvo un valor de $F=0,55$, siendo la $p=0,65$, por lo que se puede concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.23.-Número de dientes Cariados-localización de la neoplasia.

Al comparar las medias de los distintos grupos, según la localización del tumor maligno, constatamos que al realizar el análisis de varianza, el valor de $F=2,68$, siendo la $p=0,06$, por lo que se puede concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.24.-Número de dientes Ausentes-localización de la neoplasia.

Cuando se realizó la comparación de las medias de los distintos grupos, según la localización de la neoplasia maligna, se pudo comprobar que al hacer el análisis de varianza, el valor de $F=1,25$, siendo la $p=0,30$, por lo que se puede concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.25.-Número de dientes Obturados-localización de la neoplasia.

Si comparamos las medias de los diferentes grupos, en función de la localización del tumor maligno, constatamos que al realizar el análisis de varianza, se obtuvo un valor de $F=0,59$, siendo la $p=0,62$, por lo que se puede concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.26.-Índice CAO.D-localización de la neoplasia.

Al comparar las medias de los distintos grupos, según la localización de la neoplasia maligna, se pudo comprobar que al realizar el análisis de varianza, el valor de $F=2,02$, siendo la $p=0,12$, por lo que se puede concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

III.27.-Índice CPI modificado-localización de la neoplasia.

Cuando se realizó la comparación de las medias de los distintos grupos, según la localización del tumor maligno, se constató que al realizar el análisis de varianza, el valor de $F=1,43$, siendo la $p=0,24$, por lo que se puede concluir que esta correlación no es estadísticamente significativa.

| GRUPO SEGÚN LOCALIZACIÓN | INDICE SILNES S-LÖE | C | A | O | CAO.D | CPI |
|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | media±error típico | media±error típico | media±error típico | media±error típico | media±error típico | media±error típico |
| INTESTINO | 1,44±0,18 | 1,15±0,38 | 9,59±1,63 | 2,63±0,83 | 13,37±1,60 | 1,21±0,20 |
| MAMA | 1,75±0,25 | 1,62±0,57 | 5,96±1,20 | 1,92±0,59 | 9,53±1,42 | 1,34±0,16 |
| PULMÓN | 2,00±0,00 | 4,17±1,47 | 8,33±2,04 | 3,17±1,05 | 15,66±2,34 | 1,91±0,26 |
| OTRAS | 1,50±0,29 | 2,52±0,76 | 6,52±1,63 | 1,78±0,59 | 10,83±1,83 | 1,63±0,27 |
| SIGNIFICACIÓN | F=0,55 p=0,65 | F=2,68 p=0,65 | F=1,25 p=0,30 | F=0,59 p=0,62 | F=2,02 p=0,12 | F=1,43 p=0,24 |

C: dientes cariados permanentes

A. dientes ausentes permanentes

O: dientes obturados permanentes

CAO.D: dientes cariados, ausentes y obturados permanentes

CPI: índice periodontal CPI modificado

Tabla 7: Valor de la media y error típico para las diferentes variables dentales según la localización de la neoplasia, así como valor de las significaciones.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El cáncer es la segunda causa principal de muerte por detrás de las enfermedades cardíacas. Sin embargo las muertes por enfermedad cardíaca han disminuido un 45% en Estados Unidos desde 1950 y continúan descendiendo, mientras que las muertes por cáncer están aumentando. Tras un periodo de aumento de las muertes por cáncer durante 70 años, éstas comenzaron a descender en el año 1997 (213, 214). En el año 2000, se diagnosticaron 1,22 millones de casos nuevos de cáncer invasor (619700 varones y 600400 mujeres) (213).

La incidencia de cáncer en la población global es un dato generalmente desconocido, a excepción de determinados territorios donde existen registros de cáncer. La mortalidad por cáncer, sin embargo, está disponible a partir de las estadísticas de mortalidad publicadas por el Instituto Nacional de Estadística. En la población española, el número anual estimado de pacientes diagnosticados con cáncer, exceptuando el cáncer de piel no melanoma, para el periodo de tiempo comprendido entre los años 1993 y 1996 fue de 78440 (intervalo de credibilidad, IC, del 95%) en los varones y de 55480 (IC del 95%) en las mujeres. La neoplasia más frecuentemente hallada durante estos años en los varones españoles fue la de pulmón, seguida de la de vejiga urinaria y el cáncer colorrectal. En mujeres, el cáncer más frecuente fue el de mama, seguido del colorrectal (215). Ello coincide en parte con la distribución de la incidencia de cáncer para el año 2000 en EE.UU., siendo de mayor a menor frecuencia en varones como sigue: próstata, pulmón y colorrectal; entre las mujeres, la incidencia de cáncer de mayor a menor frecuencia fue: mama, pulmón y colorrectal.

La primera causa de mortalidad por neoplasias malignas en los varones es el cáncer de pulmón, con una tasa cruda de mortalidad de 38,1/100000 habitantes por año; en el caso de las mujeres, el cáncer de mama es la primera causa de defunción por cáncer, con una tasa cruda de mortalidad de 26,3/100000 habitantes por año (214, 216). En el

presente estudio, los cánceres más frecuentemente hallados fueron de intestino (30,7%), mama (29,5%) y de pulmón (13,6%).

El factor de riesgo más importante para el cáncer es la edad; dos terceras partes de todos los casos ocurren en personas mayores de 65 años de edad. La incidencia de cáncer aumenta a la tercera, cuarta o quinta potencia de la edad. Por tanto la probabilidad de que una persona padezca cáncer es dependiente de la edad (213); en nuestros pacientes el promedio de edad observado era de $56,75 \pm 1,51$ años, lo cual se aproxima, pero no coincide totalmente con los 65 años de edad mencionados.

En cuanto al sexo, el porcentaje de hombres afectados, según estudios, es similar al de mujeres con una pequeña ventaja hacia el sexo femenino (213); según nuestros hallazgos, había también bastante similitud en cuanto a los porcentajes, ya que el porcentaje de varones fue de 43,2%, frente a un 56,8% de mujeres; aunque, como vemos era superior en las mujeres.

Como causa etiológica predominante, muchos trabajos señalan, entre otros, la práctica de hábitos tóxicos como el tabaco o el alcohol (3, 5, 7, 9, 213). Los resultados de las estimaciones obtenidas en la incidencia de cáncer en España, demuestran un aumento en ambos sexos (215). Estos incrementos deben atribuirse, por una parte, a un posible efecto real relacionado con mayores exposiciones a factores de riesgo. Sin embargo, incluso en ausencia de mayores exposiciones, sería esperable un aumento del número de casos observado debido al envejecimiento de la población. Otros fenómenos, como la mejora en la calidad de los registros, tanto de mortalidad, basados en los certificados de defunción, como en los de incidencia de cáncer, así como una mejora en los métodos diagnósticos de algunas neoplasias, permiten observar un aumento progresivo en el número de casos que antes quedaban sin registrar correctamente.

Con respecto al tabaco, es de destacar que en el momento de la exploración bucal, el 80,7% de los pacientes del grupo experimental dijeron que no fumaban, mientras que comentaron sí hacerlo el 19,3% de los mismos. También se les preguntó si habían fumado anteriormente a lo cual respondieron que el 32,9% sí lo había hecho. Este dato de los pacientes exfumadores también es destacable, dado que cuando estos pacientes llegan a un servicio de oncología de un hospital, ya han sido canalizados a través de otros centros previos donde muchas veces ya se les ha comunicado que deberían dejar de fumar (o dejar de beber alcohol), pero este hábito tóxico lo han abandonado hace sólo algunos días o meses previos a la fecha de la exploración en el hospital.

Al comparar entre el grupo de pacientes oncológicos y un grupo control de individuos sanos de similar edad y distribución por sexo, la existencia del hábito tabáquico, obtuvimos como resultado una diferencia que no era estadísticamente significativa ($\chi^2 = 2,22$; $p = 0,14$) entre ambos grupos; sin embargo, al comparar entre estos dos grupos de pacientes los pacientes exfumadores, sí que existían diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($\chi^2 = 19,63$; $p = 0,00$), siendo mayor el número de pacientes exfumadores en el grupo experimental. Es decir, existen pacientes fumadores de la misma manera en ambos grupos de pacientes, puesto que se trata de población general, pero en lo que a pacientes exfumadores se refiere, existen diferencias a favor del grupo experimental pensando que pudiera ser debida al hecho, ya mencionado, de que al haber sido canalizados estos pacientes por otros centros sanitarios de forma previa a su llegada al hospital, ya habrían sido informados de lo perjudicial que para ellos sería continuar fumando.

En lo que a la forma de tabaco se refiere, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes oncológicos y el grupo de pacientes sanos; ya que, la forma más comúnmente encontrada en ambos grupos son los cigarrillos (en el 100% de los casos). Sin embargo, en lo que al tipo de tabaco se refiere, sí que hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre ambos

grupos de estudio ($p=0,02$), siendo los pacientes del grupo control los que más frecuentemente fumaban tabaco tipo rubio.

En cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, el 22,7% de los pacientes reconocieron que consumían alcohol diariamente.

Del mismo modo, valorando si existían diferencias entre el grupo experimental y el grupo control con respecto al hábito alcohólico, obtuvimos como resultado de la comparación un χ^2 de 3,54, siendo la $p=0,06$; se trata de unas cifras que indican que no existe una diferencia estadísticamente significativa, entre ambos grupos de pacientes.

En lo que respecta a hábitos de higiene oral, nuestros pacientes fueron interrogados y se observó que el 22,7% reconocía no cepillarse los dientes diariamente; el 68,2% de los pacientes decía cepillarse todos los días 1 ó 2 veces por día y sólo el 9,1% decía cepillarse sus dientes tres veces al día.

Cuestionario similar sobre los cuidados bucodentales, fue llevado a cabo en el grupo de individuos sanos, y las diferencias obtenidas con respecto a los pacientes oncológicos fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 =16,13$; $p=0,00$), siendo los pacientes del grupo control los que mejores hábitos de higiene oral presentaban.

Para objetivar el grado de higiene oral, realizamos un estudio mediante el índice de placa dental de Silness-Löe y observamos que el promedio de éste en los 88 pacientes oncológicos dentados fue de $1,28\pm 0,11$; mientras que en el grupo de pacientes sanos este valor fue de $0,94\pm 0,00$. En la literatura, el único trabajo que hemos hallado un poco similar al nuestro, es el llevado a cabo por Jankovic et al (49) en el que se valoró el estado bucodental de 20 pacientes sanos, con un promedio de edad y una distribución de sexo muy similar a la de nuestro grupo de estudio; así como también se valoró el estado dentario de 30 pacientes

afectados por algún tipo de neoplasia de forma previa a la administración de quimioterapia, también con un promedio de edad y una distribución de sexo muy similar a la de nuestro grupo de estudio. Estos autores emplearon para ello el mismo índice usado por nosotros, el índice de placa dental de Silness-Löe y obtuvieron un valor medio de $1,39\pm 0,65$ en el grupo de los 20 individuos sanos; mientras que en el grupo de los 30 pacientes oncológicos, de forma previa a recibir quimioterapia, el valor medio para dicho índice fue de $1,57\pm 0,90$. Lo que en este estudio no se concluye era si las diferencias eran o no estadísticamente significativas entre ambos grupos. Se observa que en ambos grupos los valores de este índice son ligeramente más elevados que los obtenidos por nosotros.

En el estudio de Jankovic et al (49), también midieron el índice gingival de Silness-Löe y obtuvieron un valor medio de $1,21\pm 0,60$ para los individuos sanos, mientras que para el grupo de pacientes oncológicos dicho valor fue de $1,32\pm 0,73$; siendo éste ligeramente más elevado en el grupo de pacientes con cáncer.

Otros muchos estudios llevados a cabo en los que se mide el índice de placa dental de Silness y Löe, se realizan en pacientes jóvenes universitarios, incluso en estudiantes de Odontología (217-224), con lo cual, no nos sirven para comparar ni siquiera con los pacientes sanos del grupo control de nuestro trabajo, puesto que los grupos no son equiparables ni en edad, ni en formación académica.

Otros de los estudios que hemos hallado, toman como índices de medición de placa bacteriana, otros diferentes al nuestro, como el de Quigley-Hein modificado por Turesky-Gilmore-Glickman (220, 222, 224-230). Consideramos que el índice de placa bacteriana de Silness y Löe es de idónea utilización en el presente estudio porque se utiliza en ensayos clínicos (208).

Al comparar nuestros hallazgos en el grupo experimental, con los obtenidos tras estudiar el grupo de individuos sanos, observamos que

existían unas diferencias estadísticamente significativas ($t=2,58$ y una $p=0,01$) entre ambos grupos; con todo ello podemos concluir que los pacientes oncológicos mostraban índices de placa dental de Silness-Löe más elevados que los pacientes sanos de nuestro estudio, lo cual, podría venir dado por la posible desmotivación de estos pacientes ante su enfermedad.

En cuanto al estado dental, el promedio del índice C.A.O.D. en nuestros pacientes fue de $11,89\pm 0,88$, cifra elevada no debida al número de dientes cariados (media de $2,06\pm 0,36$ dientes cariados por paciente) ni al número de dientes obturados (media de $2,27\pm 0,37$ dientes obturados por persona), sino debida a las ausencias dentarias por caries (media de $7,55\pm 0,80$ dientes ausentes por caries por persona).

En la encuesta epidemiológica de salud bucodental llevada a cabo en la comunidad autónoma de Extremadura en el año 2001 (231), se hacen comparativas con datos a nivel nacional y según el grupo de edad estudiado se observa que el valor del índice CAO.D oscila entre 8,4 (para adultos de 35-44 años) y 18,1 (para adultos de 65-74 años); el valor del índice CAO.D para los pacientes del grupo de estudio fue de $11,89\pm 0,88$ para una media de edad de $56,75\pm 1,51$ años, cifras intermedias a las obtenidas en la encuesta epidemiológica de la comunidad autónoma de Extremadura.

En un estudio llevado a cabo por Athanassouli et al (232) en 1990, en 736 adultos sanos, de edades comprendidas entre los 19 y los 64 años de edad se observó que el CAO.D tenía un valor de $8,99\pm 5,98$ para el rango de edad de 19 a 24 años y de $17,05\pm 6,58$ para el rango de edad de 55 a 64 años; cifra algo más elevada que la de nuestro grupo de estudio.

Relacionando la edad de nuestros pacientes con el estado dental de los mismos, observamos que a medida que aumentaba ésta, el número de dientes ausentes era también mayor ($R=0,33$; $p=0,00$); lo mismo

ocurría con el promedio del índice CAO.D ($R=0,27$; $p=0,01$). En el trabajo llevado a cabo por Lockhart et al (230) se observó que del grupo de pacientes que estudiaron, los individuos más jóvenes eran los que con más frecuencia acudían a su dentista, y normalmente eran ellos los que gozaban de un mejor estado dental.

Al valorar si existía asociación entre parámetros indicativos del grado de higiene oral, con aquellos representativos de la situación dental vimos que existía una relación positiva entre el índice de placa dental bacteriana de Silness y Løe y el promedio de dientes obturados ($R=-0,24$; $p=0,03$) y una asociación negativa entre dicho índice y el número de dientes careados ($R=0,16$; $p=0,14$). Dentro de la etiología multifactorial de la caries dental, se habla de que la placa bacteriana y más concretamente ciertos microorganismos como el *Streptococcus Mutans* o el *Lactobacillus* están en clara relación con la aparición de lesiones de caries (233); por ello, no es de extrañar que aquellos pacientes con mayores depósitos de placa bacteriana, sean también los que más dientes obturados presenten; por otro lado, dado que la presencia de placa bacteriana indica también malos hábitos higiénicos y falta de motivación de cuidados dentales, es normal que aquellos individuos con mayor índice de ésta sean también los que más tratamientos obturadores presenten.

Cuando comparamos los aspectos dentales de los pacientes oncológicos con el grupo de individuos sanos, observamos que el promedio de dientes con caries era mayor en los primeros, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($t=1,95$; $p=0,05$); al valorar el promedio de dientes ausentes por caries, observamos que era mayor en el grupo de pacientes oncológicos, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($t=2,48$; $p=0,01$); sin embargo, al valorar el promedio de dientes obturados, éste era mucho mayor en el caso de los pacientes sanos, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($t=-4,39$; $p=0,00$) a favor de dicho grupo. Se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas en el grupo de pacientes oncológicos, al

observar que a mayor número de dientes careados y ausentes por persona, mayor era también, lógicamente, el valor del índice CAO.D.

En lo que al estado periodontal se refiere mediante el índice CPI modificado, observamos que el valor de la media fue superior en el grupo de pacientes oncológicos ($1,45 \pm 0,11$) frente al valor observado en el grupo de pacientes sanos ($1,29 \pm 0,10$); aunque no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio ($t=1,08$; $p=0,28$).

En el estudio de Diamanti-Kipiotti et al (234) realizado a 169 agricultores sanos atenienses, de edades comprendidas entre los 25 y los 64 años de edad, el valor del Índice CPITN para toda la boca, fue de $1 \pm 1,4$, valor similar al hallado en ambos grupos de pacientes de nuestro estudio.

Cuando se analizaron los distintos parámetros relacionados con el estado periodontal, vimos que también se observaron correlaciones estadísticamente significativas; así pues existían asociaciones positivas entre el índice de placa dental bacteriana de Silness y Løe y el promedio del índice periodontal modificado CPI ($R=0,55$; $p=0,00$); es decir, a mayor valor del índice de placa, mayor valor del índice periodontal. La presencia de placa bacteriana, está relacionada con peor estado periodontal (233, 235).

También había asociación positiva entre el promedio de dientes cariados y el índice periodontal modificado CPI ($R=0,24$; $p=0,03$); a mayor número de dientes cariados, mayor valor del índice periodontal. Dicha asociación puede deberse a que tanto en el desarrollo de las lesiones de caries como de la patología periodontal, juega un papel muy importante la placa bacteriana (233, 235).

Existía asociación positiva, igualmente, entre el promedio de dientes obturados y el índice periodontal modificado CPI ($R=-0,25$; $p=0,02$); a mayor número de dientes obturados, mayor valor del índice periodontal.

Realizada la exploración intraoral a los pacientes, les preguntamos si usaban o no colutorios habitualmente y observamos que no existían diferencias estadísticamente significativas ($p=0,27$) entre ambos grupos de pacientes y que, aproximadamente, la tercera parte de los mismos usaba habitualmente colutorios. De las personas que usaban enjuagues bucales, aproximadamente la mitad de los mismos (en ambos grupos de pacientes), lo hacía diariamente y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes oncológicos y los pacientes sanos ($p=0,82$).

En lo que al tipo de enjuague se refiere, observamos que alrededor del 70% de los pacientes que lo utilizaban, en ambos grupos de estudio, lo hacía con colutorios de hexetidina, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes oncológicos y los pacientes sanos ($p=0,82$).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

Tras el estudio bucodental de los 88 pacientes oncológicos, previo inicio del tratamiento con quimioterapia y su comparación con un grupo control de 90 individuos sanos, de edad y sexo similares a los del grupo objeto de estudio, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes oncológicos presentaron menor motivación para la higiene oral, ya que se cepillaban menos veces al día los dientes que los individuos sanos.
2. Los pacientes oncológicos mostraban mayor cantidad de placa dental bacteriana que las personas sanas; objetivado mediante un mayor valor del índice de placa de Silness y Løe.
3. Los pacientes oncológicos tenían más dientes cariados y ausentes que los individuos sanos. En cambio, los pacientes del grupo control presentan más dientes obturados que los pacientes afectados de cáncer.
4. El estado periodontal estudiado en ambos grupos de pacientes, mediante el índice CPI modificado, demuestra que era similar en los individuos sanos y en los oncológicos.

REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz A. Cáncer: Genes y nuevas terapias. Ed. Hélice. 1997.
2. Feliu J, Artal A, Garrido P. Agentes alquilantes. En: Ordóñez A, García de Paredes ML, Feliu J, Zamora P, eds. Oncología clínica. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1992. p. 259-68.
3. Oñate RE, Bermejo A. Asistencia odontológica a pacientes oncológicos. En: Bullón P, Machuca G, eds. La atención odontológica en pacientes médicamente comprometidos. Madrid: Laboratorios Normon; 1996. p. 387-414.
4. Holmes S. The oral complications of specific anticancer therapy. Int J Nurs Stud 1991; 28: 343-60.
5. González J, Martín JM, Ascunce N. Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina interna. Madrid: Harcourt; 2000. p. 1329-31.
6. Domínguez S y Pérez-Basoco. Cáncer de cabeza y cuello. En: Díaz-Rubio E, Guillem Porta V, eds. Guía de prescripción. Oncología Médica. Madrid: Rhône Poulenc Rorer; 1998. p. 26-7.
7. Vincent T, DeVita J. Principios de quimioterapia. En: Vincent T, DeVita J, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cáncer. Principios y práctica de oncología. Barcelona: Salvat; 1988. p. 1880-5.
8. Toht BB, Martin JW, Fleming TJ. Oral complications associated with cancer therapy. An M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Periodontol 1990; 17: 508-15.

9. Bagán Sebastián JV, Peñarrocha Diago M. Patología oral inducida por fármacos y sustancias químicas. En: Esplugues J, Morcillo EJ, de Andrés-Trelles F, eds. Farmacología en clínica dental. Barcelona: J. R. Prous Editores; 1993. p. 438-9.
10. Nguyen AMH. Manejo dental de pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia. Compendio. En: Bullón P, Machuca G, eds. La atención médica en pacientes médicamente comprometidos. Madrid: Laboratorios Normon; 1996. p. 47-56.
11. Kolbinson DA, Schubert MM, Flournoy N, Truelove EL. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 130-8.
12. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76:441-8.
13. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assesment scale for the rating of oral mucosal changes associated with marrow transplantation. *Cancer* 1992; 69: 2469-77.
14. Guggenheimer J, Verbin RS, Appel BN, Schmitz J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg* 1977; 44: 58-63.
15. Lockart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 1019-25.
16. Graham KM, Pecoraro DA, Ventura M, Meyer CC. Reducing the incidence of stomatitis using a quality assesment and improvement approach. *Cancer Nurs* 1993; 16: 117-22.

17. Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta oncologica* 1990; 29:171-3.
18. Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A, Stewart AA, Stam K, Qu G-Y et al. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor β 3. *Cancer Research* 1994; 54: 1135-8.
19. Sonis S, Muska A, O'Brien J, Van Vugt A, Langer-Safer P, Keith J. Alteration in the frequency, severity and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamsters by Interleukin-11. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31B: 261-6.
20. Scully C and Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996; 32B: 281-92.
21. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
22. Antin JH, Ferrara JL. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1992; 80: 2964-8.
23. Ferrara JL. Cytokines other than growth factors in bone marrow transplantation. *Current Opinions in Oncol* 1994; 6: 127-34.
24. Aggarwal BB, Kohr WS, Hass PE. Human tumor necrosis factor. Production, purification and characterization. *J Biol Chem* 1985; 260: 2345-54.
25. Sonis ST, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine S. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 437-43.

26. Peterson DE. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. NCI Monograph 1990; 9: 61-71.
27. Gifford GE, Lohmann-Matthes MI. Gamma interferon priming of mouse and human macrophages for induction of tumor necrosis factor by bacterial lipopolysaccharides. J Nat Cancer Inst 1987; 78: 121-4.
28. Popovasilou AG. Transcription factors. New Eng J Med 1995; 332: 45-7.
29. Barnes PJJ, Karin M. Nuclear factor κ B, a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. New Eng J Med 1997; 336: 106-9.
30. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH, Mulagha MT et al. Validation of a new scoring system for the assesment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Cancer 1999; 85: 2103-13.
31. Wardley AM, Scarffe JH. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in chemoradiotherapy- induced oral mucositis. J Clin Oncol 1996; 14: 1741-4.
32. Woo SB, Sonis ST, Sonis AL. The role of Herpes simplex virus in the development of oral mucositis in bone marrow transplant recipients. Cancer 1990; 66: 2375-9.
33. Bodey GP. Oral manifestations of mieloproliferative diseases. Postgrad Med 1971; 49: 115-21.
34. Lockart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patiens receiving cancer chemotherapy. Oral Surg 1979; 48: 21-8.

35. Sonis ST, Sonis AL, Liebernan A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 468-72.
36. Bonnnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricoy-Doleux S, Guérin J, Bergeron C, LeGall E. Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1588-91.
37. Baraket NJ, Toto PD, Choukas NC. Aging and cell renewal of oral epithelium. *J Periodontol* 1969; 40: 599-02.
38. Sonis AL, Sonis ST. Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients. *J Pedo* 1979; 3: 122-8.
39. Beck S. Impact of a systematic oral care protocol on stomatitis after chemotherapy. *Cancer Nurs* 1979; 2: 185-99.
40. Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, Kunselman SJ, Iverson RK, Finck G et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993; 72: 2234-8.
41. Peterson DW, Overholser CD. Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Oral Surg* 1981; 51: 390-3.
42. Overholser CD, Peterson DE, William SL. Periodontal infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia: Prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med* 1982; 142: 551-4.
43. Dreizen S, Bodey GP, Rodríguez V. Oral complications of cancer chemotherapy. *Postgrad Med* 1975; 58: 95.

44. Dreizen S. Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978; 40: 650-5.
45. Volger W, Huguley C, Kerr W. Toxicity and antitumor effect of divided doses of methotrexate. *Arch Intern Med* 1965; 115: 285-93.
46. Al-Sarraf M. Head and neck cancer: chemotherapy concepts. *Semin Oncol* 1988; 15:70-85.
47. Elzawawy A. Treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis by allopurinol mouthwashes. *Oncology* 1991; 48: 282-4.
48. Grzegorzewski K, Ruscetti FW, Usui N, Damia G, Longo DL, Carlino JA et al. Recombinant transforming growth factor β_1 and β_2 protect mice from acutely lethal doses of 5-fluorouracil and doxorubicin. *Journal of Experimental Medicine* 1994; 180:1047-57.
49. Jankovic L, Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I, Ristic. Salivary immunoglobulins in cancer patients with chemotherapy-related oral mucosa damage. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31B: 160-5.
50. Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer* 1998; 77: 1689-95.
51. Vokes EE, Schilsky RL, Weichselbaum RR, Guaspari A, Guarnieri CM, Whaling SM et al. Cisplatin, 5-Fluorouracil, and high-dose oral leucovorin for advanced head and neck cancer. *Cancer* 1989; 63:1048-53.
52. Kanas RJ, Jensen JL, DeBoom GW. Painful oral mucosal ulcers in a patient with small cell carcinoma of the lung. *JADA* 1987; 115: 75-6.
53. Carl W, Emrich S. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent* 1991; 66: 361-9.

54. Lindquist SF, Hickey AJ, Drane JB. Effect of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978; 40: 312-4.

55. Carl W. Local Radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications. *JADA* 1993; 124: 119-23.

56. Heimdal A, Mattson T, Dahlöf G, Lönnquist B, Ringden O. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 711-6.

57. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskovski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 39-47.

58. Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 317-21.

59. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994; 30B: 234-6.

60. Oliff A, Bleyer WA, Poplack DG. Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 2: 225-6.

61. Barrett AP. Clinical characteristics and mechanisms involved in chemotherapy-induced oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 424-8.

62. Carnel SB, Blakeslee B, Oswald SG, Barnes M. Treatment of radiation-and chemotherapy-induced stomatitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 326-30.
63. Gordon B, Spadinger A, Hodges E, Ruby E, Stanley R, Coccia P. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1251-6.
64. Welbury RR, Craft AW, Murray JJ, Kernahan J. Dental health of survivors of malignant disease. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1186-7.
65. Maguire A, Craft AW, Evans RGB, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer* 1987; 60: 2570-5.
66. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwen M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1990; 66: 2645-52.
67. Dens F, Boute P, Otten J, Vinckier F, Declerk D. Dental caries, gingival health, and oral hygiene of long term survivors of paediatric malignant diseases. *Arch Dis Child* 1995; 72: 129-32.
68. Pajari U, Poikonen K, Larmas M, Lanning M. Salivary immunoglobulins, lysozyme, pH and microbial counts in children receiving anti-neoplastic therapy. *Scand J Dent Res* 1989; 97: 171-7.
69. Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, Humphrey GB, Kalsbeek H. Long term results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 68-71.

70. Sonis AL, Waber DP, Sallan S, Tarbell NJ. The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31B: 250-2.
71. Peterson DE, Sonis ST. Oral complications of cancer chemotherapy: Present status and future studies. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1251-6.
72. Wahlin YB, Matsson L. Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. *Scand J Dent Res* 1988; 96: 128-36.
73. Bascones Martínez, ed. *Tratado de Odontología*. Madrid: Smithkline Beecham, S.A.; 1998. p. 3286-8.
74. Main BE, Calman KC, Ferguson MM, Kaye SB, MacFarlane TW, Mairs RJ et al. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral microflora. *Oral Surg* 1984; 58: 545-8.
75. Shum CA, Izutsu KT, Molbo DM. Changes in salivary buffer capacity in patients undergoing cancer chemotherapy. *J Oral Med* 1979; 34: 76-80.
76. Wahlin YB. Salivary secretion rate, yeast cells, and oral candidiasis in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 689-95.
77. Rosenthal S, Kaufman S. Vincristine neurotoxicity. *Ann Intern Med* 1994; 80: 733-4.
78. Aker SN. Oral findings in the cancer patient. *Cancer* 1979; 43: 2103-7.
79. Reynolds MA, Minah GE, Weikel DS, Williams LT, Overholser CD, DePaola LG, et al. Periodontal disease and oral microbial susseions during myelosuppressive cancer chemotherapy. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 185-9.

80. Slots J. New views on periodontal microbiota in special patient categories. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 411-20.

81. Galili D, Donitza A, Garfunkel A, Sela MN. Gram-negative enteric bacteria in the oral cavity of leukemia patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 459-62.

82. Dreizen S, McCredie KB, Bodey GP, Keating MJ. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 650-3.

83. Sixou JL, de Medeiros-Batista O, Bonnaure-Mallet M. Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996; 32B: 306-10.

84. McElroy TH. Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: oral considerations. *JADA* 1984; 109: 454-6.

85. National Institutes of Health. National institutes of health consensus development conference statement: oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. *JADA* 1989; 119: 179-83.

86. Dreizen S. Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1978; 40: 650-5.

87. Peterson DE, Minah GE, Reynolds MA, Weikel DS, Overholser CD, DePaola LG et al. Effect of granulocytopenia on oral microbial relationships in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 720-3.

88. Bodey GP. Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chron Dis* 1966; 19: 667-87.

89. Rand KH, Kramer B, Jhonson AC. Cancer chemotherapy associated symptomatic stomatitis. *Cancer* 1982; 50: 1262-5.
90. Montgomery MT, Redding SW, LeMaistre CF. The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 238-42.
91. Wingard JR, Niehaus CS, Peterson DE, Jones RJ, Piantadosi S, Stefan Lewin L et al. Oral mucositis after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 419-24.
92. Sttaford R, Lockhart P, Sonis A. Hematologic parameters as predictors of oral involvement in the presentation of acute leukemia. *J Oral Med* 1982; 37: 38-41.
93. Lynch MA, Ship II. Initial oral manifestations of leukemia. *J Am Dent Assoc* 1977; 75: 932-40.
94. Barret AP. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 313-6.
95. Overholser CD, Peterson DE, Begman SA. Dental extractions in patients with leukemia. *J Oral Surg* 1982; 40: 296-8.
96. DePaola LG, Minah GE, Peterson DE, Williams LT, Overholser CD, Stansbury DM et al. Dental care for patiens receiving chemotherapy. *JADA* 1986; 112: 198-203.
97. Laine PO, Lindquist JC, Pyrhönen SO, Strand-Pettinen M, Teerenhovi LM, Meurman JH. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992; 28B: 103-7.

98. Hickey AJ, Toth BB, Lindquist SB. Effect of intravenous hyperalimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent* 1982; 47: 188-93.
99. Carl W, Higby DJ. Oral manifestations of bone marrow transplantation. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 81-7.
100. Öhrn KO, Wahlin YB, Sjödén PO, Wahlin ACE. Indications for and referrals to oral care for cancer patients in a county hospital. *Acta Oncológica* 1996; 35: 743-8.
101. Ellegard B, Bergman OJ, Ellegard J. Effect of plaque removal on patients with acute leukemia. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 54-8.
102. Peterson DE, Overholser CD. Dental management of leukemic patients. *Oral Surg* 1979; 47: 40-2.
103. Sonis S, Kunz A. Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 19-22.
104. Solomon MA. Oral sucralfate suspension for mucositis. *New Engl J Med* 1986; 315: 459-60.
105. Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR, George SL, Dodge RK, Blankenship KR et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr* 1988; 113: 758-63.
106. Epstein JB, Schubert MM. Management of orofacial pain in cancer patients. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1993; 29B: 243-50.

107. Clark PI, Slevin ML. Allopurinol mouthwash and 5-fluorouracil induced oral toxicity. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11: 267-8.

108. Tsavaris N, Caragiauris P, Kosimidis P. Reduction of oral toxicity of 5-fluorouracil by allopurinol mouthwashes. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 405-6.

109. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 483-93.

110. Wahlin YB. Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 279-87.

111. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT. Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. *JADA* 1987; 114: 461-7.

112. Ferretti GA, Hansen IA, Whittenburg K, Brown AT, Lillich T, Ash RC. Therapeutic use of chlorhexidine in bone marrow transplant patients: case studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 683-7.

113. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy-and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 331-8.

114. De Beule F, Ferrant A. The effectiveness of a preventive regimen on the periodontal health of patients undergoing chemotherapy for leukemia and lymphoma. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 346-7.

115. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2056-63.

116. McGaw WT, Belch A. Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 275-80.

117. Rahn R, Adamietz IA, Boettcher HD, Schaefer V, Reimer K, Fleischer W. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology* 1997; 195: 57-61.

118. Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, Etzell PS, Burnham NI, Therneau TM et al. A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer* 1990; 65: 1879-82.

119. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 682-9.

120. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D et al. 5-Fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer* 1994; 70: 732-5.

121. Kürer I, Kuzmits R, Linkesch W, Ludwig H. Topical PGE₂ enhances healing of chemotherapy-associated mucosal lesions. *The Lancet* 1986; 1: 263.

122. Mills EED. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer* 1988; 57: 416-7.

123. Kalhs P, Lechner K, Stockschlader M. Pentoxifylline did not prevent transplant-related toxicity in 31 consecutive allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood* 1992; 80: 2683.

124. Attal H, Huguet F, Rubie H. Prevention and regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: a prospective randomized trial. *Blood* 1993; 82: 732-6.

125. Clift RA, Bianco JA, Applebaum FR. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of regimen-related toxicities in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 2025-30.

126. Verdi CJ, Garewal HS, Koenig M, Vaughn B. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial of pentoxifylline for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Oral Surg* 1995; 80: 36-42.

127. Wadley RG, Redman RS, Graham ML, Krasnov SH, Anderson A, Cohen MH et al. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *The American Journal of Medicine* 1992; 92: 481-4.

128. Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM et al. La laserthérapie dans la prévention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer* 1992; 79: 183-91.

129. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Niki K, Schubert MM et al. Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76: 2550-6.

130. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 449-52.

131. Loprinzi CL, Foote RL, Michalak J. Alleviation of cytotoxic therapy-induced normal tissue damage. *Semin Oncol* 1995; 2: 95-7.
132. Meloni G, Capria S, Proia A, Trisolini SM, Mandelli F. Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *Lancet* 1996; 347: 1691-2.
133. Verdi CJ, Garewal HS, Koenig LM, Vaughn B, Burkhead T. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial of pentoxifylline for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 36-42.
134. Clarke J, Edwards B, Srpek L, Regester G. Evaluation of a bovine lactoferrin as a topical therapy for chemotherapy-induced mucositis in the golden Syrian Hamster. *Oral Oncol* 1999; 35: 197-202.
135. Clarke J, Butler R, Howarth G, Read L, Regester G. Exposure of oral mucosa to bioactive milk factors reduces severity of chemotherapy-induced mucositis in the hamster. *Oral Oncol* 2002; 38: 478-85.
136. Hejna M, Köstler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1994-2002.
137. Sonis ST, Van Vugt AG, Brien JPO, Muska AD. Transforming growth factor- β 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncology* 1997; 33: 47-54.
138. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 164-70.

139. Gabrilove J, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous J et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988; 318: 1414-22.

140. Lieschke GJ, Ramenghi U, O'Connor M, Sheridan W, Szer J, Morstyn G. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *British Journal of Haematology* 1992; 82: 589-95.

141. Lieschke GJ, Maher D, Cebon J, O'Connor M, Green M, Sheridan W et al. Effects of bacterially synthesized recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with advanced malignancy. *Ann Intern Med* 1989; 110: 357-64.

142. Morstyn G, Campbell L, Souza LM, Alton NK, Keech J, Green M et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988; 4: 667-72.

143. Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, Layton JE, Maher D, O'Connor M et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1554-62.

144. Sheridan WP, Morstyn G, Wolf G, Dodds A, Lusk J, Maher D et al. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1989; 2: 891-5.

145. Pettengel R, Gurney H, Radford, Deakin DP, James R, Wilkinson PM et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80: 1430-6.

146. Taylor K McD, Jagannath S, Spitzer G, Spinolo JA, Tucker SL, Fogel B, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1791-9.

147. Brandt SJ, Peters WP, Atwaker SK, Kurtzberg J, Borowitz MJ, Jones RB et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988; 318: 869-76.

148. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, Crowther D, Souza LM, Alton NK et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intense chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987; 56: 809-13.

149. Peters WP, Stuart A, Affronti ML, Kim CS, Coleman RE. Neutrophil migration is defective during recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor infusion after autologous bone marrow transplantation in humans. *Blood* 1988; 72: 1310-5.

150. Lefebvre JL, Domenge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol* 2002; 38: 337-42.

151. O'Sullivan EA, Duggal MS, Bailey CC, Curzon MEJ, Hart P. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia. *Oral Med* 1993; 76:161-8.

152. Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Oral candidiasis: effects of antifungal therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody and mucosal adherence of candida albicans. *Oral Surg* 1981; 51: 32-6.

153. Carpentieri U. Clinical experience in prevention of candidiasis by nystatin in children with acute leukemia. *J Pediatr* 1978; 92: 593-4.
154. Meunier F, Paesmans M , Autier P. Value of antifungal prophylaxis with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994; 30B: 196-9.
155. Jones JM. Necrotizing candida esophagitis: failure of symptoms and roentgenographic findings to reflect severity. *JAMA* 1980; 244: 2190-1.
156. Avilés A. Clotrimazole treatment for prevention of oral candidiasis in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy. *American J Med* 1987; 82: 867-8.
157. Bagán JV, ed. Atlas de las enfermedades de la mucosa oral. Barcelona: Syntex Latino, SA; 1995. p. 20.
158. Mitchell CD. Acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex infections in immunocompromised patients. *Lancet* 1981; 1: 1389-92.
159. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72:1612-7.
160. Redding SW, Montgomery MT. Acyclovir prophylaxis for oral herpes simplex virus infection in patients with bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 680-3.
161. Dreizen S, McCredie KB, Keating J. Chemotherapy-associated oral hemorrhages in adults with acute leukemia. *Oral Surg* 1984; 57: 494-8.
162. Araneo M, Bruckner HW, Grossbard ML, Frager D, Homel P, Marino J et al. Biweekly low-dose sequential gemcitabine, 5-fluorouracil,

leucovorin, and cisplatin (GFP): a highly active novel therapy for metastatic adenocarcinoma of the exocrine pancreas. *Cancer Investigation* 2003; 21: 489-96.

163. Galetta D, Gebbia V, Giotta F, Durini E, Romito S, Borsellino N et al. Gemcitabine and docetaxel every 2 weeks in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2002; 38: 79-84.

164. Hess V, Salzberg M, Borner M, Morant R, Roth AD, Ludwig C et al. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 66-8.

165. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 4628-35.

166. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW et al. Irinotecan/cisplatin in advanced, treated gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology* 2002; 16: 16-8.

167. Grau JJ, Domingo J, Blanch JL, Verger E, Castro V, Nadal A et al. Multidisciplinary approach in advanced cancer of the oral cavity: outcome with neoadjuvant chemotherapy according to intention-to-treat local therapy. A phase II study. *Oncology* 2002; 63: 338-45.

168. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 472-80.

169. Tomlinson SK, Melin SA, Higgs V, White DR, Savage P, Case D et al. Schedule-selective biochemical modulation of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer--a phase II study. *BMC Cancer* 2002; 2: 9-12.
170. Sugiyama T, Yakushiji M, Kamura T, Ikeda M, Umesaki N, Hasegawa K et al. Japan CPT-11 Study Group. Irinotecan (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Oncology* 2002; 63: 16-22.
171. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 1593-9.
172. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87: 4 08-14.
173. Korac B, Buzadzic B. Doxorubicin toxicity to the skin: possibility of protection with antioxidants enriched yeast. *Journal of Dermatological Science* 2001; 25: 45-52.
174. Verschraegen CF, Westphalen S, Hu W, Loyer E, Kudelka A, Volker P et al. Phase II study of cetorelix, a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2003; 90: 552-9.
175. Ottaiano A, Tambaro R, Greggi S, Prato R, Di Maio M, Esposito G et al. Safety of cisplatin after severe hypersensitivity reactions to carboplatin in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Anticancer Research* 2003; 23: 3465-8.

176. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *British Journal of Cancer* 2003; 89: 477-81.

177. Markman M, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Markman M. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecologic Oncology* 2003; 89: 514-6.

178. Liu CY. Fluorouracil for allergic reactions to capecitabine. *Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36: 1897-9.

179. Kim J, Millikan RE, Smith TL, Tu SM, Pagliaro LC, Logothetis CJ. Treating refractory advanced or metastatic urothelial carcinoma with interleukin-2: a phase II study. *Urologic Oncology* 2003; 21: 21-6.

180. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, Shirai T, Sohma S, Yamaoka T et al. Phase I study of the combination of gemcitabine and nedaplatin for treatment of previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 91-7.

181. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Geyer SM, Iturria NL et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma.[comment] *Comment in: Mayo Clin Proc* 2003; 78: 34-9.

182. Neri B, Doni L, Fulignati C, Perfetto F, Turrini M, Andreoli F et al. Raltitrexed plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal carcinoma: a multicentric phase II trial. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 719-24.

183. Tolcher AW, Ochoa L, Hammond LA, Patnaik A, Edwards T, Takimoto C et al. Cantuzumab mertansine, a maytansinoid immunoconjugate directed to the CanAg antigen: a phase I,

pharmacokinetic, and biologic correlative study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 211-22.

184. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Storti S, Zaccaria A, Pavone E, Moretti L et al. Randomized trial of 8-week versus 12-week VNCOP-B plus G-CSF regimens as front-line treatment in elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1364-9.

185. Saad ED, Kraut EH, Hoff PM, Moore DF, Jones D, Pazdur R et al. Phase II study of dolastatin-10 as first-line treatment for advanced colorectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2002; 25: 451-3.

186. Herbst RS, Khuri FR, Lu C, Liu DD, Fossella FV, Glisson BS et al. The novel and effective nonplatinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: potential for decreased toxicity and combination with biological therapy. *Cancer* 2002; 95: 340-53.

187. Hromas R, Cooper S, Broxmeyer HE. The chemokine CCL21 protects normal marrow progenitors from Ara-C cytotoxicity. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2002; 50: 163-6.

188. Patel DH, Allay JA, Belt JA, Sorrentino BP. Retroviral transfer of the hENT2 nucleoside transporter cDNA confers broad-spectrum antifolate resistance in murine bone marrow cells. *Blood* 2000; 95: 2356-63.

189. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C et al. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 2045-52.

190. Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L et al. A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 2002; 58: 1759-64.

191. Vazquez E, Lucaya J, Castellote A, Piqueras J, Sainz P, Olive T et al. Neuroimaging in pediatric leukemia and lymphoma: differential diagnosis. *Radiographics* 2002; 22: 1411-28.

192. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94: 173-81.

193. Zielinska E, Bodalski J. Growth retardation and osteomalacia as a result of ifosfamide nephrotoxicity in a 3-year-old boy whose genotype reveals the genes encoding glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1. *Cytobios* 2001; 106: 193-200.

194. Racz I, Tory K, Gallyas F, Berente Z, Osz E, Jaszlits L et al. BGP-15 - a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor - protects against nephrotoxicity of cisplatin without compromising its antitumor activity. *Biochemical Pharmacology* 2002; 63: 1099-111.

195. Caglar M, Yaris N, Akyuz C. The utility of (99m)Tc-DMSA and Tc(99m)-EC scintigraphy for early diagnosis of ifosfamide induced nephrotoxicity. *Nuclear Medicine Communications* 2001; 22: 1325-32.

196. Keefe DL. The cardiotoxic potential of the 5-HT(3) receptor antagonist antiemetics: is there cause for concern?. *Oncologist* 2002; 7: 65-72.

197. Choudhury RC, Jagdale MB. Vitamin E protection from/potential of the cytogenetic toxicity of cisplatin in Swiss mice. *Journal of Chemotherapy* 2002; 14: 397-405.

198. Stone PJ, Goodheart MJ, Rose SL, Smith BJ, DeYoung BR, Buller RE. The influence of microvessel density on ovarian carcinogenesis. *Gynecologic Oncology* 2003; 90: 566-71.
199. Dincer Y, Akcay T, Tortum OB, Alademir Z, Onen S, Dogusoy G. Evaluation of O6-methylguanine DNA methyltransferase activity in patients with gastric cancer. *Oncology Research* 2003; 13: 205-9.
200. Deng Y, Yao L, Chau L, Peng Y, Liu X, Au WS et al. N-Myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) inhibits glioblastoma cell proliferation. *International Journal of Cancer* 2003; 106: 342-7.
201. Trosko JE. The role of stem cells and gap junctional intercellular communication in carcinogenesis. *Journal of Biochemistry & Molecular Biology* 2003;36:43-48.
202. Stamp DH. Three hypotheses linking bile to carcinogenesis in the gastrointestinal tract: certain bile salts have properties that may be used to complement chemotherapy. *Medical Hypotheses* 2002; 59: 398-405.
203. Michaelson MD, Ryan DP, Fuchs CS, Supko JC. A phase I study of 9-nitrocaptopotecin given concurrently with capecitabine in patients with refractory, metastatic solid tumors. *Cancer* 2003; 97: 148-54.
204. Corso A, Arcaini L, Caberlon S, Zappasodi P. A combination of dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin is less toxic and more effective than high-dose cyclophosphamide for peripheral stem cell mobilization in multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87: 1041-5.
205. Cottu PH, Extra JM, Espie M, Marolleau JP. High-dose sequential epirubicin and cyclophosphamide with peripheral blood stem cell support for advanced breast cancer: results of a phase II study. *British Journal of Cancer* 2001; 85: 1240-6.

206. Schrama JG, Baars JW, Holtkamp MJ, Schornagel JH. Phase II study of a multi-course high-dose chemotherapy regimen incorporating cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in stage IV breast cancer. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28: 173-80.
207. Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Montiel-Cervantes L, Sánchez-Cortés E. Prospective randomized clinical trial comparing high-dose ifosfamide + GM-CSF vs high-dose cyclophosphamide + GM-CSF for blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 1141-6.
208. Cuenca E. La identificación de problemas en Odontología Comunitaria. En: Cuenca E., Manau C, Serra LL, eds. *Manual de Odontología Preventiva y Comunitaria*. Barcelona: Ed. Masson, S.A. 1991. p. 226-42.
209. WHO. *Oral Health Surveys Basic Methods*. 2^a Edition. World Health Organization. Geneva, 1977.
210. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J* 1982; 32: 281-91.
211. Cutress T., Ainamo J., Sardo-Infirri J. The Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) procedure for population groups and individual. *Int Dent J* 1987; 37: 223-33.
212. Ainamo J. Epidemiología de la enfermedad periodontal. En: Lindhe J, ed. *Periodontología Clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1989. p.70-86.
213. Longo DL. Oncología y Hematología. En: Braunwald E, Fauci As, Kasper DL, Hauser SL, Longo DI, Jameson JL, eds. *Principios de*

Medicina Interna. Barcelona: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001. p. 579-81.

214. Numero de defunciones según las principales causas de muerte y sexo. Resultados Nacionales del INE (Instituto Nacional de Estadística). Año 2000.

215. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borrás JM et al. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993-1996. Gac Sanit 2001; 15: 380-8.

216. Brown A, Green S. Estimación de la incidencia y mortalidad del cáncer de mama. Ciencia Hoy 2003; 13: 74-79.

217. Tenenbaum H. A clinical study comparing the with of attached gingiva and the prevalence of gingival recesions. J Clin Periodontol 1982; 9: 86-92.

218. Tedesco LA, Keffer MA, Davis EL, Christersson LA. Effect of a social cognitive intervention on oral health status, behavior reports, and cognitions. J Periodontol 1992; 63: 567-75.

219. Van der Weijden GA, Danser MM, Nijboer A, Timmerman MF, Van der Velden U. The plaque-removing efficacy of an oscillating/rotating toothbrush. A short-term study. J Clin Periodontol 1993; 20: 273-8.

220. Linde J, Rosling B, Socransky SS, Volpe AR. The effect of a triclosan-containing dentifrice on established plaque and gingivitis. J Clin Periodontol 1993; 20: 327-34.

221. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Nijboer A, Lie MA, van der Velden U. A comparative study of electric toothbrushes for the effectiveness of plaque removal in relation to toothbrushing duration. J Clin Periodontol 1993; 20: 476-81.

222. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Reijerse E, Snoek CM, van der Velden U. Comparison of 2 electric toothbrushes in plaque-removing ability. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 648-52.

223. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Reijerse E, Mantel MS, van der Velden U. The effectiveness of an electronic toothbrush in the removal of established plaque and treatment of gingivitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 179-82.

224. Bokor M. Effect of hexetidine spray on dental plaque following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 1080-3.

225. Carter-Hanson C, Gadbury-Amyot C, Killoy W. Comparison of the plaque efficacy of a new flossing aid (Quik Floss®) to finger flossing. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 873-8.

226. Shibly O, Schifferle RE, Ciancio SG, Tarakji M, Mather ML. A clinical comparison of 2 electric toothbrush designs. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 260-3.

227. Forgas-Brockman LB, Carter-Hanson C, Killoy WJ. The effects of an ultrasonic toothbrush on plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 375-9.

228. Heasman Pa, Stacey F, Heasman L, Sellers P, Macgregor IDM, Kelly PJ. A comparative study of the Philips HP 735, Braun/Oral B D7 and the Oral B 35 Advantage toothbrushes. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 85-90.

229. Chava VK. An evaluation of the efficacy of a curved bristle and conventional toothbrush. A comparative clinical study. *J Periodontol* 2000; 71: 785-9.

230. Lockhart PB, Clark J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 76: 236-41.

231. Primera Encuesta Epidemiológica de Salud Bucodental en la Comunidad Autónoma de Extremadura 2001.

232. Athanassouli T, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata H, Panagopoulos H. Oral health status of adult population in Athens, Greece. *Community Dent Oral Epidemiol* 1990; 17: 82-4.

233. Baca P, Llodra JC, Bravo M. Caries dental. Etiopatogenia. Clínica. Diagnóstico. Control y tratamiento. En: *Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología*. Madrid: IM&C, 1996. p 219-32.

234. Diamanti-Kipiotti A, Papapanou PN, Moraitaki-Tsami A, Lindhe J, Mitsis F. Comparative estimation of periodontal conditions by means of different index systems. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 656-61.

235. Martínez P. Enfermedad periodontal. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo et al. *Medicina Oral*. 1ª ed. Barcelona: Masson SA, 1995. p 103-17.